

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ РЕАКЦИЯ ОЧАГА ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ДЕЙСТВИИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ

Н.А. Клименко, В.В. Золотухин

Харьковский государственный медицинский университет

На модели хронического асептического карагиненового воспаления у крыс изучено влияние низкоинтенсивного гамма-излучения на лейкоцитарную реакцию очага хронического воспаления. Показано, что низкоинтенсивное гамма-излучение в дозах 0,1; 0,5 и 1 Гр заметно влияет на лейкоцитарную реакцию очага хронического воспаления. Наибольшие изменения наблюдаются при облучении в более ранние сроки воспаления (3-и сутки), чем в более поздние (7-е сутки). Установлено, что дозы 0,1; 0,5 и 1 Гр оказывают стимулирующее действие на нейтрофильную реакцию очага хронического воспаления, в том числе эффективны и малые дозы (до 0,2 Гр). Показано, что кроме немедленных радиационных эффектов имеют место отсроченные эффекты, а кроме линейных – нелинейные.
Ключевые слова: хроническое воспаление, гамма-излучение, лейкоцитарная реакция очага.

Актуальность выяснения эффектов и механизмов действия низкоинтенсивного ионизирующего излучения в сравнительно небольших дозах в настоящее время не вызывает сомнений. Установлено, что именно такое излучение является основной причиной возникновения злокачественных новообразований при действии радиации [1]. С действием такого излучения человек сталкивается на предприятиях с повышенным радиационным фоном, массово – на радиационно загрязненных территориях. Для Украины эта проблема особенно важна после аварии на Чернобыльской АЭС [2]. В патологии первостепенный интерес вызывает действие ионизирующего излучения на воспаление, как типовой патологический процесс, лежащий в основе большинства заболеваний, тем более непосредственно связанный с системами организма, которые поражаются ионизирующим излучением, в первую очередь такими, как система крови, иммунная система, микроциркуляторное русло и т. д. Соответственно большое количество людей, подвергающихся действию низкоинтенсивного излучения, имеет хронические воспалительные заболевания, при этом хроническое воспаление само по себе является предопухолевым состоянием [3]. Вместе с тем влияние низкоинтенсивного ионизирующего излучения на хроническое воспаление исследовано недостаточно.

Целью данного исследования явилось изучение влияния низкоинтенсивного γ -излучения на лейкоцитарную реакцию очага хронического воспаления, являющуюся, как известно, основным показателем воспалительного процесса.

Материал и методы. Работа выполнена на 96 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. В качестве модели хронического воспаления было выбрано карагиненовое асептическое гранулематозное воспаление. Моделирование воспаления, облучение (источник γ -излучения, дозы), декапитацию осуществляли так же, как описано в работе [4].

О лейкоцитарной реакции очага воспаления судили на основании определения относительного количества лейкоцитов в экссудате, полученном из гранулемы, и их функциональной активности. Относительное количество лейкоцитов в экссудате подсчитывали в мазках, окрашенных по Романовскому [5]. О функциональном состоянии лейкоцитов судили по активности маркерных ферментов: миелопероксидазы (К.Ф. 1.11.1.7) и кислой фосфатазы (К.Ф. 3.1.3.2) в нейтрофилах, α -нафтилацетат-эстеразы (α -НАЭ) в лимфоцитах и моноцитах, которые определяли цитохимически методами Грехема–Кнолля, Берстона и Леффлера соответственно и выражали в средних цитохимических коэффициентах (СЦК), за исключением ак-

тивности α -НАЭ в лимфоцитах, которую выражали в виде относительного количества лимфоцитов, содержащих α -НАЭ [5].

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

Результаты и их обсуждение. При изучении количества нейтрофилов в очаге воспаления установлено, что при облучении к 3-м суткам и забое сразу после облучения отмечается достоверное увеличение их числа при всех дозах облучения (рис. 1, *a*). Характерно, что это увеличение является весьма значительным (в 2 раза) и одинаковым для всех доз. При забое на 7-е сутки отмечается незначительное увеличение количества нейтрофилов при всех дозах облучения (рис. 1, *b*). При облучении к 7-м суткам и забое сразу после облучения наблюдается бимодальная зависимость количества клеток от дозы облучения. Так, при дозах 0,1 и 1,0 Гр происходит некоторое увеличение их числа, и практически оно не изменяется при дозе 0,5 Гр (рис. 1, *в*). Отсроченный эффект облучения на 14-е сутки практически отсутствует (рис. 1, *г*).

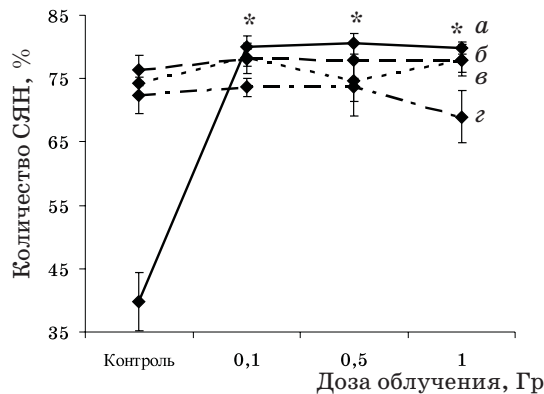


Рис. 1. Количество сегментоядерных нейтрофилов (СЯН) в очаге хронического воспаления у крыс в зависимости от дозы облучения при облучении к 3-м суткам и забое на 3-и (*a*) и 7-е (*б*) сутки и при облучении к 7-м суткам и забое на 7-е (*в*) и 14-е (*г*) сутки от начала воспаления. * достоверные различия с контролем

Количество моноцитов при облучении к 3-м суткам и забое сразу после облучения снижается при всех дозах, достоверно – при дозе 0,1 Гр (рис. 2, *a*). Отсроченный эффект на 7-е сутки практически отсутствует (рис. 2, *б*). При облучении к 7-м суткам и забое сразу после облучения и при изучении отсроченного эффекта на 14-е сутки также отмечается достоверное снижение количества моноцитов при дозе 0,1 Гр (рис. 2, *в*, *г*).

При изучении количества лимфоцитов сразу после облучения к 3-м суткам воспаления отмечается достоверное их снижение

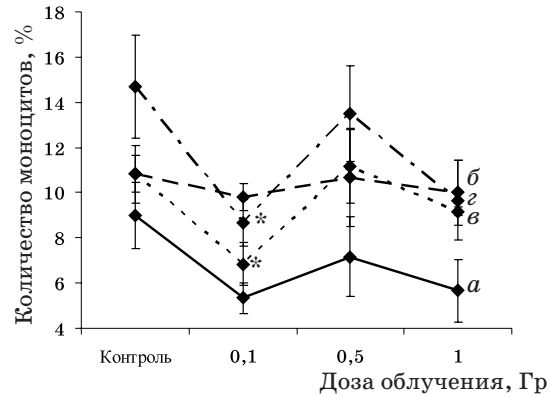


Рис. 2. Количество моноцитов в очаге хронического воспаления у крыс в зависимости от дозы облучения. Обозначения те же, что и на рис. 1

при всех дозах облучения (рис. 3, *a*), а при исследовании отсроченного эффекта на 7-е сутки – незначительное снижение при дозе 0,5 Гр (рис. 3, *б*). При облучении к 7-м суткам и забое сразу после облучения количество лимфоцитов несколько уменьшается при дозах 0,1 и 0,5 Гр и незначительно увеличивается при дозе 1,0 Гр (рис. 3, *в*), при изучении отсроченного эффекта на 14-е сутки наблюдаются такие же изменения (рис. 3, *г*).

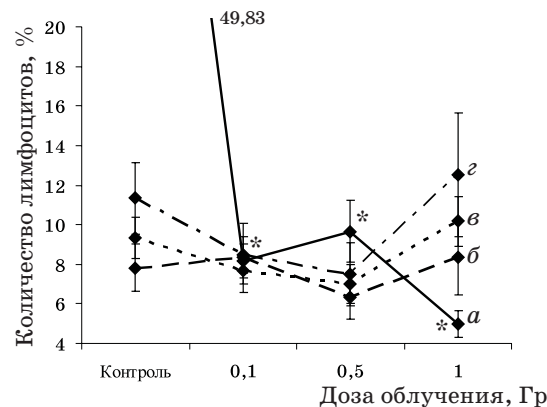


Рис. 3. Количество лимфоцитов в очаге хронического воспаления у крыс в зависимости от дозы. Обозначения те же, что и на рис. 1

При изучении активности миелопероксидазы в нейтрофилах при облучении к 3-м суткам и забое сразу после облучения отмечается некоторое снижение ее активности при всех дозах облучения (рис. 4, *a*), а при исследовании отсроченного эффекта на 7-е сутки отмечается бимодальность – незначительное снижение активности при дозе 0,1 Гр, достоверное снижение при дозе 1 Гр и некоторое повышение при 0,5 Гр (рис. 4, *б*). При изучении активности миелопероксидазы в нейтрофилах при облучении к 7-м суткам и забое сразу после облучения отмечается повышение активности при всех дозах облучения,

достовірно – при дозі 0,1 Гр (рис. 4, в), а при дослідженні відстроченого ефекта на 14-е сутки встановлено, що активність миєлопероксидази нескілько підвищується при дозах 0,1 і 0,5 Гр і достовірно знижується при дозі 1 Гр (рис. 4, з).

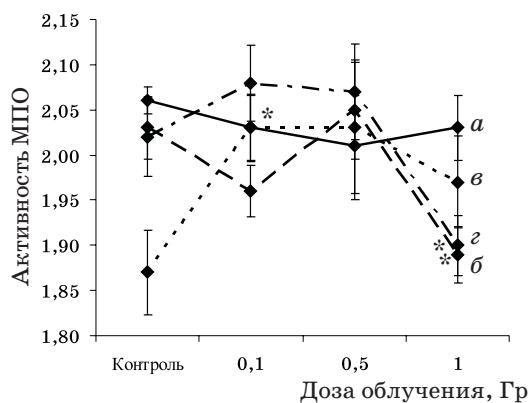


Рис. 4. Активність миєлопероксидази (МПО) в нейтрофілах очага хронічного запалення (в середніх цитохімічних коефіцієнтах) у крыс в залежності від дози облучення. Обозначення те же, що і на рис. 1

Изучение активности кислой фосфатазы (КФ) показало, что при облучении к 3-м суткам и выводе из эксперимента сразу после облучения она снижается, достовірно – при дозі 0,5 Гр (рис. 5, а), а при изучении отсроченого ефекта на 7-е сутки отмечается незначительное увеличение активности КФ при дозах 0,1 и 0,5 Гр (рис. 5, б). При изучении активности КФ при облучении к 7-м суткам и забое сразу после облучения также отмечается бимодальность – некоторое повышение активности при дозі 0,5 Гр и снижение при дозах 0,1 и 1,0 Гр (рис. 5, в), а при изучении отсроченого ефекта отмечается некоторое ее снижение при 0,1 и 1,0 Гр и достовірное увеличение при дозі 0,5 Гр (рис. 5, з).

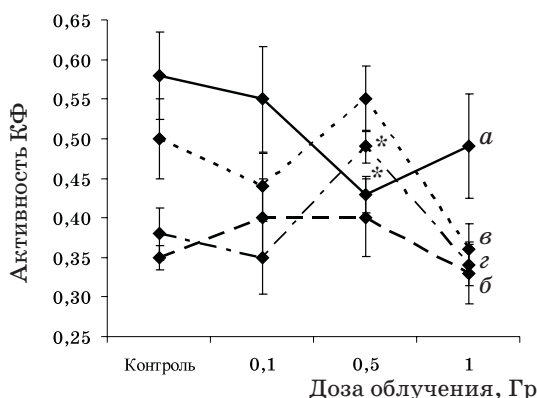


Рис. 5. Активність кислой фосфатазы в нейтрофілах очага хронічного запалення (в середніх цитохімічних коефіцієнтах) у крыс в залежності від дози облучення. Обозначення те же, що і на рис. 1

Изучение активности α -НАЭ в моноцитах показало, что при облучении к 3-м суткам и забое сразу после облучения имеется некоторая тенденция к ее повышению (рис. 6, а), а при изучении отсроченого ефекта на 7-е сутки – достовірное повышение при дозі 0,1 Гр (рис. 6, б). При облучении к 7-м суткам и забое сразу после облучения наблюдается тенденция к повышению активности α -НАЭ с увеличением дозы облучения (рис. 6, в), а при изучении отсроченого ефекта на 14-е сутки – к снижению активности при увеличении дозы облучения (рис. 6, з).

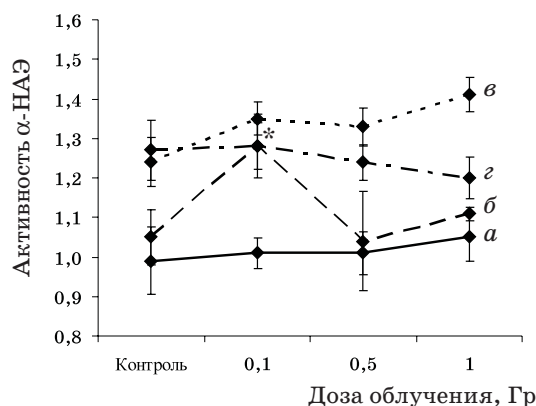


Рис. 6. Активність α -нафтилацетат-эстеразы (α -НАЭ) в моноцитах очага хронічного запалення (в середніх цитохімічних коефіцієнтах) у крыс в залежності від дози облучення. Обозначення те же, что и на рис. 1

Изучение активности α -НАЭ в лимфоцитах показало, что при облучении к 3-м суткам и забое сразу после облучения имеется тенденция к повышению с увеличением дозы облучения (рис. 7, а), а при изучении отсроченого ефекта на 7-е сутки отмечается незначительное увеличение при дозі 0,1 Гр и снижение при дозах 0,5 и 1,0 Гр (рис. 7, б). При изучении активности α -НАЭ при облучении к 7-м суткам и забое сразу после облучения отмечается незначительное повышение ее активности при дозі в 0,1 Гр и снижение при дозі 1 Гр (рис. 7, в), а при наблюдении отсроченого ефекта на 14-е сутки отмечается некоторое усиление ее активности при дозі 0,5 Гр (рис. 7, з).

Проведенное исследование показало, что низкоинтенсивное γ -излучение в дозах 0,1; 0,5 и 1,0 Гр заметно влияет на лейкоцитарную реакцию очага хронічного запалення. Наибольшие изменения наблюдаются при облучении к более раннему сроку запалення (3-и сутки), что связано, по-видимому, с большей активацией гемопоэза и радиочувствительностью относительно молодых клеток.

Достовірное увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов в очаге запалення

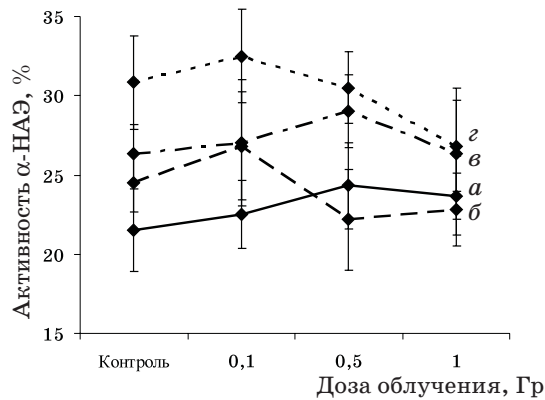


Рис. 7. Активність α -НАЭ в лимфоцитах очага хронічного запалення у крыс в залежності від дози облучення. Обозначення те ж, що і на рис. 1

ння на 3-і сутки при облученні к 3-м суткам можна пояснити усиленням їх образования і емиграції. Також можна говорити об усиленні їх дегрануляції в очаг запалення в это время, о чем свидетельствует тенденция к снижению активности миелопероксидазы при всех дозах облучения, а также достоверное снижение активности кислой фосфатазы при дозе 0,5 Гр. Как известно, зрелый нейтрофил относится к числу наиболее специализированных клеток. О слабом пролиферативном потенциале свидетельствует морфология зрелого нейтрофила: в нем отсутствуют признаки активного генома (свернутые глыбки хроматина), рибосомального синтеза (нет ядрышка), функционирующих рибосом (редуцированная эндоплазматическая сеть, незначительное число полирибосом, по-видимому, не функционирующих; микротрубочки расходятся от центриолей к периферии, что характерно для неделящихся клеток). Нейтрофил не способен к синтезу и располагает готовым набором биологически активных веществ, которые сосредоточены в гранулах, образующихся во время гранулоцитопоеза, и высвобождаются при дегрануляции. В целом увеличение активности ферментов в нейтрофилах свидетельствует об усилении притока клеток, снижение – об усилении дегрануляции [6]. Приведенные данные также свидетельствуют об активирующем действии доз 0,1; 0,5 и 1,0 Гр на нейтрофильную реакцию, в том числе об эффективности малых доз (до 0,2 Гр).

Достоверное снижение активности миелопероксидазы в нейтрофилах очага запалення при наблюдении отсроченного эффекта облучения (на 7-е сутки при облучении к 3-м суткам) в дозе 1 Гр, в то время как количество клеток практически не изменяется, объясняется, по-видимому, усилением их дегрануляции. Таким образом, кроме немедленного ра-

диационного эффекта, имеет место отсроченный эффект, связанный, по-видимому, с накоплением продуктов радиационного действия, таких как активные формы кислорода и окиси азота, и их стимулирующим влиянием на лейкоциты. Изучение влияния облучения к 7-м суткам показало, что доза в 0,1 Гр и в этот срок, по-видимому, стимулирует образование и эмиграцию нейтрофилов, о чем свидетельствует тенденция к увеличению количества клеток и усиление активности миелопероксидазы, а при изучении отсроченного эффекта на 14-е сутки доза в 0,5 Гр вызывает некоторое снижение их дегрануляции, чем объясняется достоверное усиление активности кислой фосфатазы при практически неизменной активности миелопероксидазы и количества клеток, а доза в 1 Гр вызывает усиление дегрануляции, о чем свидетельствует достоверное снижение активности миелопероксидазы. Таким образом, наблюдается нелинейный дозозависимый эффект.

Достоверное снижение количества моноцитов в очаг хронічного запалення при облучении к 3-м суткам и забое сразу после облучения в дозе 0,1 Гр, по-видимому, объясняется снижением как их пролиферации, так и эмиграции в очаг запалення, а при наблюдении отсроченного эффекта на 7-е сутки достоверное увеличение активности α -НАЭ при дозе в 0,1 Гр может свидетельствовать об усилении их синтетической активности, так как моноциты (макрофаги) не только секретируют, но и способны синтезировать широкий спектр биологически активных веществ, которые запускают и поддерживают воспалительный процесс [6–9].

Как известно, лимфоциты не пролиферируют в очаг запалення (если запалення наблюдается не в лимфоидной ткани), и изменение их количества может наблюдаться только в результате изменений интенсивности их эмиграции в очаг запалення. Также известно, что лимфоидная ткань является наиболее чувствительной к воздействию ионизирующего излучения [10]. Этим, по-видимому, и объясняется достоверное снижение количества лимфоцитов в очаг запалення при облучении к 3-м суткам при всех дозах облучения. Также следует отметить, что полученные данные об изменениях количества лимфоцитов согласуются с результатами, полученными при гистологическом исследовании стенки гранулемы при аналогичной постановке эксперимента [10].

Выводы

1. Низкоинтенсивное γ -излучение в дозах 0,1; 0,5 и 1,0 Гр заметно влияет на лейкоцитарную реакцию очага хронічного запалення.

2. Наибольшие изменения наблюдаются при облучении в более ранние (3-и сутки), чем в более поздние (7-е сутки) сроки воспаления.

3. Дозы 0,1; 0,5 и 1,0 Гр оказывают стимулирующее действие на нейтрофильную ре-

акцию очага воспаления, в том числе эффективны и малые дозы (до 0,2 Гр).

4. Показано, что кроме немедленных радиационных эффектов имеют место отсроченные эффекты, а помимо линейных – нелинейные.

Литература

1. Бурлакова Е.Б., Ерохин В.Н. Влияние низкоинтенсивного облучения в малых дозах на возникновение и развитие спонтанного лейкоза у мышей линии АКР. Радиационная биология. Радиационная экология 2001; 41, 4: 385–388.
2. Denis L. Henshaw. Chernobyl 10 years on. Brit. Med. J. 1996; 312: 1052–53.
3. Ames B.N., Swirsky Gold L., Willett W.C. The causes and prevention of cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995; 92: 5258–65.
4. Клименко Н.А., Золотухин В.В. Лейкоцитарная реакция периферической крови при действии низкоинтенсивного гамма-излучения на фоне хронического воспаления. Эксперим. і кліні. медицина 2006; 2: 22–25.
5. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
6. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. 2-е изд. Новосибирск: Наука, Сиб. отд., 1989. 344 с.
7. Манько В.М., Хаитов Р.М. Макрофаги: гетерогенность и роль в иммунных реакциях. Успехи современной биологии 1985; 99, 1: 110–122.
8. Фрейдлин И.С. Некоторые аспекты регуляторных функций макрофагов. Иммунология 1983; 2: 11–16.
9. Davies P., Bonney R.J. Secretory products of mononuclear phagocytes: a brief review. J. Reticuloendothel. Soc. 1979; 26: 37–47.
10. Клименко М.О., Онищенко М.І. Вплив низькоінтенсивного γ -випромінювання на клітинний склад вогнища хронічного запалення. Фізіол. журн. 2004; 50, 6: 88–94.

ЛЕЙКОЦИТАРНА РЕАКЦІЯ ВОГНИЩА ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ДІЇ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ГАММА-ВИПРОМІНЮВАННЯ

М.О. Клименко, В.В. Золотухин

На моделі хронічного асептичного карагієнового запалення у щурів вивчено вплив низькоінтенсивного гамма-випромінювання на лейкоцитарну реакцію вогнища хронічного запалення. Показано, що низькоінтенсивне гамма-випромінювання у дозах 0,1; 0,5 та 1 Гр помітно впливає на лейкоцитарну реакцію вогнища хронічного запалення. Найбільші зміни спостерігаються при опроміненні у більш ранні (3-тя доба), ніж у більш пізні (7-ма доба) терміни запалення. Встановлено, що дози 0,1; 0,5 та 1 Гр мають стимулюючу дію на нейтрофільну реакцію вогнища хронічного запалення, у тому числі є ефективними й малі дози (до 0,2 Гр). Показано, що крім негайних радіаційних ефектів мають місце відстрочені ефекти, а крім лінійних – нелінійні.

Ключові слова: хронічне запалення, гамма-випромінювання, лейкоцитарна реакція вогнища.

WHITE BLOOD CELL REACTION OF CHRONIC INFLAMMATORY FOCUS IN ACTION OF LOW-INTENSIVE γ -RADIATION

N.A. Klimenko, V.V. Zolotukhin

Effects of low-intensive γ -radiation on the white blood cell reaction of chronic inflammatory focus were investigated using a rat model of aseptic carrageenan-induced inflammation. Low-intensive γ -radiation demonstrated significant effect on the white blood cell reaction of chronic inflammatory focus in doses 0.1, 0.5, and 1 Gy. The most changes were observed in irradiation at earlier terms of inflammation (on 3rd day) when compared with later terms (on 7th day). Doses 0.1, 0.5, and 1 Gy stimulate neutrophil reaction of chronic inflammatory focus, low doses (below 0.2 Gy) were also effective. Besides, there were delayed effects, except of immediate ones, and nonlinear effects, except of linear ones.

Key words: chronic inflammation, γ -radiation, white blood cell reaction in the focus.

Поступила 02.05.06

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ВОДНО-СОЛЬОВОГО БАЛАНСУ В ІНТАКТНИХ БІЛИХ ЩУРІВ

В.С Шпак, Л.В.Романів

Одеський державний медичний університет

Вивчали діяльність нирок інтактних щурів різних вікових груп в умовах 5% -вого водного навантаження. Встановили, що у щурів у віці статевого дозрівання величина кліренсу креатиніну є найменшою на тлі відносно низької ефективності регуляції ниркового транспорту рідини і осмотично активних речовин у порівнянні із такою молодих статевозрілих щурів і щурів старшої вікової групи. В останніх виявлено зниження значень кліренсу креатиніну і зменшення екскреції нирками осмотично активних речовин у порівнянні із молодими статевозрілими тваринами. Максимальні темпи ниркової екскреції нітратів реєструються у молодих статевозрілих щурів, у той час як у тварин старшої вікової групи цей показник суттєво зменшується.

Ключові слова: діяльність нирок, водне навантаження, вікові особливості перебігу захворювання.

Істотне поширення нефрологічних захворювань серед молоді і дітей є однією з актуальних проблем сучасної медицини [1]. Відомо, що перебіг ниркової недостатності різного генезу має виражені вікові особливості [2]. Величини фізіологічних констант діяльності нирок підлітків і дорослих осіб розрізняються [3]. Визначення вікових меж коливання значень параметрів функціонального стану нирок у нормі є важливою умовою ранньої діагностики ренальних дисфункцій [4]. Важливим підґрунтям в дослідженнях вікових особливостей перебігу ниркової недостатності є вивчення вікової динаміки ефективності механізмів осмотичного гомеостазу в експерименті на щурах [5, 6]. Отже, онтогенетичний аспект аналізу гомеостатичних функцій нирок, що охоплює стадію статевого дозрівання і період похилого віку, є важливим напрямком сучасної нефрології.

Метою даної роботи було вивчення особливостей реакції нирок інтактних щурів різних вікових груп.

Матеріал і методи. Експеримент проведено на 30 білих безпородних щурах-самцях у віці від 5 тижнів до 18 місяців з масою тіла від 40 до 470 г. В залежності від віку тварин розподілили на три групи по 10 щурів у кожній: 1-ша – щури на стадії статевого дозрівання (вік 5–7 тижнів); 2-га – молоді статевозрілі щури (вік 3,0–3,5 міс); 3-тя – тварини старшого віку (16–18 міс). Діяльність нирок тварин вивчали в умовах 5% -вого водного навантаження за методикою [7]. Із експерименту тварин виводили декапітацією під легкою ефірною анестезією. Кров стабілізували гепарином і відділяли плазму крові після центрифугування при 50 с⁻¹ протягом

15 хв. В роботі використано кріоскопічний метод визначення осмоляльності плазми крові і сечі на осмометрі 3D3 (США), фотометричний метод (спектрофотометр СФ-46, Росія) визначення концентрації креатиніну плазми і сечі в реакції із пікриновою кислотою, нітритів і нітратів плазми і сечі за допомогою реактиву Гріса, білка в сечі в реакції із сульфосаліциловою кислотою; неорганічних фосфатів плазми і сечі в присутності молібденового реактиву, загального кальцію плазми і сечі в реакції з Арсеназо-III виробництва фірми «Simko Ltd» (Україна). Показники діяльності нирок розраховували на 100 г маси тіла тварин [7].

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Дані біохімічного аналізу плазми крові досліджуваних щурів наведені в табл. 1. Встановлено, що в умовах водного навантаження величина осмоляльності плазми не має суттєвих міжгрупових відмінностей. Проте показники концентрації креатиніну у щурів 2-ї групи дещо нижчі, ніж у щурів, які не досягли статевої зрілості, і щурів старшої вікової групи. Крім того, у тварин 1-ї групи рівень загального кальцію перевищує аналогічні показники тварин 2-ї та 3-ї груп. Вміст нітритів у плазмі крові тварин 1-ї групи істотно менший, ніж у статевозрілих щурів. Між тим максимальні концентрації нітрит-аніонів виявлені в зразках плазми тварин 3-ї групи. Разом із тим найбільший вміст нітратів у плазмі крові реєструється в групі молодих статевозрілих тварин.

Вивчення діяльності нирок показує, що величини абсолютного і відносного діурезу

Таблиця 1. Вікові особливості біохімічних показників плазми крові інтактних щурів за даними водного навантаження ($M \pm m$)

Показник	Групи щурів		
	1-ша (на етапі статевого дозрівання)	2-га (статевозрілі)	3-тя (старшого віку)
Осмоляльність плазми крові, мосмоль/кг H_2O	291 \pm 4	297 \pm 3	301 \pm 2
Креатинін плазми крові, мкмоль/л	68 \pm 4	55 \pm 3, $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,01$	78 \pm 7
Загальний кальцій плазми крові, ммоль/л	2,89 \pm 0,09	2,48 \pm 0,08, $p_1 < 0,01$	2,44 \pm 0,05
Фосфати плазми крові, ммоль/л	1,97 \pm 0,09	2,11 \pm 0,05	2,14 \pm 0,09
Нітрити плазми крові, мкмоль/л	1,4 \pm 0,1	3,7 \pm 0,2, $p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$	6,80 \pm 0,40
Нітрати плазми крові, мкмоль/л	6,1 \pm 0,3	8,7 \pm 0,2, $p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$	5,20 \pm 0,20

Примітки: 1. $n=10$ у кожній групі.

2. p_1 – показник достовірності відмінностей між 2-ю і 1-ю групами; p_2 – між 2-ю і 3-ю групами. Тут і в табл. 2.

в умовах водного навантаження у тварин 2-ї та 3-ї груп менші, ніж у щурів у віці статевого дозрівання (табл. 2). Крім того, значення осмоляльності сечі і видалення нирками осмотично активних речовин (ОАР) у тварин 3-ї групи є мінімальними. Рівень креатиніну в сечі також залежить від віку тварин. Зокрема, величина даного показника у щурів 1-ї групи є вдвічі меншою, ніж у сечі щурів 2-ї та 3-ї груп на тлі більш низького темпу екскреції креатиніну нирками. Розрахунки показників кліренсу креатиніну свідчать, що максимальні значення цього параметра мають місце у щурів 2-ї групи, а в групі щурів, що не досягли статевої зрілості, рівень кліренсу креатиніну є мінімальним. На нашу думку, є важливим, що вміст білка в сечі щурів 1-ї групи вдвічі менший, ніж у щурів 2-ї та 3-ї груп, проте екскреція протеїнів нирками суттєво не залежить від віку тварин. У той же час видалення нирками таких важливих мінеральних речовин, як неорганічні фосфати і кальцій, у щурів, що не досягли статевої зрілості, є найбільш високим. В ході дослідження встановлено, що помітне зростання екскреції нітритів відбувається у щурів старшої вікової групи на тлі помірного зменшення екскреції нітратів.

Отже, проведене нами дослідження діяльності нирок інтактних щурів показало, що величини фізіологічних показників, які характеризують стан гомеостатичних функцій нирок, істотно різняться у тварин, що знаходяться на різних етапах онтогенезу. Дані літератури свідчать, що у щурів у віці до 60 діб спостерігаються активні процеси структурно-функціонального становлення нефрону як на каналцевому, так і на судинно-клубочковому рівні [8]. В епітелії нефрону відбувається формування транспортних систем і підвищення його чутливості до гу-

моральних факторів внутрішньониркової ауторегуляції [9]. Зростання лінійних розмірів клубочка і каналцевого відділу нефрону в постнатальний період супроводжується підвищенням ефективності роботи сегментів нефрону, розташованих в медулярному шарі нирок [10]. Таким чином, заключна фаза структурно-функціонального дозрівання паренхіми нирки у ссавців має багато спільних рис і триває до завершального становлення репродуктивної системи організму. Результатом таких перетворень є формування ренальних механізмів, спрямованих на підтримання високих показників фільтрації і каналцевого транспорту речовин, що є важливою умовою забезпечення сталості складу водних басейнів організму на тлі інтенсивних обмінних процесів [6].

Сукупність наведених фактів дає підстави вважати ефективність осморегулюючої функції нирок на етапі статевого дозрівання організму відносно низькою. Можливою причиною цього, на нашу думку, є низька швидкість реабсорбції ОАР і води в каналцевому відділі нефрону, внаслідок чого відбувається зростання ниркових втрат рідини і ОАР. Підтвердженням такого висновку є також високі показники екскреції нирками неорганічних фосфатів і іонів кальцію. Крім того, рівні кліренсу креатиніну, концентрації креатиніну в плазмі крові і його екскреції нирками дозволяють дійти висновку, що механізми регуляції клубочкової фільтрації у щурів, які не досягли статевої зрілості, також знаходяться у фазі становлення. Отже, високі темпи видалення нирками рідини і розчинених у ній речовин зумовлені не високими показниками їх каналцевого навантаження, а в першу чергу низькою ефективністю систем реабсорбції.

Таблиця 2. Вікові особливості діяльності нирок щурів за даними водного навантаження ($M \pm m$)

Показник	Групи щурів		
	1-ша (на етапі статевого дозрівання)	2-га (статевозрілі)	3-тя (старшого віку)
Маса тіла, г	47±3	137±9	428±21
Діурез, мл/100 г за год	2,3±0,1	1,6±0,1 $p_1 < 0,01$	1,5±0,2
Відносний діурез, %	92±5	67±7 $p_1 < 0,01$	59±8
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H ₂ O	149±8	129±12 $p_2 < 0,01$	93±4
Екскреція ОАР, мосмоль/100 г за год	0,35±0,03	0,22±0,02 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	0,14±0,02
Креатинін сечі, мкмоль/л	707±31	1489±39 $p_1 < 0,01$	1574±45
Екскреція креатиніну, мкмоль/100 г за год	1,5±0,1	2,2±0,2 $p_1 < 0,01$	2,4±0,2
Білок сечі, мг/л	15±2	29±2 $p_1 < 0,01$	34±3
Екскреція білка, мг/100 г за год	0,036±0,003	0,040±0,003	0,047±0,003
Нітрити сечі, мкмоль/л	1,2±0,1	1,9±0,1 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	2,7±0,2
Екскреція нітритів, мкмоль/100 г за год	(0,21±0,02)·10 ⁻²	(0,21±0,02)·10 ⁻² $p_2 < 0,01$	(0,34±0,03)·10 ⁻²
Нітрати сечі, мкмоль/л	5,9±0,4	10,7±0,6 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	7,1±0,3
Екскреція нітратів, мкмоль/100 г за год	(1,54±0,11)·10 ⁻²	(1,82±0,20)·10 ⁻² $p_2 < 0,01$	(1,07±0,09)·10 ⁻²
Фосфати сечі, ммоль/л	4,89±0,11	3,47±0,09	4,17±0,15
Екскреція фосфатів, мкмоль/100 г за год	11,4±0,96	5,43±0,45 $p_1 < 0,01$	6,31±0,52
Кальцій сечі, ммоль/л	0,61±0,02	0,37±0,02 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	0,21±0,01
Екскреція кальцію, мкмоль/100 г за год	1,14±0,09	0,49±0,04 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	0,25±0,03
Кліренс креатиніну, мкл/хв	403±27	651±32 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	498±15

Аналіз результатів досліджень функції нирок тварин старшої вікової групи також свідчить про зростання концентрації креатиніну в плазмі крові у порівнянні із такою в групі молодих статевозрілих щурів. Можна припустити, що поступове зменшення популяції нефронів є одним із основних чинників зниження швидкості клубочкової фільтрації в похилому віці. Проте істотного зростання протеїнуриї у щурів 3-ї групи не виявлено. Привертає увагу той факт, що величина осмоляльності сечі у щурів 3-ї групи є низькою на тлі помірного збільшення концентрації сечі і екскреції нирками ОАР.

Наведені факти, можливо, є проявом вікових особливостей стану механізмів осморегуляції як на рівні еферентних органів, що відповідають за сталість фізико-хімічних показників позаклітинної рідини організму, так і на рівні нейрогуморальної ланки регуляції осмотичного гомеостазу. Тобто можна

зробити висновок, що у щурів старшої вікової групи за умов водного навантаження виявляється зменшення осмоляльності сечі і видалення нирками ОАР і кальцію у порівнянні як із молодими статевозрілими тваринами, так і щурами, які не досягли віку статевого дозрівання. Слід відмітити, що видалення нирками неорганічних фосфатів у щурів 3-ї групи залишається на рівні, що реєструється в групі молодих статевозрілих щурів.

Однак слід зазначити, що, по-перше, абсолютні показники ниркової екскреції ендогенних нітратів і нітритів є цілком об'єктивним показником інтенсивності синтезу оксиду азоту в організмі. По-друге, оксид азоту, як і ангіотензин-II, вважається основним гуморальним регулятором тубулогломерулярного зворотного зв'язку. По-третє, за даними літератури, оксид азоту відіграє важливу роль в процесах постнатального дозрівання ниркової паренхіми [11]. Роль оксиду азоту в регу-

ляції гомеостатичних функцій нирки в похилому віці істотно зростає. Приймаючи до уваги такі положення, можна дійти висновку, що високі темпи виведення нирками нітратів – основних хімічно стабільних метаболітів оксиду азоту – в групі молодих статевозрілих щурів свідчать про те, що потужність систем синтезу NO в організмі тварин даної вікової групи є максимальною у порівнянні з іншими досліджуваними віковими групами.

Привертає увагу той факт, що виділення нітритів нирками в щурів 2-ї групи не перевищує аналогічний параметр у тварин 1-ї групи і є меншим, ніж у 3-й віковій групі. Слід нагадати, що нітрити є фізіологічно важливими речовинами і, за даними [12], використовуються органами і тканинами для ресинтезу NO в нітрит-редуктазних комплексах. Такі спостереження дають підставу зробити припущення, що внесок NO-синтазних і нітрит-редуктазних механізмів у сумарний системний синтез NO може змінюватись із віком. Зокрема, екскреція нирками нітратів у тварин 1-ї групи є меншою, ніж у статевозрілих щурів. Втім видалення нирками нітритів не має певних міжгрупових відмінностей, величини кліренсу креатиніну і концентрації нітритів у плазмі крові тварин 2-ї групи відповідно на 40 і 200 % перевищують аналогічні показники тварин, що не досягли статевої зрілості.

Отже, враховуючи, що темпи каналцевого завантаження неорганічних аніонів, у тому числі нітритів, змінюються пропорційно їх концентрації в плазмі крові і значенням швидкості клубочкової фільтрації, можна припустити, що параметри каналцевих втрат нітритів у щурів 1-ї групи суттєво більші, ніж у щурів 2-ї групи. Таким чином, можна висловити думку, що у статевонезрі-

лих тварин нітрит-редуктазний механізм утворення оксиду азоту, можливо, не відіграє суттєвої ролі в системній і внутрішньонирковій його продукції. З іншого боку, у тварин 3-ї групи виявлено помітне зростання екскреції нітритів на тлі майже дворазового зниження екскреції нітратів у порівнянні із тваринами 2-ї групи. Такі значення показників виведення даних речовин нирками, на нашу думку, свідчать про зниження продукції оксиду азоту у тварин старшої вікової групи. Поряд із цим концентрація нітритів у плазмі крові тварин 3-ї групи перевищує аналогічні показники у тварин 1-ї і 2-ї груп відповідно в 5 і 2 рази, що дає підстави висловити думку про зростання ролі нітрит-редуктазного механізму синтезу оксиду азоту в похилому віці. Можливо, така закономірність є проявом адаптивної відповіді організму на тлі поступового зменшення з віком активності NO-синтазної ланки регуляції циклу оксиду азоту.

Висновки

1. У щурів у віці статевого дозрівання величина кліренсу креатиніну є найменшою на тлі відносно низької ефективності регуляції ниркового транспорту рідини і осмотично активних речовин у порівнянні із молодими статевозрілими щурами і щурами старшої вікової групи.

2. У щурів старшої вікової групи відбувається зниження значень кліренсу креатиніну і зменшення екскреції нирками осмотично активних речовин у порівнянні із молодими статевозрілими тваринами.

3. Максимальні темпи ниркової екскреції нітратів рееструються у молодих статевозрілих щурів, тоді як у тварин старшої вікової групи цей показник суттєво зменшується.

Література

1. Zauderer B. Age-related changes in renal function. *Crit. Care. Nurs. Q.* 1996; 19, 2: 34–40.
2. Mangoni A.A., Jackson S.H. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 57, 1: 6–14.
3. Гоженко А.И., Доломатов С.И., Романив Л.В., Доломатова Е.А. Возрастные особенности осморегулирующей функции почек белых крыс. *Нефрология* 2003; 7, 2: 82–85.
4. Гоженко А.И., Доломатов С.И., Зубкова Л.П. и др. Влияние приема янтарной кислоты на функциональное состояние почек у детей, подвергшихся хроническому воздействию ионизирующих излучений. *Нефрология* 2004; 8, 1: 51–55.
5. Гоженко А.И., Доломатов С.И., Романив Л.В. и др. Значение возрастных особенностей в реакции почек крыс на однократное введение дихлорида кадмия. *Буков. мед. вісник* 2003; 1–2: 27–31.
6. Наточин Ю.В. Некоторые принципы эволюции функций на клеточном, органном и организменном уровнях (на примере почки и водно-солевого гомеостаза). *Журн. общей биологии* 1988; 49, 3: 291–303.
7. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. Барнаул: Алтайск. кн. изд-во, 1972. 199 с.
8. Watanabe T., Akishita M., Toba K. et al. Influence of sex and age on serum nitrite/nitrate concentration in healthy subjects. *Clin. Chim. Acta* 2000; 301, 1–2: 169–179.
9. Spitzer A. Twenty-one years of developmental nephrology: the kidney then and now. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18, 2: 165–173.

10. Simon M., Grone H.J., Jöhren O. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in human renal ontogenesis and in adult kidney. *Am. J. Physiol.* 1995; 268, 2 (2): F240–250.

11. Dzik J.M., Dobrzanska A., Gruszczyńska D., Walajtys-Rode E. Nitric oxide metabolites in the urine of full-term and preterm infants. *Pediatr. Int.* 2002; 44, 4: 368–375.

12. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М.: Наука, 1998. 156 с.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО БАЛАНСА У ИНТАКТНЫХ БЕЛЫХ КРЫС

В.С. Шпак, Л.В. Романив

Изучали деятельность почек интактных крыс разных возрастных групп в условиях 5% -ной водной нагрузки. Установили, что у крыс в возрасте полового созревания величина клиренса креатинина наименьшая на фоне относительно низкой эффективности регуляции почечного транспорта жидкости и осмотически активных веществ по сравнению с таковой у крыс молодых половозрелых и старшей возрастной группы. У последних выявлено снижение значений клиренса креатинина и уменьшение экскреции почками осмотически активных веществ по сравнению с молодыми половозрелыми животными. Максимальные темпы почечной экскреции нитратов регистрируются у молодых половозрелых крыс, в то время как у животных старшей возрастной группы этот показатель существенно уменьшается.

Ключевые слова: деятельность почек, водная нагрузка, возрастные особенности течения заболевания.

AGE FEATURES OF A CONDITION WATER – SALINE BALANCE AT INTACT WHITE RATS

V.S. Shpak, L.V. Romaniv

Activity of nephroses of animals was studied in conditions of a water load of 5 %. It fixed, that at rats in the age of a puberty size of a clearance of a creatinine the least on a background concerning low efficacy of a regulation of renal transport of fluid and osmotically awake materials, in comparison with young puberal and rats of the senior age-grade. At rats of 3 bunches drop of values of a clearance of a creatinine and decrease of an egestion by nephroses of osmotically awake materials is revealed in comparison with young seniors. The maximal rates of a renal egestion of Sodium nitritums are recorded at young puberal rats. While at animals of the senior age-grade this parameter essentially decreases.

Key words: activity of nephroses, water load, age features of course disease.

Поступила 27.03.06

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ИНТЕНСИВНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Мохамад Салем Джазаэрли, В.В. Давыдов

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Изучено состояние процессов свободнорадикального окисления белков и липидов в печени крыс разного возраста в условиях выполнения интенсивной физической нагрузки (ИФН). Показано, что ИФН сопровождается повышением интенсивности свободнорадикальных процессов в печени. Причинами этого являются стимуляция процессов микросомального окисления и понижение активности цитозольной супероксиддисмутазы. Проявление оксидативного стресса у крыс разных возрастных групп имеет свои особенности. У 1,5-месячных животных это усиление процесса ПОЛ, у 12-месячных – преимущественно повышение скорости свободнорадикального окисления белков.

Ключевые слова: *печень, свободный радикал, окисление белков, перекисное окисление липидов.*

Данные литературы свидетельствуют о том, что при интенсивной физической нагрузке происходит стимуляция свободнорадикальных процессов в организме [1]. Следствием этого становится возникновение оксидативного стресса, который обеспечивает формирование адаптивных реакций, направленных на приспособление организма к существованию в неблагоприятных условиях [2]. Вместе с тем до настоящего времени все еще отсутствуют четкие представления о возрастных особенностях реакции со стороны свободнорадикальных процессов в тканях внутренних органов на действие стрессорных факторов. Изучение этого вопроса открывает перспективы в познании механизмов изменения адаптационных свойств организма на протяжении онтогенеза. В связи со сказанным целью работы явилось изучение состояния процессов свободнорадикального окисления белков и липидов в печени крыс разного возраста в условиях интенсивной физической нагрузки (ИФН).

Материал и методы. Исследование выполнено на 25 крысах-самцах линии Вистар 1,5- и 12-месячного возраста, которых разделили на две группы: 1-я – интактные и 2-я – крысы, которые подвергались плаванию до отказа. Плавание проводилось при температуре воды 20 °С в пластиковой емкости диам. 40 см, глубиной 19 см. Животных декапитировали и забирали печень, которую немедленно помещали в охлажденный изотонический раствор хлористого натрия, отмывали от крови и использовали для приготовления 10 % гомогенатов на 0,25 М растворе сахарозы (рН 7,4). Гомогенаты центрифугировали в течение 10 мин при 1000 g.

Надосадочную жидкость вновь центрифугировали в течение 20 мин при 10 000 g. Полученную надосадочную фракцию использовали в работе в качестве постмитохондриальной фракции, а также для получения микросом [3]. Осадок, образовавшийся после центрифугирования, суспензировали в 0,25 М растворе сахарозы и повторно центрифугировали 20 мин при 10 000 g. Полученный после этого осадок суспензировали в среде выделения и использовали в работе в качестве грубой митохондриальной фракции.

В пробах субклеточных фракций и гомогенатах печени определяли содержание карбонилированных белков [4], флуоресцирующих соединений типа оснований Шиффа [5] и диеновых конъюгат (ДК) [6], а также скорость индуцированного свободнорадикального окисления белков и липидов [7]. Интенсивность индуцированного свободнорадикального окисления липидов (ПОЛ) оценивали по скорости накопления в реакционной смеси веществ, дающих положительную реакцию с 2-тиобарбитуровой кислотой [8]. Для расчетов использовали коэффициент молярной экстинкции малонового диальдегида. В постмитохондриальной фракции исследовали активность ферментов первой линии антиоксидантной защиты – каталазы [9] и супероксиддисмутазы (СОД) [10]. Содержание белка в пробах определяли по методу О. Lowry.

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью непараметрического метода Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что после ИФН у 12-месячных животных увеличивалось содержание шиффовых оснований в гептано-

вых и изопропанольных экстрактах печени на 37 и 34 % соответственно по сравнению с исходной величиной (таблица). При этом концентрация ДК и карбонилированных белков достоверно не изменялась ($p > 0,05$), хотя и имела явную тенденцию к повышению. У 1,5-месячных крыс после ИФН содержание шиффовых оснований в гептановых экстрактах печени возрастало на 12 % по сравнению с их исходной величиной, тогда как концентрация этих метаболитов в изопропанольных экстрактах оставалась на исходном уровне. Как и у 12-месячных крыс,

у 1,5-месячных после ИФН концентрация ДК и карбонилированных белков в печени не изменялась.

Увеличение содержания флюоресцирующих соединений типа шиффовых оснований в печени крыс обеих возрастных групп отражает повышение скорости свободнорадикального окисления липидов в данном органе при ИФН. Для выяснения причин стимуляции свободнорадикальных процессов в печени при ИФН далее было проведено изучение их состояния в различных субклеточных фракциях.

Концентрация продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков в печени и субклеточных фракциях гомогената печени крыс разного возраста в норме и после интенсивной физической нагрузки (ИФН) ($M \pm m$)

Показатель	Крысы 1,5 мес		Крысы 12 мес	
	интактные	после ИФН	интактные	после ИФН
<i>Печень</i>				
ШО ¹ , мкмоль/мг белка	2,6±0,2	2,6±0,1	5,8±0,6	7,7±0,5*
ШО ² , мкмоль/мг белка	3,2±0,1	3,6±0,1*	7,0±0,6	9,6±0,5*
ДК, нмоль/мг белка	0,50±0,03	0,57±0,10	0,81±0,13	0,95±0,09
КБ, нмоль/мг белка	13,2±0,6	13,5±0,5	16,1±1,0	17,6±1,3
<i>Митохондриальная фракция</i>				
ШО, мкмоль/мг белка	43,3±4,7	18,1±2,1*	64,7±5,2	62,2±4,3
ДК, нмоль/мг белка	8,8±2,8	9,6±3,1	10,3±1,7	6,5±0,9*
КБ, нмоль/мг белка	175±13	161±22	276±43	163±15*
Индук. ПОЛ, нмоль/(мг белка·мин)	57±5	120±3*	72±6	53±9
Индук. КБ, нмоль/(мг белка·мин)	6,1±1,2	6,5±1,4	4,9±1,4	4,6±0,4
<i>Микросомальная фракция</i>				
ШО, мкмоль/мг белка	2,3±0,2	3,3±0,5*	12,8±1,8	13,1±2,8
ДК, нмоль/мг белка	1,9±0,2	3,9±0,6*	8,9±1,8	12,9±2,7
КБ, нмоль/мг белка	11,0±2,1	9,8±1,2	12,6±2,5	34,8±5,7*
Индук. ПОЛ, нмоль/(мг белка·мин)	3,5±0,4	5,3±0,4*	6,8±1,3	11,7±1,3
Индук. КБ, нмоль/(мг белка·мин)	0,7±0,3	0,6±0,2	0,6±0,1	1,1±0,3
<i>Постмитохондриальная фракция</i>				
ШО, мкмоль/мг белка	1,3±0,1	0,9±0,1*	1,5±0,1	1,3±0,2
ДК, нмоль/мг белка	0,4±0,1	0,5±0,1	0,6±0,1	0,5±0,2
КБ, нмоль/мг белка	5,7±0,3	6,8±0,8	9,1±0,8	8,3±0,7
Индук. ПОЛ, нмоль/(мг белка·мин)	2,1±0,9	1,9±0,4	1,9±0,3	1,3±0,3
Каталаза, ммоль/(мг белка·мин)	78±9	67±4	110±10	96±6
СОД, ЕД/(мг белка·мин)	1,08±0,06	0,84±0,03*	1,13±0,04	0,72±0,10*

Примечания: 1. Представлены данные 5–6 исследований.

2. ШО¹ – шиффовы основания в изопропанольном экстракте; ШО² – шиффовы основания в гептановом экстракте. ДК – диеновые конъюгаты, КБ – карбонилированные белки, индуц. ПОЛ – скорость индуцированного ПОЛ; индуц. КБ – скорость индуцированного накопления карбонилированных белков, СОД – супероксиддисмутаза.

3. * $p < 0,05$ по отношению к интактным.

Исследования показали, что в митохондриальной фракции печени 12-месячных крыс, подвергнутых ИФН, происходило уменьшение содержания ДК и карбонилированных белков на 37 и 61 % соответственно по сравнению с их исходным уровнем (таблица). При этом концентрация шиффовых оснований у них достоверно не изменялась. На исходном уровне у 12-месячных крыс после ИФН оставалась и скорость индуцированного ПОЛ, а также интенсивность свободнорадикального окисления белков.

У 1,5-месячных животных в митохондриальной фракции печени концентрация шиффовых оснований понижалась на 66 % по сравнению с исходной величиной, хотя интенсивность индуцированного ПОЛ у них двукратно возрастала. Содержание ДК и карбонилированных белков у крыс этой группы не изменялось.

В микросомальной фракции печени 12-месячных крыс после ИФН происходило двукратное увеличение содержания карбонилированных белков по сравнению с исходным уровнем (таблица). Одновременно на 81 % возрастала скорость индуцированного свободнорадикального окисления белков и наблюдалась выраженная тенденция к повышению концентрации ДК и шиффовых оснований.

У 1,5-месячных крыс в микросомальной фракции печени после ИФН увеличивалось содержание шиффовых оснований и ДК, а также возрастала скорость индуцированного ПОЛ на 43, 102 и 110 % соответственно по сравнению с их исходной величиной. При этом концентрация карбонилированных белков и интенсивность их индуцированного накопления в микросомах печени крыс данной возрастной группы оставались неизменными.

В постмитохондриальной фракции печени 12-месячных крыс после ИФН не происходило изменения содержания изученных продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков (таблица). Однако у них отмечалось резкое понижение скорости индуцированного накопления карбонилированных белков и интенсивности индуцированного ПОЛ по сравнению с исходной величиной. У 1,5-месячных животных после ИФН в постмитохондриальной фракции печени на 30 % понижалась концентрация шиффовых оснований по сравнению с исходным уровнем.

На основании полученных данных можно прийти к заключению, что ИФН сопровождается повышением интенсивности свободнорадикальных процессов в печени. Важной причиной этого может быть повышение скорости радикалообразования в гепатоцитах, сопряженное со стимуляцией в них процессов микросомального окисления. Предпо-

сылки же для повышения скорости микросомального окисления создает накопление в организме при физической нагрузке промежуточных продуктов ПОЛ [11]. В основе данного предположения лежат сведения о том, что утилизация ряда гидрофобных продуктов свободнорадикального окисления липидов связана с их превращениями в цитохром Р-450-зависимых реакциях [12].

В качестве другой причины стимуляции свободнорадикальных процессов в печени может выступать изменение состояния антиоксидантных систем в гепатоцитах при ИФН. Для проверки этого предположения в постмитохондриальной фракции была изучена активность ферментов первой линии антиоксидантной защиты [13]. Как видно из таблицы, у 12- и 1,5-месячных крыс после ИФН действительно происходило понижение активности СОД в исследуемой субклеточной фракции на 36 и 32 % соответственно по сравнению с ее исходным уровнем. При этом активность каталазы у животных обеих возрастных групп оставалась неизменной.

Таким образом, стимуляция микросомального окисления в условиях понижения активности СОД у крыс, подвергнутых ИФН, создает предпосылки для повышения интенсивности свободнорадикальных процессов в печени. Следствием этого становится развитие в ней проявлений оксидативного стресса.

Исследованиями ряда авторов была установлена особая роль митохондриальных кислородозависимых процессов в развитии проявлений оксидативного стресса в мышечной ткани при физической нагрузке [14]. Однако наши исследования не выявили стимуляции свободнорадикальных процессов в митохондриях печени при ИФН. Более того, было показано, что в этих субклеточных структурах уменьшается содержание отдельных продуктов свободнорадикального окисления белков и липидов. Причиной этого может быть изменение интенсивности тканевого дыхания и уровня его сопряжения с фосфорилированием АДФ в митохондриях гепатоцитов в условиях ИФН.

Проявление оксидативного стресса у крыс разных возрастных групп имеет свои особенности. У 1,5-месячных животных они характеризуются усилением процесса ПОЛ, а у 12-месячных крыс – преимущественно повышением скорости свободнорадикального окисления белков. Наши данные об особой чувствительности белков к свободнорадикальному окислению у взрослых (12-месячных) животных находятся в полном соответствии с данными [15]. Вместе с тем остается неясной причина ограничения вовлечения белков в оксидативный стресс у животных в периоде по-

лового созревания (1,5-месячный возраст). По всей вероятности, подобный феномен объясняется существованием возрастных различий в состоянии внутриклеточных систем жи-ро- и водорастворимых антиоксидантов вследствие особенностей эндокринной регуляции в пубертатном периоде. Выяснение

природы возрастных особенностей формирования оксидативного стресса в условиях воздействия на организм неблагоприятных факторов внешней среды открывает перспективы в разработке новых подходов к коррекции его адаптивных свойств. Их изучению будут посвящены наши дальнейшие исследования.

Литература

1. Cooper C.E., Vollaard N.B.J., Choueiri T., Wilson M.T. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem. Soc. Trans* 2002; 30, 2: 280–284.
2. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* 2002; 82, 1: 47–95.
3. Де-Пьер Ж., Дальнер Г. Выделение, субфракционирование и характеристика эндоплазматической сети: Биохимическое исследование мембран. М.: Мир, 1979: 75–123.
4. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков плазмы крови больных с психиатрическими расстройствами. *Вопросы мед. химии* 2000; 4: 36–47.
5. Rice-Evans C.A., Diplock A.T., Symons M.C.R. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research. London, 1991. 234 p.
6. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот: Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1997: 66–68.
7. Вьюшина А.В., Герасимова И.Г., Флеров М.А. Перекисное окисление белков сыворотки крови у крыс, селектированных по скорости выработки условного рефлекса активного избегания, в норме и при стрессе. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2002; 133, 3: 286–288.
8. Muller G., Fruhant A., Mathias B. Thiobarbitursäure-positive Substanzen als Indikatoren der Lipidperoxidation. *Z. Gesamte. um. Med. und Grenzgeb.* 1986; 41, 24: 673–676.
9. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Перекисное окисление липидов и радиация. К.: Наук. думка, 1991. 256 с.
10. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопросы мед. химии* 1990; 36, 2: 28–35.
11. Nayantara A.K., Nagaraja H.S., Anupama B.K. The effect of repeated swimming stress on organ weights and lipid peroxidation in rats. *J. Physiol. Sci.* 2005; 18, 1: 3–9.
12. Gueraud F., Alary J., Costet P. et al. In vivo involvement of cytochrome P450 4A family in the oxidative metabolism of the lipid peroxidation product thars-4-hydroxynonenal, using PPAR alpha-deficient mice. *J. Lipid. Res.* 1999; 40: 152–159.
13. Michiels C., Raes M., Toussaint O., Remacle J. Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase and Cu, Zn-superoxide dismutase for cell survival against oxidative stress. *Radical. Biol. Med.* 1994; 17, 3: 235–248.
14. Leeuwenburgh C., Hansen P.A., Holloszy J.O., Heinecke J.W. Hydroxyl radical generation during exercise increases mitochondrial protein oxidation and levels of urinary dityrosine. *Free Radical Biol. Med.* 1999; 27, 1–2: 186–192.
15. Davies M.J., Fu S., Wang H., Dean R.T. Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. *Free Radic. Biol. Med.* 1999; 27, 11–12: 1151–1163.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ПРИ ІНТЕНСИВНОМУ ФІЗИЧНОМУ НАВАНТАЖЕННІ

Мохамад Салем Джжаерлі, В.В. Давидов

Вивчено стан процесів вільнорадикального окиснення білків і ліпідів у печінці щурів різного віку при інтенсивному фізичному навантаженні (ІФН). Показано, що ІФН супроводжується підвищенням інтенсивності вільнорадикальних процесів у печінці. Причинами цього є стимуляція процесів мітросомального окиснення та зниження активності цитозольної супероксиддисмутазу. Виявлення оксидативного стресу у щурів різних вікових груп має свої особливості. У 1,5-місячних тварин це посилення процесу перекисного окиснення ліпідів, у 12-місячних – переважно підвищення швидкості вільнорадикального окиснення білків.

Ключові слова: печінка, вільний радикал, окиснення білків, перекисне окиснення ліпідів.

AGE PECULIARITIES OF OXIDATIVE STRESS FORMATION IN RAT LIVER BY EXERCISES

Mohamad Saleh Jzaerli, V.V. Davydov

The objective of the present experiment was to study free radical protein and lipid oxidation in liver of rats of various age by the intensive physical activity (IPA). The results of the present study suggest that the IPA is accompanied by intensity increase of free radical processes in liver. It dues to stimulation of microsome oxidation and decrease of cytosolic superoxide dismutase activity. The oxidative stress in rat groups of different age manifests in different ways. By 1,5-months-old rats it features increase of lipid peroxidation and by 12 months-old rats mainly increase of free radical protein oxidation rate.

Key words: liver, free radical, protein oxidation, lipid peroxidation.

Поступила 24.03.06

АКТИВАЦІЯ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЗОЛОТИСТИХ СИРІЙСЬКИХ ХОМ'ЯЧКІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

*Р.В. Шаламов, А.Л. Загайко**

Харківський державний медичний університет

**Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Вивчено вміст неферментних антиоксидантів (α -токоферолу, аскорбінової кислоти) та продуктів ПОЛ у сироватці крові та ліпопротеїнах крові, а також активність антиоксидантних ферментів (параоксонази та церулоплазміну) у золотистих сирійських хом'ячків різної статі та віку при експериментальному метаболічному синдромі (ЕМС), спричиненому гіперкалорійною дієтою. Показано, що при ЕМС відбувається значна активація вільнорадикального окиснення, яка супроводжується зменшенням вмісту антиоксидантів. При цьому відбувається також зростання вмісту одного з головних ферментних антиоксидантів крові – церулоплазміну. Активність параоксонази, асоційованої з ліпопротеїнами високої густини, при МС загалом знижується. Розвиток атеросклеротичних ускладнень при МС може бути пов'язаний з порушенням в оксидантному статусі ліпопротеїнів.

Ключові слова: ліпіди, ліпопротеїни, перекиснення ліпідів, метаболічний синдром.

Метаболічний синдром (МС) – симптомокомплекс, що включає інсулінорезистентність, хронічну компенсаторну гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози, збільшення маси тіла або виражене ожиріння з надлишковим відкладенням жиру за андройдним типом, низький рівень ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ), гіпертриацилгліцеролемію, високий рівень ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ), схильність до тромбоутворення, гіперурикемію, мікроальбумінурію [1–4]. Окремі складові МС можуть бути присутніми або відсутніми в кожному окремому випадку, проте кожен з них є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема атерогенезу. Останнє пов'язується з підвищенням в сироватці крові загального вмісту ліпопротеїнів, а також змінами у ліпопротеїдному спектрі плазми крові у бік атерогенних фракцій ліпопротеїнів [4].

Продукти перекисного окиснення ліпідів, що продукуються в момент «поглинання» артеріями ЛПНГ, можуть сприяти вивільненню ряду молекул запального процесу, які, у свою чергу, посилюють атеросклеротичний процес. Ці молекули включають моноцит-специфічні хемоатрактанти та гематоетичні фактори. Окиснені ліпіди можуть активувати артеріальні клітини для продукування ще більшої кількості цитокінів, які, модифікуючись, можуть ініціювати сигнали, що змінюють транспорт холестеролу [1, 4].

Матеріал і методи. Дослідження проведено на сирійських хом'ячках обох статей ві-

ком 4, 10 тижнів та 1 рік. Дослідні тварини були поділені на дві групи: інтактні та яких утримували на дієті, що містить 29 % жиру (переважно насичені ліпіди), з додаванням фруктози [5, 6]. Хом'ячків брали в дослід через 5 тижнів від початку експерименту. Їх декапітували під хлоралозоуретановим наркозом, отримували сироватку крові. Дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985).

Фракції α -ЛП (ЛПВГ) і апо-В (ліпопротеїнів низької і дуже низької густини (ЛПНГ+ЛПДНГ) розділяли центрифугуванням сироватки крові та цитозолу печінки, до яких попередньо додавали розчини гепарину та CaCl_2 в присутності ЕДТА. Вимірювали оптичну густину гептан-ізопропанольних екстрактів указаних фракцій при довжині хвилі 220 нм (для ізольованих подвійних зв'язків), 232 нм (для дієнових кон'югат – ДК), 278 нм (для кетодієнів і сполучених триєнів – КД і СТ) [7]. Вміст загальних гідроперекисів вимірювали за реакцією з тіоціанатом амонію [7]. Кількість α -токоферолу (α -Т) визначали за кольоровою реакцією з двовалентним залізом; до результатів визначення вносили поправку на присутність холестеролу. Вміст аскорбінової кислоти (АК) визначали спектрофотометрично в реакції з 2,4-динітрофенолом. Активність параоксонази (PON) вста-

новлювали за гідролізом параоксану та спектрофотометричним визначенням продукту гідролізу [8].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням методу Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення. Дослідження показали, що при експериментальному МС відбувається значна активація вільнорадикального окиснення, що супроводжується зменшенням вмісту антиоксидантів – водорозчинних (АК) і жиророзчинних (α -Т), також зростає вміст одного з головних ферментних антиоксидантів крові – церулоплазміну (ЦП), табл. 1.

Заслужує на увагу і той факт, що при дорослішанні тварин інтенсивність пероксидації ліпідів в апо-В-ЛП дещо знижується: у інтактних самців на 25 %, у самців з МС на 23 %, у інтактних самиць на 22 % і лише у самиць з МС це зниження неістотне. Останнє відбувається на тлі зростання у самиць з МС при дорослішанні рівня α -Т (на 80 %), що може бути пов'язане з установленням дорослого гормонального фону.

Відомо, що саме ЛПНГ серед усіх ліпопротеїнів крові окиснюються найбільш ефективно. Крім того, в умовах, близьких до фізіологічних, вони можуть істотно модифікуватись і ставати цитотоксичними, що не є харак-

Таблиця 1. Деякі показники антиоксидантно-прооксидантного статусу сироватки крові тварин з експериментальним метаболічним синдромом (МС) ($M \pm t$)

Показник	Хом'ячки віком, тижнів (n=7)			
	4		10	
	інтактні	з МС	інтактні	з МС
	<i>Самці</i>			
АК, мкмоль/л	69,01 \pm 2,18	90,27 \pm 2,94*	70,88 \pm 2,32	106,27 \pm 2,58*
α -Т, нмоль/мл	9,25 \pm 0,63	7,35 \pm 0,23*	7,69 \pm 0,33	6,61 \pm 0,30
ЦП, мг/л	177,64 \pm 6,84	190,16 \pm 7,19	161,91 \pm 11,45	206,51 \pm 10,84*
ДК в апо-В-ЛП, нмоль/мл	36,34 \pm 2,07	52,17 \pm 0,97*	27,32 \pm 0,50	40,12 \pm 0,74*
	<i>Самиці</i>			
АК, мкмоль/л	78,12 \pm 1,25	85,29 \pm 1,09*	70,69 \pm 2,82	108,31 \pm 4,01*
α -Т, нмоль/мл	12,09 \pm 0,42	4,98 \pm 0,16*	12,11 \pm 0,73	9,00 \pm 0,41*
ЦП, мг/л	175,84 \pm 8,56	194,06 \pm 10,14	179,72 \pm 7,06	248,90 \pm 11,77*
ДК в апо-В-ЛП, нмоль/мл	22,47 \pm 0,70	24,55 \pm 0,47	17,67 \pm 0,29	21,56 \pm 0,83*

Примітка. * Зміни вірогідні ($p \leq 0,05$ відносно інтактних хом'ячків). Тут і в табл. 2–4.

Прояви активації вільнорадикального окиснення при МС залежать від віку та статі тварин. Зокрема, якщо у молодих самиць взагалі не відзначається істотного окиснення апо-В-ЛП сироватки крові, а у дорослих воно активується лише на 22 %, то навіть у молодих самців при МС ці атерогенні ліпопротеїни окиснені на 44 % більше у порівнянні з інтактними, а у дорослих – на 47 %, що може бути одним з механізмів більшої витривалості самиць. Крім того, навіть у дорослих самиць при МС рівень ДК в апо-В-ЛП на 22 % нижчий за такий у інтактних самців цієї вікової групи. Рівень α -Т у самиць як в інтактній групі, так і з МС істотно вищий, ніж у самців (у дорослих інтактних самиць на 57 %, у дорослих самиць з МС на 36 %). Отже, нижчий рівень оксидації ліпопротеїнів у самиць може бути пов'язаний з більшим рівнем антиоксидантів, ймовірно, завдяки антиоксидантним властивостям естрогенів.

терним для ліпопротеїнів інших класів. Як видно з наших даних, при експериментальному МС відбуваються зміни в складі ЛПНГ та ЛПДНГ – утворюються окиснені ліпопротеїни, які характеризуються високим ступенем атерогенності (табл. 2). Активація вільнорадикального окиснення, яка є одним з найважливіших патогенетичних факторів атерогенезу, є закономірним наслідком гіперліпідемії, оскільки надлишок ліпідів – субстратів вільнорадикальних процесів – сприяє розвитку ланцюгових реакцій. Істотне перекиснення (табл. 2) цих ліпопротеїнів проявляється зростанням вмісту продуктів ПОЛ (ДК, КД+СТ) і зниженням кількості ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ, субстрату ПОЛ) та рівня Т (антиоксидант ліпідної фази). Як відомо, ненасичені жирні кислоти містяться у великій кількості у фосфоліпідах, і їхнє окиснення веде до зменшення гідрофільної оболонки ліпопротеїдних час-

Таблиця 2. Оксидативний стан апо-В-ліпопротеїнів сироватки крові сирійських хом'ячків-самців віком 1 рік при метаболічному синдромі ($M \pm t$)

Показник	Групи хом'ячків (n=7)	
	інтактні	з МС
α -Т, ммоль/л	3,73 \pm 0,36	2,68 \pm 0,08*
ІПЗ, Е/мл	2,06 \pm 0,13	1,71 \pm 0,06*
ДК, ммоль/л	25,92 \pm 2,60	37,25 \pm 1,50*
КД+СТ, Е/мл	6,69 \pm 0,31	8,18 \pm 0,11*
ЗГП, ммоль/л	85,44 \pm 2,12	108,25 \pm 1,39*

тинок, що, ймовірно, і компенсується надлишком холестеролу.

Як відомо, одним з механізмів атерогенезу можуть бути окисні пошкодження ліпопротеїнів за активації вільнорадикальних процесів, зокрема ланцюгового переокиснення ліпідів. За умов нашого експерименту при дістарному МС у фракції апо-В-ЛПП відбувається підвищення вмісту первинних (ДК на 44 %, а загальних пероксидів на 26 %) і вторинних (вміст кетодієнів і сполучених триєнів перевищував контрольний рівень на 22 %) продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів. При цьому спостерігалось зниження рівня субстрату ліпопероксидації – сполук з ІПЗ. Ці дані свідчать про активацію процесів ліпопероксидації у фракції апо-В-ЛПП. Однією з причин окиснення ліпопротеїнів за умов нашого експерименту може бути зниження в них вмісту антиоксидантів, зокрема -Т. Згідно з нашими даними вміст останнього в апо-В-ЛПП при МС істотно знижувався і становив 70 % від контрольного рівня.

Як вже вказувалось, окиснення ЛПНГ та ЛПДНГ (тобто апо-В-ЛПП) – це альтернативний шлях катаболізму ліпопротеїнів, який веде до їх поглинання макрофагами за допомогою сквенджер-рецепторів і навіть до перетворення цих клітин на «пінисті» і, отже, є одним з факторів атерогенезу при МС.

Модифікація апо-В-вмісних ліпопротеїнів, що відбувається у судинній стінці, призводить до підсиленого зв'язування таких ліпопротеїнів сквенджер-рецепторами та іншими рецепторами макрофагів з подальшою їх трансформацією в пінисті клітини, що становлять основу атеросклеротичної бляшки. Отже, оксидативні пошкодження ліпопротеїнів, особливо ЛПНГ, можуть розглядатися як істотна ланка в патогенезі атеросклерозу, що вказує на важливість вивчення стану окиснення ліпопротеїнів при дії на організм різних стресових чинників. У формуванні патогенності надто окиснених ЛПНГ беруть участь різноманітні продукти переокиснення

ліпідів, які можуть порушувати нормальний перебіг багатьох процесів в організмі.

За умов нашого експерименту спостерігалось і окиснення ЛПВГ крові (табл. 3). У цій фракції при МС також встановлено зниження вмісту ІПЗ та накопичення продуктів ліпопероксидації. Як видно з наведених даних, вміст кетодієнів і сполучених триєнів у фракції

Таблиця 3. Оксидативний стан ліпопротеїнів високої густини сироватки крові сирійських хом'ячків-самців віком 1 рік при метаболічному синдромі ($M \pm t$)

Показник	Групи хом'ячків (n=7)	
	інтактні	з МС
α -Т, ммоль/л	8,02 \pm 0,39	5,70 \pm 0,35*
ІПЗ, Е/мл	8,64 \pm 0,59	7,31 \pm 0,17*
ДК, ммоль/л	18,88 \pm 2,10	31,68 \pm 1,65*
КД+СТ, Е/мл	1,15 \pm 0,08	1,48 \pm 0,06*
ЗГП, ммоль/л	69,04 \pm 3,46	78,31 \pm 1,33*

ції ЛПВГ становив 129 % від контролю, вміст ДК – 168 %, вміст загальних гідрпероксидів – 115 %. У ЛПВГ також встановлено зниження вмісту α -Т на 41 % відносно контрольних значень.

Відомо, що ферменти, пов'язані з ЛПВГ – PON та РАФ-ацетилгідролаза, можуть гідролізувати біоактивні ліпіди ЛПНГ, руйнувати агрегати моноцитів і знижувати ендотеліальну активацію m-m-ЛПНГ. Отже, ЛПВГ можуть захищати ЛПНГ від окиснення, «забезпечуючи» клітину PON та РАФ-ацетилгідролазою. Втім цей захисний ефект ЛПВГ знижується у відповідь на індукцію гострої фази стресу на модельних тваринах [4].

Активність PON, асоційованої з ЛПВГ, при МС загалом знижується. З огляду на сказане ці зміни можна розглядати як ще один з механізмів проатерогенезу, що спостерігається при МС (табл. 4).

Поява головних реактантів гострої фази, зокрема церулоплазміну (див. табл. 1), відіграє важливу роль у зниженні захисного ефекту ЛПВГ при окисненні ЛПНГ [3]. Тому вважають [3, 4], що ЛПВГ є «хамелеоноподібними», вони можуть міняти свої зв'язки з апоблілками та ферментами у відповідь на зміни в оточуючій плазмі від базового стану до стану гострої фази та потім повертатись назад. Хоча PON і може брати участь у видаленні біологічно активних ліпідів, але знижена клітинна антиоксидантна активність, пов'язана з низьким рівнем ЛПВГ, може прискорювати розвиток судинних уражень.

ЛПВГ можуть виконувати захисну функцію за допомогою багатьох механізмів, серед яких є і специфічні, і неспецифічні способи.

Таблиця 4. Активність PON у ліпопротеїнах високої густини сироватки крові сирійських хом'ячків при метаболічному синдромі ($M \pm m$)

Стать і група хом'ячків (n=7)	Вік (на початок експерименту), тижнів	Активність, нмоль/(мл·хв)	
Самці	інтактні	4	80,78±3,69
		20	62,19±2,63
	з МС	4	67,06±3,70*
		20	37,29±3,33*
Самиці	інтактні	4	104,41±2,95
		20	127,27±2,95
	з МС	4	75,45±2,21*
		20	121,93±3,05

Саме нормальна кількість і склад цих ліпопротеїнів відображає антиоксидантну та антиатерогенну ситуацію, що склалася в організмі.

Як видно з даних табл. 4, активність PON вища у самиць порівняно з самцями приблизно на 22 % у молодому віці та вдвічі у дорослому. Ймовірно, це пов'язане з більшою швидкістю секреції, а отже, обміну ліпопротеїнів печінкою у самиць та носить загалом захисний характер. Звертає на себе увагу те, що у дорослих самиць при МС зниження активності даного ферменту не спостерігається, що також можна розглядати як прояв більшої витривалості самиць порівняно із самцями.

Таким чином, розвиток атеросклеротичних ускладнень при МС може бути пов'язаний з порушенням в оксидантному статусі ліпопротеїнів, і тому вивчення стану транспорту ліпідів за умов активації ПОЛ може допомогти у запобіганні та лікуванні цього захворювання.

Отримані нами дані свідчать, що при МС у сироватці крові спостерігається накопичення окисно-модифікованих ліпопротеїнів.

Література

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.: Изд-во С.-Пб. ГМУ, 1999. 208 с.
2. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch. Intern. Med. 1989; 149: 1514–1520.
3. Resnick L.M. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease and related disorders. Am. J. Hypertens. 1993; 6: S123–S134.
4. Sowers J.R., Standley P.R., Ram J.L. et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia: contributing factors in pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. Am. J. Hypertens. 1993; 6: S260–S270.

Встановлено, що окиснюються як атерогенні (апо-В-ЛП), так і антиатерогенні (ЛПВГ) фракції. Однією з причин активації процесів ланцюгового переокиснення у ліпопротеїнових частках за умов експерименту може бути зниження в них вмісту антиоксиданту – α -токоферолу.

Отже, узагальнюючи наведені дані, можна сказати, що серед механізмів розвитку метаболічного синдрому важливе місце посідають не тільки гіперінсулінемія та інсулінорезистентність, але й інші фактори, що виникають внаслідок ожиріння, – зміни активностей ліпогенезу та ліполізу, викривлення метаболізму ліпопротеїнів, активація вільнорадикального окиснення, яка призводить до перерозподілу ліпідів між ліпопротеїнами та їхніми окисними модифікаціями і, отже, поглинанию за допомогою інших, порівняно з нормою, рецепторів, та інші фактори.

Висновки

1. При експериментальному метаболічному синдромі відбувається значна активація вільнорадикального окиснення, яка супроводжується зменшенням вмісту антиоксидантів – водо- та жиророзчинних, відбувається також зростання вмісту одного з головних ферментних антиоксидантів крові – церулоплазміну. За умов нашого експерименту спостерігалось і окиснення ліпопротеїнів крові як низької, так і високої густини.

2. Розвиток атеросклеротичних ускладнень при метаболічному синдромі може бути пов'язаний з порушенням в оксидантному статусі ліпопротеїнів, і тому вивчення стану транспорту ліпідів за умов активації ПОЛ може допомогти в запобіганні та лікуванні атеросклерозу.

3. Прояви активації вільнорадикального окиснення при метаболічному синдромі залежать від віку та статі тварин. Більш низький рівень оксидації ліпопротеїнів у самиць може досягатися через збереження рівня антиоксидантів, ймовірно, завдяки антиоксидантним властивостям естрогенів.

4. Активність PON, асоційованої з ЛПВГ, при метаболічному синдромі загалом знижується.

5. Apfelbaum M., Vague P., Ziegler O. et al. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of Sibutramine. *Am. J. Medicine.* 1999; Feb. 106: 179–184.

6. Popov D., Simonescu M., Shepherd P.R. Saturated-fat diet induces moderate diabetes and severe glomerulosclerosis in hamsters. *Diabetologia* 2003; 46, 10: 1408–1418.

7. Волчегорский И.Ф., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопр. мед. химии* 1989; 1:127–131.

8. Kujiraoka T., Oka T., Ishihara M. et al. A sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for human serum paraoxonase concentration. *J. lipid research* 2000; 41, 8: 1358–1363.

АКТИВАЦИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗОЛОТИСТЫХ СИРИЙСКИХ ХОМЯЧКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Р.В. Шаламов, А.Л. Загайко

Изучено содержание неферментных антиоксидантов (α -токоферола, аскорбиновой кислоты) и продуктов ПОЛ в сыворотке крови и липопротеинах крови, а также активность антиоксидантных ферментов (параоксоназы и церулоплазмينا) у золотистых сирийских хомячков разного пола и возраста при экспериментальном метаболическом синдроме (ЭМС), вызванном гиперкалорийной диетой. Показано, что при ЭМС происходит значительная активация свободнорадикального окисления, сопровождающаяся уменьшением содержания антиоксидантов. При этом происходит также возрастание содержания одного из главных ферментных антиоксидантов крови – церулоплазмينا. Активность параоксоназы, ассоциированной с ЛВП, при ЭМС в целом снижается. Развитие атеросклеротических осложнений при ЭМС может быть связано с нарушением окислительного статуса липопротеинов.

Ключевые слова: липиды, липопротеины, перекисное окисление липидов, метаболический синдром.

ACTIVITY OF FREE RADICAL OXIDATION IN HAMSTER BLOOD SERUM UNDER THE EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME

R.V. Shalamov, A.L. Zagaiko

The non-enzyme antioxidant α -tocopherol, ascorbic acid and lipid peroxidation products content in blood serum and in blood lipoproteins, as well as antioxidant enzymes (paraoxonase and ceruloplasmin) activity of different sex and age hamsters under experimental metabolic syndrome (EMS), which is caused by hyper-caloric diet, had been discovered. It was shown substantial activation of free radical oxidation occur under the EMS, which is accompanied by antioxidant content decrease. Ceruloplasmin (one from the main blood antioxidant) content increases although. The activity of paraoxonase, which is associated with high density lipoproteins, decreases under MS. Thus, atherosclerotic complications development under MS binds with oxidative status of lipoproteins, perhaps.

Key words: lipids, lipoproteins, lipid peroxidation, metabolic syndrome.

Поступила 17.05.06

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОИДНОЙ ПОПУЛЯЦИИ ТИМУСА НОВОРОЖДЕННЫХ, УМЕРШИХ ОТ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ

И.В. Сорокина, Л.С. Куприянова, Д.И. Михайлова, В.Н. Закревский

Харьковский государственный медицинский университет

Проведено иммуногистохимическое исследование тимусов новорожденных, умерших на 2–5-е сутки от врожденной пневмонии, в сравнении с тимусами интранатально погибших плодов от здоровых матерей. Выявлено уменьшение популяции зрелых тимоцитов CD3, CD4⁺ и CD8⁺ вследствие усиления миграции Т-клеток из тимуса и пре-Т-лимфоцитов, возможно, в связи с усиленным апоптозом. Повышена продукция ИЛ-7 и ИЛ-4, а также экспрессия HLA-Dg-антигена и увеличена популяция В-лимфоцитов.

Ключевые слова: новорожденные, тимус, тимоциты, иммунофенотип.

Согласно современным представлениям, к 28-й неделе беременности структура тимуса в целом сформирована, а к 38–39-й неделям гестации – напоминает таковую у детей первых лет жизни. Лимфоидный компонент тимуса у доношенного плода экспрессирует рецепторы не только к незрелым тимоцитам (CD38, CD7), а и к полностью дифференцированным клеткам, таким как CD4⁺ и CD8⁺ [1, 2]. Известно, что ранний перинатальный период, в течение которого новорожденный адаптируется к внешней среде, наполненной многочисленными антигенами, является критическим в становлении иммунного гомеостаза. Любое осложнение в этом периоде легко приводит к срыву компенсации иммунной системы ребенка и развитию иммунодефицитных состояний, а также связанных с ними заболеваний [3]. Имеются многочисленные сообщения об особенностях иммунного гомеостаза новорожденных как в норме, так и при патологических состояниях. Большинство исследований посвящены изучению иммунологических показателей крови, имеющиеся морфологические сообщения часто противоречивы [2, 4, 5]. На наш взгляд, некоторая разнонаправленность как морфологических, так и клинических показателей состояния иммунного гомеостаза новорожденных связана со сложностями и, соответственно, с погрешностями в формировании групп сравнения. Исходя из имеющегося у нас опыта, можем утверждать, что метод «случайных выборок» не всегда себя оправдывает в случае изучения, например, морфологических, а тем более иммуногистохимических особенностей перинатального тимуса. Достоверный результат можно получить даже на сравнительно небольшой, но тщательно подобранной выборке. В группу исследования рекомендуется

включать новорожденных одного срока гестации, желательны с близкими показателями массы и длины тела, проживших приблизительно одно и то же время, причиной смерти которых послужили одни и те же патологические состояния; здоровье матерей и течение беременности также были подобными. Такой подбор материала требует многолетней и кропотливой работы и не позволяет быстро получать искомый результат. Настоящее исследование выполнено на перинатальном материале, который собирался в течение 19 лет (1986–2005 гг.). Целью исследования было изучение иммунофенотипических характеристик иммунных клеток тимусов доношенных новорожденных, умерших от врожденной пневмонии.

Материал и методы. Для получения достоверных результатов из большой выборки было отобрано 34 случая умерших новорожденных. Группу сравнения (относительного контроля) составили 22 мертворожденных плода. Согласно историям родов матери всех плодов и новорожденных были здоровы, беременность протекала физиологически. Антропометрические данные детей соответствовали показателям гестационной нормы: масса тела от 3,0 до 3,6 кг, длина от 0,48 до 0,55 м. Срок гестации во всех случаях составлял от 37 до 40 недель. Смерть плодов наступила интранатально вследствие острого нарушения пуповинно-плацентарного кровообращения (преждевременная отслойка плаценты, редко обвитие пуповины вокруг тела плода), а также родовых травм. Новорожденные дети погибли от врожденной пневмонии, развившейся на фоне аспирационного синдрома, на 2–5-е сутки. В легких микробиологически идентифицировали *E. coli* и *S. epidermidis*.

Кусочки тимусов фиксировали в 10% -ном нейтральном формалине, после спиртовой проводки заливали в целлоидин-парафин. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также использовали для иммуногистохимического исследования по непрямому методу Кунса в модификации Brosnan [6]. Иммунные клетки дифференцировали с помощью моноклональных антител (МКА) к антигенам CD3, CD4⁺, CD7, CD8⁺, CD22, CD38, HLA-Dr, ИЛ-7, ИЛ-4 («Novocastra Laboratories Ltd», УК), а также к ИКО-10 (антиген Thy-1). В качестве люминесцентной метки использовали F(ab)-2-фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2 с использованием светофильтров ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3. Морфометрию выполняли на серийных срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, на микроскопе «Olimpus» (Япония). На срезах, обработанных МКА, на ограниченной с помощью сетки Г.Г. Автандилова площади среза определяли относительные объемы основных клонов иммунных клеток. Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. При гистологическом исследовании тимусы интранатально погибших плодов и умерших новорожденных детей были представлены овальными и округлыми дольками, в которых четко отмечались три основные функциональные зоны: субкапсулярная, корковая и мозговая. Субкапсулярная зона была представлена 3–4 рядами преимущественно крупных клеток с умеренно эозинофильной цитоплазмой и крупным базофильным ядром. Плотность лимфоидных элементов была максимальной в коре, умеренной в субкапсулярной зоне и минимальной в мозговом веществе, благодаря чему и определялась указанная зональность долек. В мозговом веществе отмечались как мелкие, так и более крупные тельца Гассала. При этом более крупные, иногда кистовидно измененные экземпляры были характерны больше для новорожденных, возможно, как проявление адаптационного послеродового синдрома [2, 7], тем более что в отличие от тимусов мертворожденных детей у новорожденных была обнаружена практически во всех наблюдениях акцидентальная трансформация желез. Глубина акцидентальной трансформации, выражающаяся в формировании тех или иных стадий, зависела от продолжительности постнатального периода, что согласуется с данными [8], где впервые была описана стадийность развития «акцидентальной инволюции тимуса». По нашим наблюдениям, 1-я и 2-я ста-

дии были характерны для тимусов новорожденных, умерших на 2-е сутки жизни, тогда как 3-я и 4-я стадии наблюдались в тимусах детей, умерших на 3–5-е сутки при явлениях дыхательной недостаточности вследствие врожденной пневмонии, хотя принято считать, что врожденная пневмония заканчивается смертью ребенка на 2–3-и сутки [9]. На нашем материале наличие врожденной пневмонии у новорожденных, погибших после 3-х суток, подтверждалось выявлением в последах картины плацентита.

Использование широкой панели МКА к различным клонам иммунных клеток позволило оценить как качественный состав, так и количественные характеристики основных фенотипов иммунных клеток тимусов с учетом стадий их созревания. Общеизвестно, что созревание тимоцитов проходит в три стадии. При этом созревание на 1-й и 2-й стадиях протекает в субкапсулярной и корковой зонах, 3-й – в мозговом веществе тимуса [10].

Лимфоциты тимусов новорожденных и плодов экспрессировали одни и те же рецепторы. Основные особенности заключались в количественных характеристиках отдельных клеточных популяций.

В коре и мозговом веществе тимусов новорожденных и интранатально погибших плодов выявлялось обилие клеток, экспрессирующих рецепторы к CD7- и CD38-антигенам. Близкие показатели относительных объемов клонов клеток с CD38- и CD7-антигенами указывают на то, что оба эти антигена экспрессируются на клеточной мембране одновременно и характерны для тимоцитов разной степени зрелости, характеризующихся высокой пролиферативной активностью [10].

По сравнению с тимусами плодов у новорожденных отмечается тенденция к снижению относительного объема клона клеток с CD7-антигеном, и еще в большей степени тенденция этой направленности выражена в отношении относительного объема клона клеток с CD38-антигеном (таблица). Известно, что после того как тимоцит теряет CD38-антиген, он превращается в окончательно дифференцированный Т-лимфоцит [11, 12]. По сравнению с тимусами интранатально погибших плодов у новорожденных детей, умерших от врожденной пневмонии, достоверно уменьшается содержание CD4⁺ с тенденцией к уменьшению CD8⁺-клеток (рис. 1), вследствие чего достоверно снижается и иммунорегуляторный индекс (таблица). Несколько снижается и относительный объем CD3-зрелых Т-лимфоцитов. Это, по-видимому, обусловлено усиленной миграцией указанных клеток в кровь и периферические ор-

Относительные объемы основных клонов иммунных клеток в тимусах интранатально погибших плодов и умерших новорожденных, ($X \pm Sx$) %

Клоны иммунных клеток	Интранатально погибшие доношенные плоды (контроль, n=22)	Умершие от врожденной пневмонии доношенные новорожденные (n=34)
CD3	49,5±9,3	48,2±9,3
CD4 ⁺	64,0±11,0	42,0±7,1*
CD8 ⁺	22,3±7,3	18,3±4,3
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,86±0,21	2,29±0,18*
CD7	72,4±14,6	70,5±12,0
CD38	70,0±15,1	66,0±16,0
Thy-1	2,5±0,9	2,80±0,87
CD22	0,90±0,03	1,8±0,4*
HLA-Dr	1,5±0,6	2,7±0,7*
ИЛ-7	3,10±0,97	3,9±0,8
ИЛ-4	1,2±0,4	2,6±0,6*

* p<0,05.

ганы. В уменьшении популяции этих клеток не исключена и роль апоптоза.

Относительное опустошение лимфоидного компонента тимуса стимулирует адаптационные процессы в железе, что, в частности, проявляется достоверным увеличением количества клеток-продуцентов ИЛ-4, необходимого для обеспечения процессов проли-

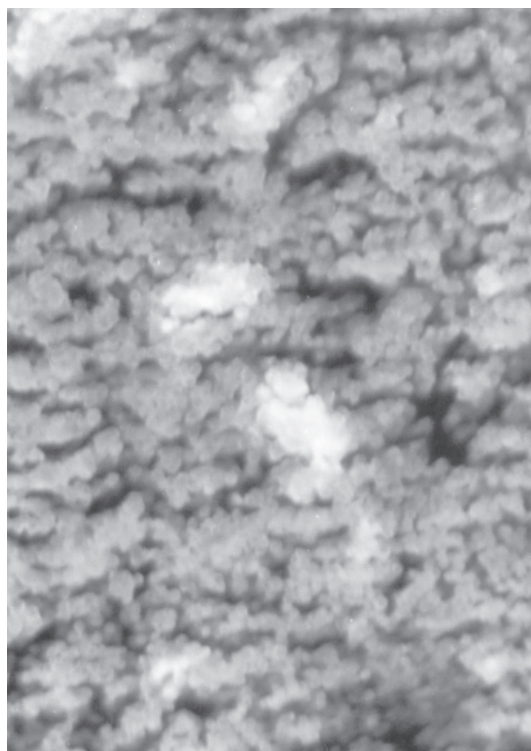


Рис. 1. Очаговое свечение CD8⁺-лимфоцитов в коре тимуса плодов, погибших от врожденной пневмонии. Непрямой метод Кунса с МКА CD8⁺, ×200

ферации и созревания тимоцитов, а также тенденцией к увеличению ИЛ-7-продуцентов (таблица). Возможно, менее выраженная активация клеток-продуцентов ИЛ-7 связана с тем, что ИЛ-7 стимулирует пролиферацию на самых ранних этапах лимфопоэза [13], что удлиняет период восстановления лимфоидного компонента тимуса, тогда как в организме новорожденного для более быстрого восстановления в качестве медиатора используется ИЛ-4, действующий на более поздних стадиях дифференцировки тимоцитов.

Сказанное подтверждается и тенденцией к уменьшению популяции клеток с CD38-антигеном, поскольку известно, что потеря этого антигена свидетельствует об окончательной дифференцировке Т-лимфоцитов. Значительно не различается у плодов и доношенных новорожденных и относительный объем пре-Т-лимфоцитов (таблица). По-видимому, вследствие интенсивной антигенной стимуляции в тимусе новорожденных достоверно увеличивается популяция В-лимфоцитов (CD22), возможно, среди них нарастает количество плазмобластов.

Исследование HLA-Dr-антигена в тимусах умерших новорожденных и интранатально погибших плодов выявило достоверное увеличение относительного объема клеток, экспрессирующих рецепторы к HLA-Dr-антигену, в тимусах новорожденных (таблица), что указывает на активизацию презентации аутоантигенов, которые поступают в тимус с кровью. В то же время, поскольку давно известно, что эпителиоциты, экспрессирующие рецепторы к I и II классам системы HLA, усиливают скорость миграции тимоцитов [14], возможно, именно с этим свя-

зано ускоренное опустошение лимфоидного компонента тимуса, которое отмечается начиная со 2-й фазы акцидентальной трансформации.

Локализация всех указанных клонов иммунных клеток в тимусах плодов и новорожденных не различалась. CD38- и CD7-клетки располагались в коре и мозговом веществе долек тимуса, тогда как CD3- и CD4⁺-клетки отмечались преимущественно в мозговом веществе и внутренней зоне коры, при этом все указанные клоны клеток располагались в виде диффузных лимфоидных плато. CD8⁺-лимфоциты, как правило, выявлялись в виде узкой ленты во внутренней кортикальной зоне (ближе к мозговому веществу), а также в мозговом веществе в виде округлых или овальных очагов. Такое их расположение объясняется преимущественным скоплением этих клеток вокруг интердигитирующих клеток, продуцирующих ИЛ-1, простагландины E₂, участвующие в процессе дифференцировки Т-лимфоцитов [15].

Незрелые пре-Т-лимфоциты (антиген Thy-1) располагались преимущественно в субкапсулярной зоне (рис. 2) и под ней в виде узких полосок, а также диффузно, в виде единичных клеток или их мелких скоплений, состоящих из 2–3 клеток, во внутренней зоне коры. В большинстве наблюдений в

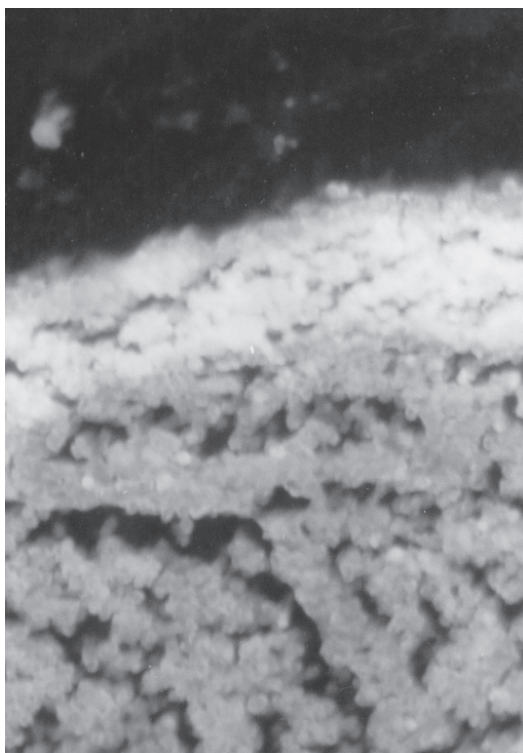


Рис. 2. Thy-1 пре-Т-лимфоциты в субкапсулярной зоне тимуса плодов, погибших от врожденной пневмонии. Непрямой метод Кунса с МКА CD8⁺, ×200

обеих группах тимоциты, экспрессирующие Thy-1 антиген, в мозговом веществе тимусов отсутствовали. В обеих группах слабое очаговое свечение препаратов, обработанных МКА ИКО-10, в мозговом веществе тимуса определялось в зоне расположения телец Гассаля. Как известно, миоидные клетки способны экспрессировать Thy-1 антиген [16].

По данным [11, 14], клетки, экспрессирующие ИЛ-7, представляют собой эпителиоретикулоциты. Во всех наблюдениях свечение отмечалось в виде отдельных клеток или их мелких скоплений преимущественно в коре. Свечение ИЛ-4, наоборот, преобладало в мозговом веществе. Клетки с поверхностным антигеном CD22 располагались преимущественно в зоне периваскулярных пространств тимуса.

Отмечалось и свечение в препаратах, обработанных анти-HLA-Dr МКА. По данным [2, 11, 14], эти клетки относятся к макрофагам и дендритным клеткам тимуса. В наших наблюдениях в субкапсулярной зоне этих клеток оказалось очень мало, тогда как во внутренних зонах коры и мозговом веществе количество клеток, экспрессирующих рецепторы к HLA-Dr-антигену, увеличивалось. В среднем относительный объем клеток, экспрессирующих рецепторы к HLA-Dr-антигену, составил 1,5%. По современным представлениям, роль этих клеток заключается в презентации аутоантигенов, заносимых с током крови. При этом зрелые Т-лимфоциты при встрече с антигенным пептидом, специфичным для его рецепторов, получают сигнал к активации, тогда как незрелые Т-лимфоциты при распознавании специфичных для их рецепторов антигенных пептидов получают сигнал к апоптозу. Таким образом, осуществляется негативная селекция аутореактивных Т-лимфоцитов [11].

Выводы

1. В тимусах новорожденных детей, умерших на 2–5-е сутки от врожденной пневмонии, выявляются существенные иммуногистохимические особенности по сравнению с иммунофенотипической характеристикой тимусов интранатально погибших плодов. В первую очередь это связано, по-видимому, с развитием компенсаторно-приспособительной реакции тимуса – акцидентальной трансформации, для которой характерно усиление миграции зрелых Т-клеток из тимуса, что приводит к уменьшению популяции CD3-, CD4⁺- и CD8⁺-клеток. Уменьшена популяция незрелых и созревающих тимоцитов, по-видимому, вследствие апоптоза.

2. Важным звеном в цепи развивающихся компенсаторно-приспособительных реак-

ций может быть повышение продукции ИЛ-7 и ИЛ-4, а также экспрессии HLA-Dr-антигена иммунокомпетентными клетками тимуса новорожденных, погибших от врожденной пневмонии.

3. Под влиянием антигенной стимуляции увеличивается количество В-лимфоцитов в тимусе, среди которых, возможно, имеются плазмобласты и плазмциты, продуцирующие иммуноглобулины.

Литература

1. Дубровин М.М., Дубровина Е.С., Румянцев А.Г. Развитие иммунной системы плода. Педиатрия 2001; 4: 67–71.
2. Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н. Патология тимуса у детей. СПб.: СОТИС, 1996. 270 с.
3. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность. М.: Медицина, 2003. 443 с.
4. Chen C.M., Yu K.Y., Lin H.C. et al. Thymus size and its relationship to perinatal events. Acta Paediatr. 2000; 89 (8): 975–978.
5. Dimitriou G., Greenough A., Rafferty G. et al. Respiratory distress in a neonate with an enlarged thymus. Eur. J. Pediatr. 2000; 159 (4): 237–238.
6. Brosman M. Immunofluorescence vysetrovanie formal-parafinovego materialu. Čs. patol. 1979; 15, 4: 215–220.
7. Dominguez-Gerpe L., Rey-Mendez M. Role of pre-T-cells and chemoattractants on stress-associated thymus involution. Immunol. 2000; 52 (5): 470–476.
8. Ивановская Т.Е. Иммунная система и ее связь с характером инфекционного процесса у детей. Архив патол. 1983; 7: 3–13.
9. Сорокин А.Ф. Пневмонии новорожденных. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. Под ред. Т.Е. Ивановской, Л.В. Леонова. М.: Медицина, 1989: 207–219.
10. Хлыстова З.С. Становление системы иммуногенеза плода человека. М.: Медицина, 1987. 256 с.
11. Смирнов В.С., Фрейдлин И.С. Иммунодефицитные состояния. СПб.: Фолиант, 2000. 568 с.
12. Anderson G., Harman B.C., Hare K.J., Jenkinson E.J. Microenvironmental regulation of T-cell development in the thymus. Semin. Immunol. 2000; 12 (5): 457–464.
13. Porter B.O., Malek T.R. Thymic and intestinal intraepithelial T-lymphocyte development are each regulated by the gamma-dependent cytokines IL-2, IL-7, and IL-15. Semin. Immunol. 2000; 12 (5): 465–474.
14. Janossy G., Bofill M., Treidosiewicz L. et al. Cellular differentiation of lymphoid subpopulations and their microenvironments in the human thymus: Human Thymus. Ed. by H. Muller-Hermelink. Berlin, 1986: 89–125.
15. Kyewski B., Fathman C., Rouse R. Intrathymic presentation of circulating non MNC antigens by medullary dendritic cells. J. Exper. Med. 1986; 163: 231–246.
16. Kircher T., Tzartas S., Hoppe F. et al. Pathogenesis of Myasthenis Gravis, AchR-related antigenic determinants in tumor-free thymuses and thymic epithelial tumors. Am. J. Pathol. 1988; 130: 268–280.

ІМУНОФЕНОТИПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛІМФОЇДНОЇ ПОПУЛЯЦІЇ ТИМУСА НОВОНАРОДЖЕНИХ, ПОМЕРЛИХ ВІД УРОДЖЕНОЇ ПНЕВМОНІЇ

І.В. Сорокіна, Л.С. Купріянова, Д.І. Михайлова, В.М. Закревський

Проведено імуногістохімічне дослідження тимусів новонароджених, які померли на 2–5-ту добу від уродженої пневмонії, порівняно з тимусами інтранатально загиблих плодів від здорових матерів. Виявлено зменшення популяції зрілих тимоцитів CD3, CD4⁺ і CD8⁺ внаслідок посиленої міграції зрілих Т-клітин з тимуса та пре-Т-лімфоцитів, можливо, у зв'язку з підсиленням апоптозом. Посилена продукція ІЛ-7 та ІЛ-4 та експресія HLA-Dr-антигену і підвищена популяція В-лімфоцитів.

Ключові слова: новонароджений, тимус, тимоцити, імунофенотип.

IMMUNOPHENOTYPICAL CHARACTERISTICS OF THYMUS LYMPHOID POPULATION OF NEWBORNS DIED OF INTRAUTERUS PNEUMONIA

I.V. Sorokina, L.S. Kupriyanova, D.I. Michaylova, V.N. Zakrevskiy

Immunohistochemical investigation of thymus lymphoid population of newborns died of intrauterus pneumonia within 2–5 days vs mature fetuses from the healthy mothers was performed. Redaction of mature thymocytes CD3, CD4⁺ and CD8⁺ due to increased migration the mature T-lymphocytes from thymus, and pre-T-lymphocytes possibly due to increased apoptosis were determined. Increased production of IL-7, IL-4, B-lymphocytes amount and expression of HLA-Dr-antigen were found.

Key words: newborn, thymus, thymocyte, immunophenotype.

Поступила 11.04.06

ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ЗБУДНИКІВ ХРОНІЧНОГО ГНІЙНОГО ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОГО РИНОСИНУСИТУ

А.С. Журавльов, Н.М. Сидоренко

Харківський державний медичний університет

Найбільш універсальними препаратами щодо різних видів умовно-патогенних мікроорганізмів зарекомендували себе цефтазидим і цефепім з групи цефалоспоринів, левофлоксацин з групи фторхінолонів і кларитроміцин з групи макролідів. До них були чутливими найбільша кількість штамів серед ентеробактерій, неферментуючих грам-негативних бактерій і кокової групи. Найбільш перспективним у лікуванні хронічного риносинуситу (ХР) хламідійної етіології є кларитроміцин (клацид) завдяки широкому антимікробному спектру і пролонгованій антибактеріальній дії у вогнищі запалення. Цефтазидим, цефепім і левофлоксацин раціонально включати до схеми лікування хворих на ХР хламідійної етіології з метою підсилення антимікробного ефекту кларитроміцину у відношенні до умовно-патогенних мікроорганізмів або у випадках відсутності чутливості асоціантів до кларитроміцину.

Ключові слова: *хронічний риносинусит, анаеробні збудники, антибіотики.*

Незважаючи на значну кількість сучасних методів лікування, з кожним роком кількість хворих на хронічний гнійний верхньощелепний риносинусит (ХР) збільшується, що потребує подальшого наукового пошуку і створення алгоритму в лікуванні хворих з цією нозологією [1–3]. Незмінним залишається положення про необхідність використання антибактеріальних препаратів. Причини несприятливого перебігу захворювання інколи незрозумілі та в основному залежать від ефективності використаних антибактеріальних препаратів. Останнім часом з'явилась велика кількість нових сучасних антибіотиків із міцною бактерицидною або бактеріостатичною дією. На жаль, їхня ефективність з роками знижується. Це пов'язано з тим, що світ мікробів зміг виробити ефективні механізми, які перешкоджають дії цих ліків, – антибіотикорезистентність [4–10].

Незважаючи на значні зміни у бактеріальному спектрі та високу стійкість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, стереотип їхнього призначення залишився тим самим, що призвело до селекції ще більш стійких штамів збудників. Резистентність патогенних мікроорганізмів до антибіотиків зумовлена різноманітними пристосувальними механізмами, такими як ферментативне розщеплення антибіотика, модифікація мішені, порушення проникності зовнішньої мембрани, зворотний активний викид антибіотика у зовнішньоклітинний простір, ауксотрофія. Найрозповсюдженішим механізмом формування резистентності (80 % випадків) є синтез ферментів, що руйнують антибіотики, до структури яких входить бета-лак-

тамне кільце (пеніциліни, цефалоспоринони, монобактами, карбапенеми) [5, 6, 11–14].

Незважаючи на поліпшення діагностичних методик, антибіотики на початкових етапах риносинуситів призначають частіш за все емпірично, з урахуванням найбільш вірогідних збудників захворювання. Таке широке використання антибіотиків призвело до зміни мікробіоценозу пазух, появи «стійких» штамів мікроорганізмів, зростання кількості внутрішньоклітинних паразитів і переходу багатьох мікроорганізмів до низькоінфекційних форм існування, що захищає їх від дії антибіотиків, активізації вірусної, грибкової флори [5, 15].

Підбір антибактеріального препарату повинен ґрунтуватися на даних мікробіологічного дослідження, що включає ідентифікацію збудника та визначення його чутливості до різних антибактеріальних препаратів [16].

Аналіз захворюваності свідчить про те, що в Україні із року в рік збільшується кількість зареєстрованих випадків хламідіозу. За останні роки ураженість хламідіями серед чоловіків збільшилася на 56 %, серед жінок – на 77 % [17].

Останнім часом відмічено збільшення інтересу до респіраторної хламідійної інфекції (ХІ), обумовленої *Chlamydomphila pneumoniae*. Раніше вона була відома як штам TWAR, а у 1989 р. її виділили в окремий вид [18]. Захворювання, що викликає *Chlamydomphila pneumoniae*, отримали назву пневмохламідіоз – «респіраторний хламідіоз» [19].

З'являються публікації, які вказують на певну роль *Chlamydia spp.* в етіології хронічних захворювань верхніх дихальних шля-

хів, зокрема при хронічних гнійних верхньощелепних риносинуситах [11, 20–27].

Метою даної роботи було вивчення чутливості виділених культур з верхньощелепних синусів хворих на ХР, передусім у відношенні антибіотиків, чутливих до ХІ.

Матеріал і методи. Активність антибіотиків до анаеробних і факультативно-анаеробних збудників визначали у відповідності до наказу № 250 диско-дифузійним або титраційним методом у залежності від властивостей збудника [28]. Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) антибіотиків встановлювали згідно з інструктивними документами [29, 30].

Чутливість анаеробів до антибіотиків встановлювали наступним чином: у ряд пробірок із 5 мл тіогліколевого регенерованого середовища вносили диски з антибіотиками (від 1 до 5 шт.). Через 2 год після завершення дифузії препаратів у живильне середовище на дно пробірки вносили 0,1 мл культури мікроорганізму та вирощували при 37 °С, при появі росту в контрольній пробірці (без антибіотика) враховували антибіотикочутливість за відсутністю росту збудника в пробірках з препаратами та розраховували МІК.

Скринінг чутливості виділених культур було проведено у відношенні антибіотиків групи макролідів, азалідів, фторхінолонів, які відзначаються широким спектром дії до грампозитивної, грамнегативної та анаеробної мікрофлори, також інгібують розвитку ХІ.

Враховуючи той факт, що за результатами бактеріологічного дослідження патологічного вмісту верхньощелепних синусів значна кількість збудників (63 штами) відносилась до таких видів родини ентеробактерій, як *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* і групи грамнегативних бактерій, відомих своєю полірезистентністю до антибіотиків, стало необхідним додаткове включення у коло досліджуваних антибіотиків цефалоспоринів третього покоління, активних у відношенні грамнегативних паличок і анаеробів. Це цефотаксим (клафоран), цефтазидим (фортум), цефтриаксон (лонгацеф, лендацин). Із групи макролідів вибрано: прототип групи макролідних антибіотиків, природний препарат еритроміцин, який використовується із 50-х рр. минулого століття, напівсинтетичні макроліди – рокситроміцин (рулід), спіраміцин (роваміцин), мідекаміцин (макропен), кларитроміцин (кларид), які є ефективними в інгібуванні розвитку аспорогенних анаеробів і ХІ. Із групи азалідів головний представник – азитроміцин (сумамед), який зараз є найпопулярнішим у лікуванні ХІ. Із фторхінолонів був відібраний перший представник цієї групи – ципрофлоксацин (1-го покоління), ло-

мефлоксацин (2-го покоління) та левофлоксацин (3-го покоління), який має поліпшену фармакокінетику та фармакодинаміку. При відборі цих препаратів враховувалась їхня біодоступність до верхніх дихальних шляхів.

Результати та їх обговорення. У лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів, обумовлених вказаними мікроорганізмами, оптимальним із групи цефалоспоринів 3-го покоління є цефтазидим і цефтриаксон (83,72 та 76,74 %), але найактивнішим *in vitro* виявився цефалоспорин 4-го покоління – цефепім (95,35 %). У фторхінолонів найвищий показник мав левофлоксацин (таванік) – 97,67 %.

Враховуючи можливість одночасного використання цефалоспоринів, фторхінолонів і макролідів, можна рекомендувати комбінації цих препаратів у лікуванні ХР, викликаних асоціацією хламідій та ентеробактерій.

Група макролідів не є антибіотиками вибору у відношенні родів *Acinetobacter* та *Pseudomonas*, тому чутливість до цих препаратів визначали тільки у 14 культур роду *Moraxella*. Більш ніж у 50 % штамів ріст у зоні дії макролідів був відсутній, що співпадає з їх природною чутливістю до даної групи антибіотиків. Найкращі результати мали мідекаміцин і кларитроміцин – 71,43 %. Виключенням є азитроміцин – до нього виявились чутливими лише 7 культур. Широке використання останніми роками цього препарату у лікуванні хламідійної інфекції, очевидно, вплинуло на розвиток стійкості до нього патогенної мікрофлори.

Висівання гемофільної палички від хворих на ХР є достатньо високим (16 культур). Серед антибіотиків вибору найбільший ефект показала група цефалоспоринів 3-го та 4-го покоління (81,25–100,00 %). Активно працювали фторхінолони (75,00–93,75 %). Інша картина в групі макролідів: повна відсутність чутливості до природного препарату із чотирьох напівсинтетичних макролідів. Активно інгібував розвиток гемофілів лише кларитроміцин (75,00 %), гарні результати у відношенні гемофільної палички показав азитроміцин (62,50 %).

Аналіз антибіотикограми у п'яти штамів фекального ентерокока показав відсутність у всіх чутливості до цефалоспоринів та у трьох штамів до макролідів. Найбільш перспективними препаратами в інгібуванні стрептококової інфекції у хворих на ХР є цефтазидим, левофлоксацин, мідекаміцин і кларитроміцин.

Незважаючи на те, що в дослідженнях були використані антибіотики резерву, які мають високу інгібуючу властивість у відношенні широкого спектра збудників, штами

стафілококів, які виділені від хворих на ХР, від 4,76 до 61,91 % випадків виявились стійкими до різних препаратів. Аналіз даних свідчить про те, що найбільша кількість штамів цього роду була чутлива до цефепіму (90,48 %), левофлораксацину (95,24 %). У групі макролідів найкращі результати в мідекамціцину та кларитроміцину (76,19 % активності).

Усього було вивчено 71 культуру аспорогенних анаеробів. МІК визначали методом серійних розведень у збагаченому тіогліколевому середовищі. Ріст і розвиток аспорогенних анаеробів більше інгібувався завдяки цефепіму (85,71 %) і цефтазидиму (73,21 %) із групи цефалоспоринових; із фторхінолонів – левофлораксацином (91,07 %) – найвищий рівень активності у порівнянні з досліджуваним рядом антибіотиків; із макролідів – кларитроміцином (85,71 %).

Визначення чутливості дріжджоподібних грибів (25 культур) у відношенні ністатину, флуконазолу, кетоконазолу (нізорал) і тербінафіну (ламизил) дозволило зробити висновки, що препаратом вибору, особливо у випадках «стійкого» кандидозу, може бути флуконазол – 53,12 %. Дев'ятьнадцять штамів *C. albicans* (68,75 %) були чутливими до ністатину, до тербінафіну – 62,50 % (16 штамів), найнижчий рівень був у кетоконазолу – 37,50 %.

Отримана антибіотикограма чутливості збудників ХР показала, що всі вибрані нами антибіотики більш ніж у 50 % випадків інгібували розвиток мікроорганізмів.

Найбільш універсальними препаратами у відношенні різних видів умовно-патогенних мікроорганізмів виявились цефтазидим і цефепім із групи цефалоспоринових, левофлораксацин із групи фторхінолонів і клари-

троміцин із групи макролідів. До них була чутливою найбільша кількість штамів серед ентеробактерій, неферментуючих грамнегативних бактерій та кокової групи. Із групи вивчених нами макролідів найбільш перспективним у лікуванні ХР хламідійної етіології у вигляді як моно-, так і асоціативної з аеробною, факультативно-анаеробною, аспорогенно-анаеробною мікрофлорою є кларитроміцин завдяки широкому антимікробному спектру та пролонгованій антибактеріальній дії у вогнищі запалення. Цефтазидим, цефепім і левофлораксацин раціонально включати до схеми лікування хворих на ХР хламідійної етіології для підсилення антимікробного ефекту кларитроміцину у відношенні умовно-патогенних мікроорганізмів або у випадках відсутності чутливості асоціантів ХІ до кларитроміцину.

Враховуючи ту обставину, що першорядним завданням було лікування ХР хламідійної етіології, який в якості збудника має також мікроби-асоціанти, частіше за все анаеробної мікрофлори (у 57,8 % хворих), оптимальним для лікування можна вважати препарат групи макролідів – кларитроміцин.

Отже, вибраний нами для лікування хронічного риносинуситу хламідійної етіології препарат групи макролідів кларитроміцин (клацид) є оптимальним для призначення за даними вивчення чутливості головних збудників хронічного риносинуситу до антибактеріальних препаратів. Слід відзначити, що далеко не кожному хворому на хронічний риносинусит проводиться мікробіологічне дослідження, але тут вступає в силу прогноз, отриманий на підставі мікробіологічного моніторингу та виявлення чутливості патологічного вмісту із верхньощелепних синусів хворих на хронічний риносинусит.

Література

1. *Ельський К.В.* Клініко-лабораторне прогнозування тяжкості перебігу синуситів з урахуванням імунологічних (цитокіни), фізико-хімічних і біохімічних показників крові. Журнал вушних, носових і горлових хвороб 2002; 3: 109.
2. *Пискунов С.З., Завьялов Ф.Н., Ерофеева Л.Н.* Исследование мукоцилиарной транспортной системы слизистой оболочки носа у здоровых лиц. Рос. ринология 1995; 3–4: 60–62.
3. *Пискунов С.З., Пискунов Г.З., Ельков И.В. и др.* Проблема общего и местного консервативного лечения острого и хронического гайморита. Рос. ринология 1994; 1: 5–15.
4. *Березняков И.Г.* Оптимизация антимикробной терапии. Клини. антибиотикотерапия 1999; 2: 27–31.
5. *Березняков И.Г.* Резистентность микробов к антибиотикам. Клини. антибиотикотерапия 1999; 1: 27–31.
6. *Березняков И.Г., Страшный В.В.* Антибактериальные средства: стратегия клинического применения. Харьков: Константа, 1997. 46 с.
7. *Мітін Ю.В.* Раціональна антибіотикотерапія при запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів та вуха. Тези конф. «Ліки та життя». К., 2004: 33.
8. *Мітін Ю.В., Криничко Л.П.* Сучасні питання етіології, патогенезу та лікування синуситів. Мистецтво лікування 2004; 3: 52–55.
9. *Brook I.* Sinusitis—overcoming bacterial resistance. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2001, Apr. 6; 58 (1): 27–36.
10. *Brook I., Gober A.E.* Resistance to antimicrobials used for therapy of otitis media and sinusitis: effect of previous antimicrobial therapy and smoking. Ann Otol. Rhinol. Laryngol. 1999; 108, 7: 7–645.

11. *Заболотный Д.И., Яремчук С.Э.* Место амоксицикла при антибиотикотерапии инфекционных воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Метод. рекомендации. К., 2003. 28 с.
12. *Мостовой Ю.М.* Рациональна антибиотикотерапія пневмоній. Лекція для лікарів. К., 1998. 32 с.
13. *Brook I., Yocum P., Frazier E.H.* Bacteriology and beta-lactamase activity in acute and chronic maxillary sinusitis. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1996; 4: 42–49.
14. *Brook I., Yocum P., Fraier E.H.* Microbiology and management of chronic maxillary sinusitis. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1995; 121, 6: 2–702.
15. *Бирюкова С.В.* Современные аспекты классификации микроорганизмов и строения клеточной стенки бактерий. Клини. антибиотикотерапия 1999; 2: 32–35.
16. *Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н.* Антибактериальная терапия. Практич. руководство. М.: Фарминфо, 2000: 42–46.
17. *Мавров И.И.* Хламидийная инфекция: активное изучение проблемы. Дерматол. и венерол. 2001; 2 (12): 4–9.
18. *Спичак Т.В., Катосова Л.К., Бобылев В.А.* Проблемы диагностики и лечения респираторного хламидиоза у детей. Вопр. соврем. педиатрии 2002; 1, 3: 77–81.
19. *Гранитов В.М.* Хламидиозы. М.: Мед. книга – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2002. 192 с.
20. *Бондарук В.В., Пониделко С.Н., Киселев А.С. и др.* Этиопатогенетическая роль хламидий в течении хронических рецидивирующих синуситов. Рос. ринология 2001; 2: 171–172.
21. *Диденко В.И., Гусаков А.Д., Коляда Н.А.* Хламидийная инфекция при хронических воспалительных заболеваниях носа и околоносовых пазух. Журнал ушных, носовых и горловых хвороб 2004; 5: 18–19.
22. *Лайко А.А., Бредун О.Ю., Яновська В.Г.* Інфекції в хронічній патології навколоносових пазух у дітей (попередне повідомлення). Журнал ушних, носових і горлових хвороб 2004; 1: 40–43.
23. *Лобзин Ю.В., Позняк А.Л., Раевский К.К. и др.* Диагностика и лечение генерализованных форм хламидиозов у молодых людей. Учеб. пособие. СПб.: ВМА, 2000. 91 с.
24. *Нечаева С.В., Полякова Т.С., Чувилов Г.Н.* Хламидийная и микоплазменная инфекции у больных хроническим риносинуситом. Матер. конф. «Современные проблемы оториноларингологии». 19–20 ноября 2002 г., г. Москва, Рос. акад. гос. службы при Президенте РФ. М., 2002: 51–52.
25. *Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Карaban В.И., Артемьев М.Е.* Структура этиологического фактора в возникновении острого гнойного синусита. Там же: 65–66.
26. *Полякова Т.С., Нечаева С.В., Поливода А.М.* Роль хламидийной и микоплазменной инфекции в оториноларингологии. Вестн. оториноларингологии 2004; 1: 24–27.
27. *Пониделко С.Н., Позняк А.Л., Глазников Л.А. и др.* Эффективность местного применения бета-лейкина и ронколейкина при лечении некоторых воспалительных заболеваний ЛОР-органов хламидийно-микоплазменно-бактериальной этиологии у лиц молодого возраста. Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родственные проблемы 2001; 5, 1: 58.
28. Об унификации методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам. Приказ № 250 от 13 марта 1975 г., МЗ СССР. М. 34 с.
29. *Дяченко В.Ф., Бирюкова С.В., Старобинець З.Г. та ін.* Лабораторна діагностика гнійно-запальних захворювань, обумовлених аспорогенними анаеробними мікроорганізмами. Метод. рекомендації. Харків, 2000. 35 с.
30. National Committee for Clinical Laboratory Standarts. Third informational suppl. Villanova, 1994. 34 p.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ХРОНИЧЕСКОГО ГНОЙНОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО РИНОСИНУСИТА

А.С. Журавлев, Н.Н. Сидоренко

Наиболее универсальными препаратами в отношении различных видов условно-патогенных микроорганизмов зарекомендовали себя цефтазидим и цефепим из группы цефалоспоринов, левофлоксацин из группы фторхинолонов и кларитромицин из группы макролидов. К ним было чувствительно наибольшее количество штаммов среди энтеробактерий, неферментирующих грамотрицательных бактерий и кокковой группы. Наиболее перспективным в лечении ХР хламидийной этиологии является кларитромицин (кларид) благодаря широкому антимикробному спектру и пролонгированному антибактериальному действию в очаге воспаления. Цефтазидим, цефепим и левофлоксацин рационально включать в схему лечения больных ХР хламидийной этиологии с целью усиления антимикробного эффекта кларитромицина в отношении условно-патогенных микроорганизмов или при отсутствии чувствительности ассоциантов к кларитромицину.

Ключевые слова: хронический риносинусит, анаэробные возбудители, антибиотики.

SENSITIVITY OF MICROBIAL AGENTS OF CHRONIC PURULENT MAXILLARY RHINOSINUSITIS TO ANTIBIOTICS

A.S. Zhuravlov, N.N. Sydorenco

Received antibioticograms showed that the most universal drugs for treatment of different types of conventionally pathogenic organisms are ceftazidime and cefepime from the cephalosporins group, levofloxacin from fluoroquinolons group and clarithromycin from macrolides group. The best from macrolides group was clarithromycin (Klacid) for treatment of chronic rhinosinusitis of Chlamydia etiology as well as single agent and in association with aerobic and anaerobic organisms. We propose to use ceftazidime, cefepime and levofloxacin in treatment of patients with chronic rhinosinusitis for enhancement of action of clarithromycin.

Key words: chronic rhinosinusitis, anaerobic agents, antibiotics.

Поступила 07.04.06

ТАУРИН: СТРЕСС-ПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Т.В. Звягинцева, Л.Т. Киричек, А.С. Кратенко,
В.В. Суханов, А.А. Попов*

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено влияние таурина (20 мг/кг) на функциональное состояние ЦНС, частоту сердечных сокращений, интегральные и гормонально-метаболические показатели эмоционального стресса «конфликт афферентных раздражений». Установлено, что таурин в условиях эмоционально-стрессового воздействия предотвращает возникновение нарушений со стороны ЦНС по данным суммационно-порогового показателя и исследований в «открытом поле», нормализует трофику слизистой оболочки желудка, коэффициент массы тимуса, содержание витамина С и 11-ОКС в надпочечниках, способствует снижению ТБК-активных продуктов и ДК в плазме крови, а также препятствует развитию стрессовой тахикардии. Полученные результаты позволяют предположить наличие у таурина многокомпонентного механизма стресс-защитного действия.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, таурин, антистрессовое действие.

По данным многочисленных исследований, возникновению большинства патологических процессов сопутствует состояние стресса [1]. В связи с этим проблема фармакологической коррекции стрессовых состояний признана одним из актуальных направлений экспериментальной и клинической медицины.

Особенно важным представляется усиление естественных физиологических мер защиты от стресса, то есть применение в качестве стресс-протекторов природных соединений, обладающих многокомпонентным механизмом антистрессового действия и минимальными побочными эффектами. К таким соединениям относятся препараты ГАМК, энкефалины, аминокислоты и их производные – триптофан, глицин, мелатонин, которые широко изучаются как антистрессовые препараты [2, 3].

Дериват цистеина таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) представляет особый интерес, так как обладает многонаправленным специфическим биологическим действием, до настоящего времени полностью не изученным [4]. Концентрация таурина в коре мозга, мозжечке, полосатом теле достаточно высока. Результаты исследований свидетельствуют о возможной роли таурина как синаптического медиатора торможения. Введение таурина восстанавливает уровень биоэлектрической активности в эпилептическом очаге. Таурин является антагонистом глутамата и аспартата, модулирует высвобождение ГАМК и глицина из нервных окончаний, при ионофоретическом введении оказывает мощный тормозящий эффект в различных отделах ЦНС [4, 5]. Кроме того, таурин связан с

регуляцией транспорта кальция в нервной ткани. Достаточно отчетливо выражены физиологические и фармакологические эффекты таурина в отношении сердца. При сердечной недостаточности уровень таурина в сердце удваивается и значительно снижается при инфаркте миокарда. Изучены кардиотоническое и антигипертензивное действие таурина (комбинированный препарат «Кратал») [6]. Клиническими исследованиями выявлены кардиопротекторные свойства препарата «Тауфон» (Россия) при интоксикации гликозидами и антагонистами кальция [7].

В геронтопсихиатрической практике таурин успешно применяется при атрофических и сосудистых заболеваниях головного мозга, где он проявляет положительное действие в виде улучшения памяти, речи, продуктивной умственной деятельности, восстановления утраченных навыков [8].

Биологические эффекты таурина не ограничиваются его участием в функционировании ЦНС и исполнительных органов. Имеются сведения о его возможном иммуномодулирующем действии в эксперименте: таурин улучшает рост культуральных лимфоцитов [9], его производное Тау-15 обладает способностью снижать уровень интерлейкина-1 в плазме [10].

Информативными в плане изучения механизма действия таурина являются исследования, свидетельствующие о его антиоксидантном действии. Таурин обладает способностью связывать свободные радикалы, в частности, перехватывать анионы гипохлорной кислоты, препятствовать острому поражению легких окислами азота [9], что позволяет считать его осморегулятором.

Таким образом, исходя из описанных в литературе свойств, таурин можно считать одним из возможных звеньев стресс-лимитирующей системы организма.

Целью данной работы было изучение антистрессового действия таурина, а также его церебро- и кардиопротекторных свойств в условиях экспериментального эмоционального стресса.

Материал и методы. Работа выполнена на половозрелых крысах линии Вистар обоого пола массой 180–230 г. Моделью эмоционального стресса был «конфликт афферентных раздражений» [11] по 2 часа в течение двух дней. Исследования выполнялись сразу после окончания эмоционально-стрессового воздействия. О функциональном состоянии ЦНС судили по данным суммационно-порогового показателя (СПП) [12] и эмоционально-поведенческих реакций в «открытом поле» [13]. В качестве интегральных показателей стресса использовали коэффициенты массы тимуса, селезенки и надпочечников и индекс Паулса, отражающий выраженность трофических нарушений слизистой оболочки желудка. Показателями гормонально-метаболических изменений служили содержание витамина С в надпочечниках и уровень 11-ОКС в надпочечниках и плазме крови [14, 15]. Влияние таурина на перекисное окисление липидов (ПОЛ) оценивали по изменению уровня продуктов конъюгации с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АК) и диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови [16]. Биоэлектри-

ческую активность миокарда регистрировали на ЭКГ во 2-м стандартном отведении.

Фармакологическим объектом исследования был препарат «Тауфон» (производства ГПОЗ ГНЦЛС, Харьков), который вводили однократно в желудок в виде раствора в дозе 20 мг/кг за 1 ч до воспроизведения эмоционального стресса. Полученные результаты обработали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты. Моделирование эмоционального стресса у крыс привело к значительным изменениям функционального состояния ЦНС, свидетельствующим о преимуществе процессов торможения горизонтальной и вертикальной активности, поисковой реакции, по данным «открытого поля», а также по данным СПП (табл. 1).

Со стороны интегральных показателей состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) выявлены снижение массы тимуса и тенденция к снижению массы селезенки. Показательными были трофические изменения в слизистой оболочке желудка стрессированных животных: гиперемия и отек тканей сопровождалась многочисленными кровоизлияниями и изъязвлениями, что отражено в индексе Паулса (табл. 2).

Стрессовые изменения уровня 11-ОКС и витамина С в надпочечниках характеризовались увеличением содержания кортикостероидов и снижением – аскорбиновой кислоты, что отражает повышение функциональной активности коры надпочечников при стрессе (табл. 3).

Таблица 1. Изменение функционального состояния ЦНС крыс в условиях эмоционального стресса и при введении таурина ($M \pm m$) ($n=6$)

Эмоционально-поведенческие реакции в «открытом поле»	Контроль	Эмоциональный стресс	Таурин + эмоциональный стресс
СПП	4,5±0,5	5,9±0,5*	4,7±0,5 [#]
Количество:			
пересеченных квадратов	36,0±6,4	9,0±2,6*	20,2±3,6* [#]
вставаний	3,3±0,5	1,3±0,2*	2,3±0,3* [#]
обследований	0,80±0,09	0,50±0,06*	0,50±0,06*
умываний	3,5±0,4	2,7±0,3*	2,7±0,2*
уринаций	1,0±0,2	0,30±0,04*	0,8±0,1 [#]

Примечание. $p < 0,05$; * в сравнении с контролем, [#] в сравнении со стрессом. Здесь и в табл. 2, 3.

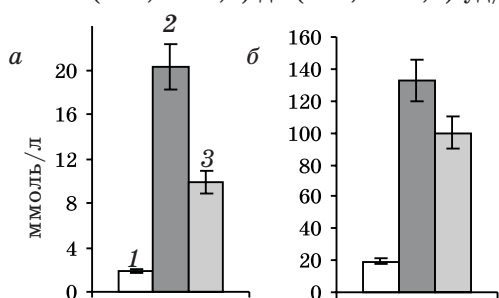
Таблица 2. Интегральные показатели состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы крыс в условиях эмоционального стресса и при введении таурина ($M \pm m$) ($n=6$)

Показатель	Контроль	Эмоциональный стресс	Таурин + эмоциональный стресс
Индекс Паулса	0	0,65*	0,1* [#]
Коэффициент массы, %:			
надпочечника	0,01±0,001	0,0080±0,0009	0,0070±0,0007
тимуса	0,080±0,008	0,063±0,005*	0,092±0,008 [#]
селезенки	0,39±0,04	0,36±0,04	0,35±0,03

Таблиця 3. Функціональне состояние надпочечников крыс в условиях эмоционального стресса и при введении таурина ($M \pm m$) ($n=6$)

Содержание	Контроль	Эмоциональный стресс	Таурин + эмоциональный стресс
В плазме крови 11-ОКС, мг %	36,4±0,8	33,0±1,2	40,1±2,3
В надпочечниках:			
витамина С, мг %	318,0±7,3	275,0±45,4*	382,0±32,3 [#]
11-ОКС, мкг/г ткани	19,3±2,1	40,1±8,1*	16,2±0,26* [#]

Экспериментальный эмоциональный стресс активизирует процессы ПОЛ, о чем свидетельствует повышение уровня ТБК-АК и ДК в плазме крови (рисунок), а также увеличивает ЧСС с (312,0±40,0) до (428,0±54,2) уд/мин.



Изменение уровня ТБК-активных продуктов (а) и диеновых конъюгатов (б) в плазме крови крыс:

1 – интактные; 2 – эмоциональный стресс; 3 – таурин + эмоциональный стресс

Применение таурина в условиях стресса препятствует развитию большинства указанных изменений. В частности, по данным теста «открытое поле» нормализуются показатель «количество пересеченных квадратов», число вставаний, уринаций, а также данные СПП (см. табл. 1). Введение таурина статистически достоверно нормализует коэффициент массы тимуса и улучшает трофику слизистой оболочки желудка (отсутствие язв), что свидетельствует о стресс-протекторном действии препарата (табл. 2). Практически на уровне контроля сохраняются показатели содержания 11-ОКС и витамина С в надпочечниках при введении таурина в условиях эмоционального стресса (табл. 3), что согласуется с выявленным нами стресс-защитным действием препарата по интегральным показателям. Применение таурина перед стрессовым воздействием не способствует сохранению продуктов ПОЛ на уровне контроля, однако достоверно снижает их содержание в плазме крови по сравнению с таковым при стрессе (рисунок). Кроме того, таурин уменьшает ЧСС в условиях стресса с (428,0±54,2) до (331,0±45,6) уд/мин, что свидетельствует об антиаритмическом действии препарата.

Обсуждение результатов. Полученные нами результаты позволяют предположить наличие у таурина многокомпонентного механизма стресс-защитного действия. По-

димому, таурин, являясь тормозным нейромедиатором, реализует антистрессовое действие на уровне ЦНС по принципу «модуляция торможения», что приводит к сохранению эмоционально-поведенческих реакций животных. Это в определенной степени согласуется с данными литературы о способности таурина тормозить, например, высвобождение ГАМК и глицина из срезов головного мозга [5]. Кроме того, таурин ослабляет стрессовое напряжение ГГНС, о чем свидетельствует снижение синтеза 11-ОКС в надпочечниках, и, как следствие, препятствует инволюции тимуса и развитию трофических поражений слизистой оболочки желудка. Снижение массы тимуса в условиях стресса связано с миграцией лимфоцитов в костный мозг и, по последним данным, с процессом апоптоза, который индуцируется кортикостероидами [17]. Трофические изменения слизистой оболочки желудка при стрессе также в значительной степени обусловлены действием кортикостероидов (снижение синтеза простагландинов). Полученные данные об уменьшении уровня продуктов ПОЛ в плазме крови под действием таурина в условиях стресса в целом соответствуют представлению многих исследователей о препарате как об эффективном антиоксиданте. В связи с этим антиоксидантное действие таурина можно считать одним из его механизмов защиты организма от стресса. Способность препарата захватывать свободные радикалы и стабилизировать клеточные мембраны позволяет обосновать механизм его кардиопротекторного действия. Полученные нами данные свидетельствуют о предотвращении таурином развития стрессовых нарушений ритма сердца. Наличие антиаритмического и кардиотонического эффекта у препарата подтверждено не только в эксперименте, но и в клинике [6, 7].

Выводы

1. Введение таурина (Тауфон, 20 мг/кг однократно в желудок, за 1 ч до вызывания стресса) предотвращает возникновение обусловленных эмоциональным стрессом изменений функционального состояния ЦНС, ослабляет стрессовое напряжение гипоталамо-

гипофизарно-надпочечниковой системы, что проявляется в нормализации интегральных и гормонально-метаболических показателей стресса, а также оказывает антиоксидантное и кардиопротекторное действие.

2. Выявленное стресс-защитное действие таурина многокомпонентно, что в комплексе с его известными фармакодинамическими эффектами позволяет считать препарат перспективным при заболеваниях стрессового генеза.

Литература

1. Никонов В.В. Стресс. Современный патофизиологический подход к лечению. Харьков: Консул, 2002. 240 с.
2. Арушанян Э.Б. Мелатонин: некоторые итоги и перспективы изучения. Эксперим. и клин. фармакология 1999; 2 (62): 73–74.
3. Надирадзе З.О., Уманский В.Ю., Шмалько Ю.П., Гаччиладзе А.Г. Влияние лей- и мет-энкефалинов на активность аденозиндезаминазы и 5-нуклеотидазы лимфоцитов в условиях стрессовой стимуляции метастазирования. Физиол. журн. 1991; 2 (37): 53–59.
4. Chesney R.W. Taurine: its biological role and clinical implications. Adv. Pediatr. 1985; 32: 1–42.
5. Батуев А.С., Рябинская Е.А. Влияние таурина на аудиогенные судорожные припадки у крыс. Докл. АН СССР 1976; 6: 18–23.
6. Горчакова Н.А. Препарат «Кратал» производства ЗАО НПЦ «Боршаговский химико-фармацевтический завод» на рынке Украины. Doctor 2002; 2: 77–78.
7. Заволовская Л.И., Елизарова Е.П., Орлов В.А. Клиническая эффективность тауфона в комбинированном лечении больных с хронической недостаточностью кровообращения. Эксперим. и клин. фармакология 1995; 6 (58): 29–32.
8. Оруджев Я.С., Ростовщиков В.В. Применение медиаторных аминокислот (таурин) во внебольничной геронтологической практике. Соц. и клин. психиатр. 1998; 3: 78–81.
9. Шейбак Л.Н., Нефедов Л.И. Значение таурина для растущего организма. Рос. вестник перинатол. и педиатр. 1995; 5: 48–52.
10. Sapronov N.S., Khnychenko L.K., Polevshchikov A.V. Effects of new taurine derivatives on primary immune response in rats. Bull. Exp. Biol. Med. 2001; 2 (131): 142–144.
11. Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. К.: Здоров'я, 1973. 135 с.
12. Сперанский С.В. О преимуществах использования нарастающего тока при исследовании способности белых мышей к суммации подпороговых импульсов. Фармакол. и токсикол. 1965; 1: 123–124.
13. Холл О.С. Цитир. по Д.А. Кулагину, В.К. Федорову. Исследование эмоциональности у крыс линии Вистар и Крушинского-Молодкиной методом «открытое поле»: Генетика поведения. Л.: Наука, 1969: 35–41.
14. Birch R.W., Harris L.G., Roy S.N. Microchemical method for determining hexuronic acid (vitamin C) content of food tuffs. Biochem. J. 1933; 2 (27): 590–594.
15. Панков Ю.А., Усватова И.Я. Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов. М., 1965: 137–145.
16. Федорова Т.Н., Коршунова Т.С., Ларский Э.Г. Реакция с тиобарбитуровой кислотой для определения малонового диальдегида крови методом флюориметрии. Лаб. дело 1983; 3: 25–28.
17. Ярилин А.А. Апоптоз. Природа феномена и его роль в целостном организме. Патол. физиол. и эксперим. терапия 1998; 2: 38–48.

ТАУРИН: СТРЕС-ПРОТЕКТОРНА ДІЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Т.В. Звягінцева, Л.Т. Киричок, Г.С. Кратенко, В.В. Суханов, О.О. Попов

Досліджено вплив таурину (Тауфон 20 мг/кг) на функціональний стан ЦНС, частоту серцевих скорочень, інтегральні та гормонально-метаболическі показники емоційного стресу «конфлікт аферентних подразнень». Встановлено, що таурин за умов емоційно-стрессового впливу запобігає виникненню порушень з боку ЦНС за даними сумаційно-порогового показника та «відкритого поля», нормалізує трофіку слизової оболонки шлунка, коефіцієнти маси тимуса, вміст вітаміну С та 11-ОКС у надниркових залозах, сприяє зниженню ТБК-АК та ДК в плазмі крові, а також попереджає розвиток стресової тахікардії. Одержані результати дозволяють припустити наявність у таурину полікомпонентного механізму стресозахисної дії.

Ключові слова: емоційний стрес, таурин, антистрессова дія.

TAURINE: STRESS-PROTECTIVE ACTION AT THE EXPERIMENT

T.V. Zvyagintseva, L.T. Kirichok, A.S. Kratenko, V.V. Suhanov, A.A. Popov

The influence of taurine (20 mg/kg) on CNS functional state heart-beat rate, integral and hormone-metabolic indexes of emotional stress of «conflict of afferent irritations» is devoted. It is established that taurine at conditions of emotional stress action to prevent appearances of CNS disturbances according to STI and «open-field» tests, to normalize stomach mucosa membranes trophics, thymus mass coefficients, vitamin C and 11-HCS content in adrenal cortex. Taurine also decreases TBA-active products and DC in blood plasma and prevents from stress tachycardia development. The obtained results allow to presume taurine to possess multicomponent mechanism of stress-protective action.

Key words: emotional stress, taurine, antistress action.

Поступила 27.04.06

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОТИПИЧЕСКИХ КУЛЬТУР СЕМЕННИКОВ И НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ НА УРОВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНА У ОРХИЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС

Е.И. Легач

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Представлены данные о влиянии комбинированной трансплантации органотипических культур семенников и надпочечных желез на уровень тестостерона у орхидектомированных крыс. Установлено угнетение продукции тестостерона алло- и ксенотрансплантатами тестикулярной ткани в присутствии ткани надпочечных желез.

Ключевые слова: *комбинированная трансплантация, семенники, надпочечные железы, тестостерон.*

Клеточная трансплантация является одним из способов лечения андрогенной недостаточности [1]. В настоящее время основным источником донорского материала для такой трансплантации служат фетальные семенники [2]. Известно, что в своем фетальном развитии свинья похожа на человека [3] и имеет сходные физиологические параметры, что дает основание рассматривать свиные ткани как источник для клинической трансплантации. Высокая плодовитость свиней, современные технологии контроля стерильности их содержания, возможность улучшить качество получаемой ткани путем уменьшения времени ишемии после экстирпации желез – все это создает предпосылки для использования названных животных в качестве доноров [4].

Однако если при трансплантации не используются иммунодепрессанты, иммунологическая реакция организма на пересаженную ткань неизбежно приводит к ее деструкции и прекращению заместительной гормональной функции. Это справедливо как для органной, так и для тканевой/клеточной трансплантации.

В настоящее время среди способов уменьшения реакций трансплантационного иммунитета, включающих претрансплантационную обработку донорского материала с целью удаления антигенпредставляющих клеток [5], иммуноизоляцию [6] и криоконсервирование [7], рассматривают и комбинированную трансплантацию. Достигнуты многочисленные позитивные результаты при использовании клеток Сертоли семенников в качестве совместного трансплантата для островков поджелудочной железы [8] или дофаминергических клеток [9]. Это объясняется

способностью клеток Сертоли экспрессировать Fas-лиганд и секретировать разнообразие иммуномодулирующих и трофических факторов, способствующих локальной иммунопротекции и пролонгированию выживаемости трансплантата [10].

Как известно, глюкокортикоиды широко используются как мощное противовоспалительное средство, в том числе в трансплантологии как иммунодепрессанты [11]. Кора надпочечных желез является природным источником глюкокортикоидов, однако до настоящего момента не были описаны случаи применения ткани/клеток адренокортекса для комбинированной трансплантации.

Целью данной работы было изучение влияния ткани надпочечных желез на активность функционирования ткани семенников *in vitro* и при комбинированной трансплантации.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 100 3–4-месячных крысах-самцах, содержащихся в условиях вивария ИПКиК и получавших стандартный пищевой рацион. Органотипическую культуру семенников (ОКС) получали от половозрелых крыс и новорожденных поросят по методу [12]. Органотипическую культуру надпочечных желез (ОКНЖ) получали от этих же доноров по методу [13]. Ткань желез измельчали на фрагменты 0,5–1,0 мм³ и после 5-кратной отмывки изотоническим раствором NaCl помещали в питательную среду 199 с добавлением 10%-ной сыворотки крупного рогатого скота и антибиотиков. Культивирование проводили в течение 5 сут при 37 °С с ежедневной сменой питательной среды. При комбинированном культивировании ОКС с ОКНЖ культуры были отделены друг от дру-

га полупроницаемой перегородкой. После культивирования часть биологического материала, полученного от новорожденных поросят, была криоконсервирована. ОКС криоконсервировали с 10% -ным диметилсульфоксидом (ДМСО) и скоростью замораживания 1 град/мин. ОКНЖ криоконсервировали с 10% -ным ДМСО и скоростью замораживания 85–100 град/мин. Перед трансплантацией криоконсервированные образцы культур были отогреты на водяной бане при 42 °С и отмыты от криопротектора.

Трансплантацию 2-суточных культур выполняли под почечную капсулу немедленно после двусторонней орхиэктомии. Доза трансплантированного материала составляла 30–35 мг. Операцию проводили под комбинированным наркозом (кетамин – 2,5 мг, ксилазин – 1 мг на 100 г массы тела). На 30-й день после трансплантации животных забивали, измеряли массу семенных пузырьков, а в периферической крови определяли уровень тестостерона радиоиммунологическим методом с помощью тест-набора «РИА-тестостерон-ПР» (Беларусь). Показатель содержания тестостерона в среде культивирования пересчитывали на белок гомогената соответствующего образца органотипической культуры, который определяли по методу Бредфорда. Для гистологического анализа почки с трансплантатами фиксировали в 10% -ном формалине и заливали в парафин. Серийные срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты. Установлено, что секреторная активность ОКС новорожденных поросят значительно выше, чем ОКС крыс (рис. 1). В обеих культурах на 3-и сутки культивирования продукция тестостерона уменьшалась и продолжала снижаться к 5-м суткам.

Известно, что в условиях органотипического культивирования ткани способны пе-

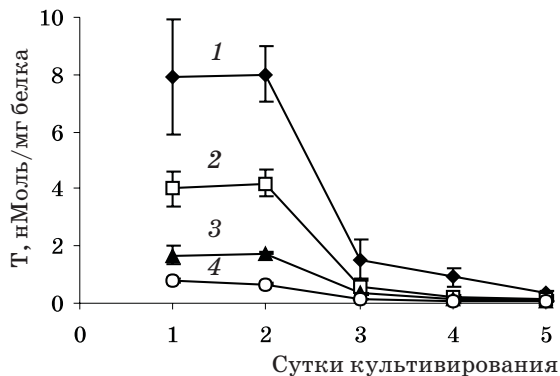


Рис. 1. Содержание тестостерона (Т) в среде культивирования:
1 – ОКС новорожденных поросят; 2 – ОКС+ОКНЖ новорожденных поросят; 3 – ОКС крыс; 4 – ОКС+ОКНЖ крыс

реживать в течение небольшого промежутка времени (от 3 до 25 сут в зависимости от метода культивирования) [14], поскольку в процессе культивирования постепенно происходит дедифференцировка ткани с утратой ее специфической функции. Таким образом, для каждой ткани и выбранных условий культивирования необходимо определить оптимальный срок, в течение которого органная культура сохраняет морфологические характеристики и способность к выполнению своей специфической функции – синтезу и секреции гормонов. Одним из методов улучшения переживания органотипических культур является введение в питательную среду различных добавок, стимулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток. Часто для этой цели используют тироксин и глюкокортикоиды [15].

Исходя из сказанного, в работе было использовано комбинированное культивирование ОКС с ОКНЖ. В случае культивирования ОКС, полученной как от новорожденных поросят, так и от половозрелых крыс, присутствие ОКНЖ резко снижает выработку тестостерона уже с первых суток культивирования и не приводит к активации стероидогенеза в последующие 5 суток (рис. 1).

В связи с тем, что *in vitro* было установлено угнетение функции ОКС при совместном культивировании, для экспериментов по комбинированной трансплантации использовали органотипические культуры, культивированные отдельно.

Орхиэктомия резко снижала уровень тестостерона в крови крыс с (5,98±0,42) нмоль/л (контроль) до (0,20±0,11) нмоль/л (рис. 2).

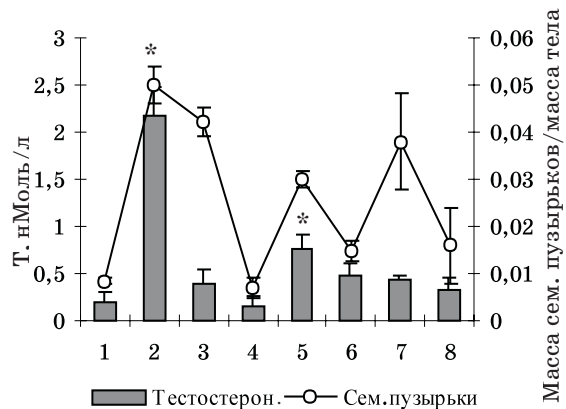


Рис. 2. Содержание тестостерона в крови и отношение массы семенных пузырьков к массе тела крыс на 30-е сутки после трансплантации:
1 – орхиэктомия; 2 – ауто-трансплантация; 3 – алло-трансплантация ОКС; 4 – алло-трансплантация ОКС+ОКНЖ; 5 – ксено-трансплантация ОКС; 6 – ксено-трансплантация ОКС+ОКНЖ; 7 – ксено-трансплантация криоконсервированной ОКС; 8 – ксено-трансплантация криоконсервированной ОКС+ОКНЖ. * $p < 0,05$; относительно орхиэктомии

Аутотрансплантация некультивированных фрагментов семенников приводила к повышению уровня гормона до $(2,17 \pm 0,31)$ нмоль/л, хотя в связи с небольшой дозой трансплантируемого материала по сравнению с интактными яичками не была способна полностью компенсировать дефицит андрогена.

Аллографты ОКС были менее активными в секреции тестостерона, чем ксенографты: $(0,39 \pm 0,16)$ против $(0,76 \pm 0,15)$ нмоль/л. Криоконсервирование ОКС новорожденных поросят снижало гормональную продукцию трансплантата до $(0,42 \pm 0,05)$ нмоль/л. Комбинированная трансплантация ОКС с ОКНЖ во всех случаях приводила к угнетению гормонопродукции трансплантатов.

Масса семенных пузырьков, которая, как известно, является чувствительной к концентрации тестостерона, коррелировала с изменением уровня гормона во всех исследованных случаях (рис. 2).

Гистологический анализ аутотрансплантата на 30-й день показал сохранение тубулярных структур и интерстициальных клеток семенников под почечной капсулой (рис. 3, А). При этом нормальный сперматогенез не сохранялся, вероятно, в связи с тем, что клетки сперматогенного эпителия являются чув-

ствительными к повышению температуры, которое происходит при гетеротопической пересадке ткани из мошонки в брюшную полость.

В комбинированном аллотрансплантате наблюдались обширная инфильтрация мононуклеарными клетками и разрушение семенных канальцев (рис. 3, В). Содержимое сохранившихся канальцев было заполнено интенсивно окрашивающейся эозином глыбчатой массой. Комбинированные ксенографты, хотя и характеризовались менее выраженной инфильтрацией иммунокомпетентными клетками, имели признаки некротического разрушения и формирования соединительной ткани, среди которой наблюдались клетки интерстиция семенников (рис. 3, В и Г).

Обсуждение результатов. Особенностью неваскуляризированных тканевых/клеточных трансплантатов является то, что при их трансплантации не наблюдается гиперострого отторжения, так как нет воссоединения кровеносного русла реципиента и сосудов донорского органа. Однако остается возможность острого отторжения ткани посредством клеточно-опосредованного иммунного ответа. Известно, что мононуклеарные клетки являются доминирующей популяцией,

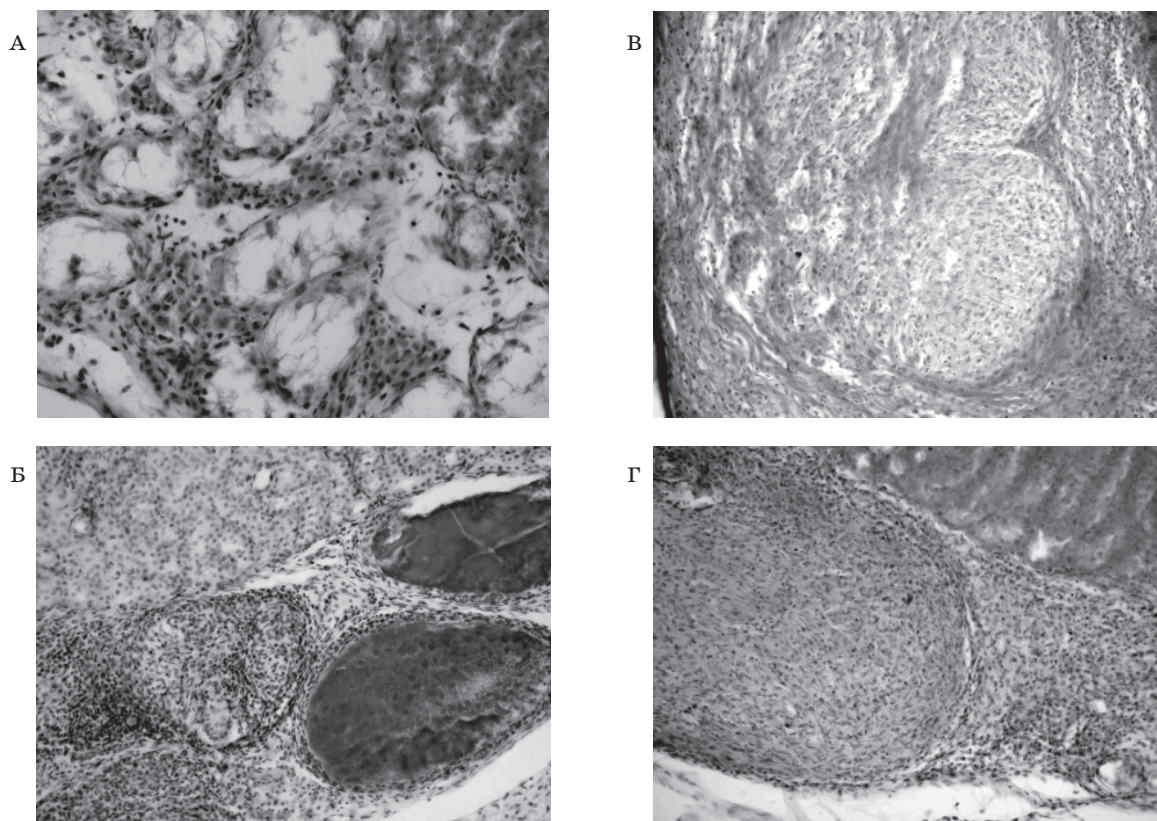


Рис. 3. Гистологические образцы трансплантатов тестикулярной ткани:

А – аутотрансплантация ОКС; Б – аллотрансплантат ОКС+ОКНЖ; В – ксенотрансплантат ОКС+ОКНЖ; Г – ксенотрансплантат криоконсервированных ОКС+ОКНЖ. Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

опосредующей острое отторжение аллогraftов, в то время как для ксенографтов характерна эозинофильная инфильтрация [16].

Глюкокортикоиды коры надпочечников способны непосредственно ингибировать активность и пролиферацию иммунокомпетентных клеток, повышать активность Т-хелперов 2-го типа и блокировать секрецию цитокинов Т-хелперами 1-го типа [17]. Это способствует продолжительной выживаемости аллогraftов клеток адреналового кортекса [18]. Несмотря на такие иммуносупрессорные свойства, до настоящего времени в научной литературе не встречалось данных о применении надпочечников для комбинированной трансплантации.

Нами было изучено влияние комбинированного культивирования и комбинированной трансплантации ОКС и ОКНЖ на уровень тестостерона. Как показали эксперименты *in vitro*, совместное культивирование двух органотипических культур негативно влияет на стероидогенез в семенниках. Факт реципрокных взаимоотношений между глюкокортикоидами и тестостероном был показан в работе [19], где установлено повышение стероидогенной способности клеток Лейдига в условиях супрессии уровня эндогенного кортизола. Авторы [20] наблюдали эффект

прямого ингибирования глюкокортикоидами продукции тестостерона в культуре клеток Лейдига поросят.

Влияние факторов подавления стероидогенеза и возможной иммунопротекции тестикулярного трансплантата тканью надпочечников изучали при комбинированной трансплантации. Было установлено угнетающее влияние глюкокортикоидов на уровень тестостерона у орхиэктомированных крыс. Отсутствие иммунопротекторного действия ткани надпочечников в месте трансплантации подтверждалось наличием моноцитарно-макрофагальной инфильтрации комбинированных алло- и ксенографтов.

Выводы

1. На двух видах животных (половозрелых крысах и новорожденных поросятах) показано, что комбинированное культивирование органотипической культуры семенников с органотипической культурой надпочечных желез приводит к уменьшению секреции тестостерона.

2. Комбинированная алло- и ксенотрансплантация органотипических культур семенников и надпочечных желез приводит к падению уровня тестостерона в крови орхиэктомированных крыс.

Литература

1. Карпунин В.Т. Экспериментальная имплантация семенника. *Вопр. урологии* 1964; 1: 57–60.
2. Керос В.А. Криоконсервирование тестикулярной ткани плодов человека и создание низкотемпературного банка для использования в клинической трансплантологии. *Пробл. криобиологии* 1999; 3: 54–59.
3. Korsgren O., Sandler S., Landstrom A.S. et al. Large-scale production of fetal porcine pancreatic islet-like cell clusters. *Transplantation* 1988; 45, 3: 509–514.
4. Shirakura R. Highlights of the 6th Congress of the International Xenotransplantation Association. Chicago, 2001. *Xenotransplantation* 2002; 9, 2: 81–90.
5. Rutzky L.P., Bilinski S., Kloc M. et al. Microgravity culture conditions reduces immunogenicity and improves function of pancreatic islets. *Transplantation* 2002; 74, 1: 13–21.
6. Loudovaris T., Jacobs S., Young S. et al. Correction of diabetic nod mice with insulinomas implanted within Baxter immunoisolation devices. *J. Mol. Med.* 1999; 77: 219–222.
7. Taylor M.J., Bank H.L., Benton M.J. Selective killing of leucocytes by freezing: potential for reducing the immunogenicity of pancreatic islets. *Diabetes Res.* 1987; 5: 99–103.
8. Selawry H.P., Cameron D.F. Sertoli cell-enriched fractions in successful islet cell transplantation. *Cell Transplant.* 1993; 2: 123–129.
9. Sanberg P.R., Borlongan C.V., Othberg A.I. et al. Testes-derived Sertoli cells have a trophic effect on dopaminergic neurons and alleviate hemiparkinsonism in rats. *Nat. Med.* 1997; 3: 1129–32.
10. Emerich D., Hemendinger R., Halberstadt C.R. The testicular-derived Sertoli cell: cellular immunoscience to enable transplantation. *Cell Transplan.* 2003; 12: 335–349.
11. Strom T.B. Immunosuppressive agents in renal transplantation. *Kidney Int.* 1984; 26: 353–358.
12. Потиха О.П., Челнакова І.С., Турчин І.С. Ауто- і ксенотрансплантація органних культур сім'яників кастрованим щурам із експериментальним гіпогонадізмом. *Физиол. журн.* 1993; 39, 5–6: 70–75.
13. Тронько Н.Д., Богданова Т.И., Турчин І.С. Ультраструктурная характеристика органных культур надпочечников новорожденных поросят. *Эндокринология* 1989; 34, 5: 65–69.
14. Гаврилюк Б.К. Органотипическое культивирование тканей. М.: Наука, 1983. 128 с.
15. Gonzales L.W., Ballard P.L., Ertsey R., Williams M.C. Glucocorticoids and thyroid hormones stimulate biochemical and morphological differentiation of human fetal lung in organ culture. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 62, 4: 678–691.
16. Koulmanda M. Unique problems with nonvascularized xenografts, especially pancreatic islets. *Curr. Opin. Org. Trans.* 1999; 4, 1: 95–107.

17. *Almawi W.Y., Melemedjian O.K., Rieder M.J.* An alternate mechanism of glucocorticoid antiproliferative effect: promotion of a Th2 cytokine-secreting profile. *Clin. Transplant.* 1999; 13: 365–374.
18. *Ricordi C., Lacy P.E., Santiago J.V. et al.* Transplantation of parathyroid, adrenal cortex and adrenal medulla using procedures which successfully prolonged islet allograft survival. *Horm. Metab. Res. Suppl.* 1990; 25: 132–135.
19. *Gao H.B., Shan L.X., Monder C., Hardy M.P.* Suppression of endogenous corticosterone levels in vivo increases the steroidogenic capacity of purified rat Leydig cells in vitro. *Endocrinology* 1996; 137: 1714–1718.
20. *Bernier M., Gibb W., Collu R., Ducharme J.R.* Effect of glucocorticoids on testosterone production by porcine Leydig cells in primary culture. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1984; 62, 9: 1166–69.

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ОРГАНОТИПОВИХ КУЛЬТУР СІМ'ЯНИКІВ І НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ НА РІВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНУ В ОРХІЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ

Є.І. Легач

Представлено дані щодо впливу комбінованої трансплантації органотипових культур сім'яників і надниркових залоз на рівень тестостерону в орхіектомованих щурів. Встановлено пригнічення продукції тестостерону алло- і ксенотрансплантатами тестикулярної тканини у присутності тканини надниркових залоз.

Ключові слова: комбінована трансплантація, сім'яники, надниркові залози, тестостерон.

INFLUENCE OF COMBINED TRANSPLANTATION OF TESTIS AND ADRENAL ORGAN CULTURES ON TESTOSTERONE LEVEL IN ORCHIECTOMIZED RATS

E.I. Legach

The data about influence of combined transplantation of testis and adrenal organ cultures on testosterone level in orchietomized rats are demonstrated. It was shown the inhibition of testosterone production by allo- and xenografts of testicular tissue in the presence of adrenal tissue.

Key words: combined transplantation, testis, adrenal glands, testosterone.

Поступила 18.05.06

НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС-АГРЕССОРОВ В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ НА ЭМОЦИОГЕННЫЕ СТРУКТУРЫ ГИПОТАЛАМУСА И ЦЕНТРАЛЬНОГО СЕРОГО ВЕЩЕСТВА

Д.А. Бевзюк

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

На модели агрессивного поведения с использованием теста по стресс-методике, разработанной в лаборатории института, был выделен ряд поведенческих реакций, характерных для крыс. С помощью электрофизиологических методов исследования выявлена степень участия эмоциогенных структур мозга заднего латерального гипоталамуса и центрального серого вещества в формировании агрессивного поведения, а также что электролитическое разрушение центрального серого вещества приводит к утрате агрессивности и сужению диапазона поведенческих реакций и подавлению реакции самостимуляции с заднего латерального гипоталамуса. Сделано заключение о тесной анатомо-функциональной связи между гипоталамусом и центральным серым веществом в процессе формирования агрессивного поведения.

Ключевые слова: агрессия, гипоталамус, центральное серое вещество.

Проблема агрессии, ее нейробиологические механизмы реализации и управления являются все более актуальными в области нейронаук. Агрессия – это сложное мотивированное поведение, базирующееся на агрессивности и отличающееся полиморфизмом проявлений, направленных на то, чтобы нанести боль или повреждение, обязательно сопровождающееся положительным эмоциональным знаком. Агрессия – биологический и социально-психологический продукт эволюционно-продолжительного периода приспособления, естественного отбора, один из универсальных видов социального поведения, биологический фактор формирования популяционной иерархии, которая обеспечивает адаптацию общества в целом [1].

Существующие в литературе сведения об агрессии носят все больше описательный характер и имеют этологическую направленность, поэтому не дают целостного представления о ее природе и характере [2–4]. Остается неясным, какие именно эмоциогенные структуры мозга вызывают и в какой степени они инициируют формирование агрессивного поведения, какую функциональную роль выполняют и как взаимодействуют между собой в этом физиологическом процессе. Поэтому целью настоящей работы явилось изучение нейробиологических особенностей агрессивного поведения у крыс в условиях влияния на эмоциогенные структуры гипоталамуса и центрального серого вещества.

Материал и методы. Исследования проведены на 10 половозрелых беспородных

крысах-самцах массой 200–280 г. С использованием стресс-методики оценивали степень агрессивности крыс. Животных помещали в двухкамерную клетку с перегородкой и отверстием в ней и с металлическим полом, к которому был подведен электрический ток. В течение 30 мин животные находились в клетке и по истечении 2–6 мин их в течение 15 с били током, несколько большим пороговых величин 40–60 мВ. Ток каждый раз подавался в разное время, чтобы не образовывался условный рефлекс на время. По характерным поведенческим реакциям крыс делили на агрессоров и жертв. Такой тестированный отбор длился 5 дней, после чего крысам вводили нихромовые электроды в стеклянной изоляции (диам. электрода 0,1 мм) под калипсоловым наркозом в задний латеральный гипоталамус, центральное серое вещество, миндалевидный комплекс и неокортекс. Индифферентный электрод располагали в кости лобной пазухи. Стереотаксические координаты исследуемых лимбических структур определяли по атласу карт мозга крысы Буреша с авт. [5]. Для оценки реакции самостимуляции применяли метод самораздражения по Олдсу и Милнеру [6]. Центральное серое вещество разрушали методом электролитической коагуляции с анода током 3,0–4,5 мА в течение 10 с. Статистическую обработку данных осуществляли методом Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты. У отобранных крыс-агрессоров и крыс с тенденциями к агрессивному поведению было обнаружено большое разно-

образе поведенческих реакций, но более выраженные среди них были угрозы, вертикальные стойки, преследования. Выделение агрессоров и неагрессоров шло постепенно. Уже к концу отбора на 4–5-й день даже при попадании в клетку и без предварительной подачи тока агрессивно настроенные самцы становились в стойку и атаковали противника. Довольно частым явлением было преследование крыс-жертв с периодическими садками на них. Все эти акты насилия нередко сопровождалось писком, выраженным оральным автоматизмом и отрицательным грумингом. Наиболее характерной реакцией агрессоров была вертикальная стойка в противостоянии с противником. Реакции замирания, покусывания, проб, обнюхиваний носили несущественный и прерывистый характер. После теста по стресс-методике показатели систолического давления значительно увеличивались по сравнению с исходными показателями. У агрессоров в среднем по группе фоновые значения составляли $(107,0 \pm 7,5)$ мм рт. ст., а после стресса – $(125,0 \pm 4,5)$ мм рт. ст., что явилось статистически достоверным изменением данного показателя. Данные свидетельствуют об активации симпатoadреналовой системы [7]. Коагуляция центрального серого вещества у крыс-агрессоров не приводила к усилению реакций агрессивного поведения, а скорее наоборот – к сужению и оскудению спектра поведенческих реакций. Большую часть экспериментального времени они обнюхивали полы, осуществляли реакции проб, были пассивны и миролюбивы.

Несмотря на то, что характер самостимуляции в большинстве случаев носил индивидуальные черты, все же можно выделить некоторые общие признаки. Начальные посылки тока привели к появлению ярко выраженной ориентировочной реакции, крысы интенсивно обнюхивали пространство вокруг себя и после непродолжительного периода времени начинали стимулировать себя. Процесс самостимуляции сопровождался различными двигательными актами: подбрасыванием педали, погрызванием ее, беганием из стороны в сторону, реакциями избегания, набрасыванием на педаль всем телом и др. Следует сказать, что у преимущественного большинства крыс частота самостимуляции возрастала к концу экспериментального часа. После 30-минутного теста по стресс-методике частота самостимуляции достоверно выросла и выросло суммарное количество нажатий на педаль. В данном случае реакция самостимуляции выступала как средство «лечения», выравнивающее эмоциональный гомеостаз.

После разрушения центрального серого вещества у всех крыс-агрессоров, кроме крысы № 9, отсутствовала реакция самостимуляции. У крысы № 9 в сравнении с фоном она значительно увеличилась, крыса стала амбивалентной, что проявлялось в чередовании реакции самостимуляции с реакциями избегания. Она делала попытки покинуть клетку, старалась выпрыгнуть из нее, хотя частота самостимуляции при этом резко возросла. Все эти данные свидетельствовали о тесной функциональной взаимосвязи гипоталамуса и центрального серого вещества в осуществлении и реализации эмоционального поведения.

Говоря об электрической активности мозга, следует отметить, что в преимущественном большинстве у крыс-агрессоров фоновая активность носила смешанный характер, с доминированием той или иной активности в определенной структуре. Так, в миндалевидном комплексе доминировала высоко- и среднеамплитудная медленноволновая активность преимущественно полиморфного характера. На этом фоне регулярно встречались острые разряды (рис. 1, А). В гипоталамусе и центральном сером веществе преобладала смешанная активность с доминированием медленноволновой активности в диапазоне тета-дельта 20–40 мкВ.

После теста у крыс-агрессоров во всех исследуемых структурах происходила трансформация активности в высокоамплитудную эпилептоформную. В миндалевидном комплексе и гипоталамусе она носила взрывной характер, и амплитуда тета- и дельта-волн достигала 300 мкВ (рис. 1, Б).

После самостимуляции в электрогенезе крыс данной группы произошли существенные изменения. Активность приобрела вид дезорганизованной с регулярно встречающимися пароксизмами тета-дельта средней и низкой амплитуды. Кроме того, появилось гораздо больше быстрой активности в диапазоне бета-альфа (рис. 1, В). Все это свидетельствовало о том, что самостимуляция оказывала лечебный эффект, проявляющийся в выравнивании эмоционального гомеостаза и регистрирующегося на энцефалограмме в виде пароксизмов [8].

Коагуляция центрального серого вещества приводила к оскудению электрогенеза в общем по структурам и практически полному исчезновению в центральном сером веществе (рис. 2, А, Б, В). Следует отметить, что у крысы № 9 при сохраненной реакции самостимуляции с заднего латерального гипоталамуса наблюдалась такая же тенденция в перестройке электрогенеза после таких видов воздействий, как тест по стресс-методике и самости-

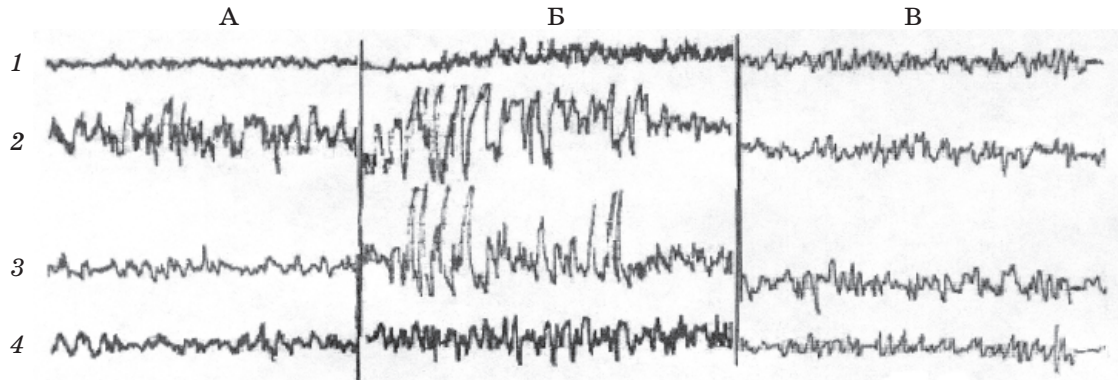


Рис. 1. Изменения электрической активности у крыс-агрессоров на примере крысы № 2 после стресса и самостимуляции:

А – фоновая активность; Б – после теста по стресс-методике; В – после самостимуляции. 1 – кора, 2 – миндалевидный комплекс, 3 – гипоталамус, 4 – центральное серое вещество

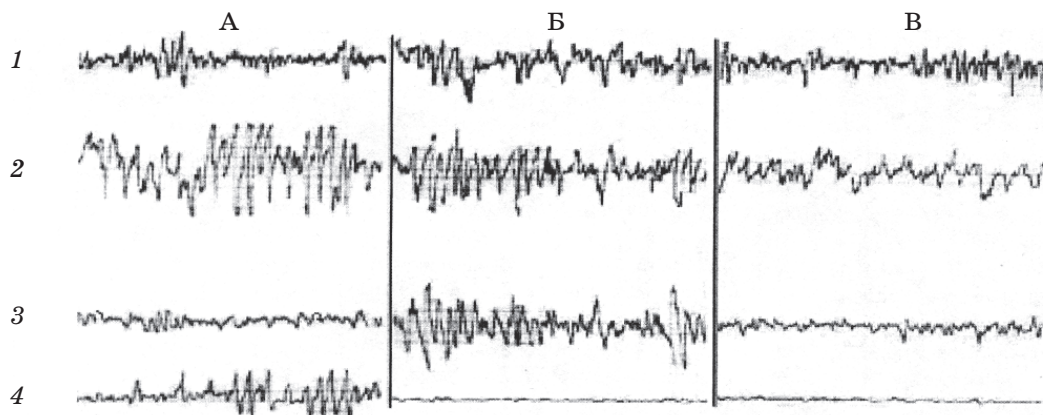


Рис. 2. Изменения электрической активности у крыс-агрессоров на примере крысы № 9:

А – после разрушения центрального серого вещества; Б – после теста по стресс-методике на фоне разрушенного центрального серого вещества; В – после самостимуляции на фоне разрушенного центрального серого вещества. 1–4 – то же, что и на рис. 1

муляции в условиях разрушенного центрального серого вещества, как и в условиях его целостности после тех же видов воздействия. Электрографически это выражалось в появлении высокоамплитудных генерализованных пароксизмов эпилептиформных элементов после теста и полное их нивелирование с последующим переходом в дезорганизованную активность с доминированием активности в диапазоне тета-дельта средней и низкой амплитуды после реакции самостимуляции.

Выводы

Установлено, что спектр поведенческих реакций, выявленных у крыс-агрессоров, резко отличается от таковых крыс-жертв. Для них характерны такие реакции, как атака, угроза, преследование, вертикальная стойка, стойка в противостоянии. Электролитическая коагуляция центрального серого вещества у исследуемых крыс приводит к сужению диапазона поведенческих реакций, и животные утрачивают всякие признаки

агрессивности. У большинства исследуемых крыс частота самостимуляции возрастает к концу экспериментального часа, что свидетельствует об изначальной недостаточности положительных эмоций. После теста по стресс-методике частота реакции самостимуляции и показатели артериального давления у крыс значительно увеличивались, последнее связано с активацией симпатoadренальной системы. В электрической активности у крыс данной группы после стресса как в условиях поврежденного центрального серого вещества, так и при его целостности регистрировалась эпилептиформная активность, носящая в ряде случаев пароксизмальный характер. Реакция самостимуляции в данном случае выступала как «лечебный» фактор, выравнивающий эмоциональный гомеостаз, что электрографически выражалось в появлении пароксизмов диффузного и мозаичного характера иного частотно-амплитудного спектра, чем после стресса с дальнейшим переходом в большинстве случаев в па-

роксизмальную активність. Появлення таких пароксизмов і перехід електричної активності після описаних видів впливів з одного стану в друге – через пароксизмальную активність – свідечує

вовало про те, що пароксизми є маркерами переходу з стану норми (здоров'я) в патологічне, і навпаки, що спостерігалося і з відповідними поведінчними реакціями мишей.

Література

1. Воробьева Т.М., Колядко С.П., Бевзюк Д.А. Системно-нейробиологические механизмы агрессивного поведения. *Нейронауки: теоретические и клинические аспекты* 2005; 1, 1: 20.
2. Кудрявцева Н.Н., Бахитановская И.В. Нейрохимический контроль агрессии и подчинения. *Журн. высш. нервн. деятельности* 1991; 41: 459–465.
3. Кудрявцева Н.Н. Нейробиологические корреляты преднамеренной (обученной) агрессии: поиски экспериментальных подходов. *Успехи физиол. наук* 2001; 32, 4: 23–35.
4. Ho H.P., Olsson M., Westberg L. et al. The serotonin reuptake inhibitor fluoxetine reduces sex steroid – related aggression in female rats: an animal model of premenstrual irritability? *Neuropsychopharmacology* 2001 May; 24 (5): 502–510.
5. Буреш Я., Петранб М., Захар И. Электрофизиологические методы исследования. М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1962. 466 с.
6. Olds J.A., Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Com. Physiol Psychol.* 1954; 47: 419–427.
7. Белье Г. Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1982. 126 с.
8. Марута Н.А., Воробьева Т.М., Колядко С.П. Системно-биологический подход к проблеме пароксизмальных состояний при невротических расстройствах. *Укр. вісн. психоневрол.* 2000; 8, 3 (25): 64–67.

НЕЙРОБІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОВЕДІНКИ У ЩУРІВ-АГРЕСОРІВ В УМОВАХ ВПЛИВУ НА ЕМОЦІОГЕННІ СТРУКТУРИ ГІПОТАЛАМУСА ТА ЦЕНТРАЛЬНОЇ СІРОЇ РЕЧОВИНИ

Д.О. Бевзюк

На моделі агресивної поведінки з використанням тесту за стрес-методикою, розробленою в лабораторії інституту, був виділений ряд поведінкових реакцій, що характерні для щурів. За допомогою електрофізіологічних методів дослідження виявлено ступінь участі емоціогенних структур мозку заднього гіпоталамуса та центральної сірої речовини у формуванні агресивної поведінки. З'ясовано, що електролітичне руйнування центральної сірої речовини призводить до втрати агресивності і звуження діапазону поведінкових реакцій і придушення реакції самостимуляції заднього латерального гіпоталамуса. Зроблено висновок про тісний анатомо-функціональний зв'язок між гіпоталамусом і центральною сірою речовиною в процесі формування агресивної поведінки.

Ключові слова: *агресія, гіпоталамус, центральна сіра речовина.*

NEUROBIOLOGICAL PECULIARITY BEHAVIOUR AT AGGRESSIVE RATS IN CONDITION INFLUENCE ON EMOTIONAL STRUCTURE HYPOTHALAMUS AND SUBSTANTIA GRISEA

D.A. Bevziuk

In present research was to separate stalls behavioral reaction witch distinctive for aggressive rats. By help electrophysiological methods research to study participation emotional stricter brain hypothalamus, in formulation aggressive behaviour. Was find that distruction of central substantia grisea advanced to loss aggression. To make conclusion about anatomic-functional link between hypothalamus and substantia grisea in process to form aggression behavioral.

Key word: *aggression, hypothalamus, substantia grisea.*

Поступила 13.04.06

ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ ТА НЕСПЕЦИФІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ У ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ

Г.Ю. Пишнов

Інститут медицини праці АМН України, м. Київ

Наведено результати досліджень поведінкової активності щурів при експериментально розробленій моделі хронічного напруження різного рівня, характерного для операторської праці. Виявлено, що модель адекватно відображує хронічний стрес за наявності підвищеного вмісту арахідонової кислоти в сироватці крові, лейкоцитозу. Відмічено особливості поведінкових реакцій при хронічному стресі у тварин, такі як підвищена тривожність і зменшення маси тіла.

Ключові слова: моделювання хронічного стресу, неспецифічна реактивність, поведінкові реакції, напруженість праці.

Вивчення механізмів формування хронічної втоми під впливом виробничого навантаження є одним з важливих питань сучасної фізіології праці [1, 2]. Особливу вагомість це має при розумовій праці, а саме операторській, яка в останні десятиріччя набуває все більшої значущості. Для трудової діяльності людини в сучасних умовах впровадження новітніх технологій в різних сферах виробництва характерними є високе інформаційне, психоемоційне навантаження і дефіцит часу для прийняття відповідальних виробничих рішень і завдань, робота зі складною технікою та високий ризик аварійних ситуацій [1, 3]. Найбільшою мірою це характерно для систем «машина (техніка) – працююча людина – виробниче середовище» (МЛС).

Змінилися акценти навантажень і вимог до функціональних систем організму – центральна нервова система (ЦНС) разом із загальнобіологічним забезпеченням життєдіяльності людини стала основною функціональною лімітуючою системою організму в забезпеченні і успішному вирішенні складних завдань. Це може приводити до перенавантаження функціонування ЦНС, перенапруження механізмів нейрогуморальної регуляції і виснаження адаптаційного забезпечення гомеостазу організму при розумових і психоемоційних навантаженнях під час роботи у складних і небезпечних ситуаціях і розвитку дизадаптаційних явищ (дистресу, хронічної втоми, психічних розладів тощо) [3, 4].

Високе психоемоційне навантаження при операторській праці зберігається впродовж усієї зміни, а часто деякий час і після завершення роботи, тобто формується так званий стереотип «операторського очікування» несприятливої (чи аварійної) ситуації, яка потребує негайних дій. Хронічне напруження

протягом багатьох років несприятливо відбивається на стані здоров'я працівників і може приводити до захворювань різноманітної нозології, особливо серцево-судинної, нервової систем, системи травлення тощо [1].

Незважаючи на багаточисельні дані щодо зв'язку виробничого стресу із захворюваннями працюючого населення, на сьогоднішній день і професійний стрес, і психоемоційне напруження як фактори навіть не включені до списку виробничих чинників, вплив яких може викликати професійне захворювання (Постанова Кабміну України від 8.11.2000 р. № 1662 «Про затвердження переліку професійних захворювань»). Тому ми вважали за доцільне розробити адекватну модель хронічного виробничого напруження, яке має місце в осіб операторської праці, для вивчення впливу такого напруження на тварин та визначення особливостей формування передпатологічного стану хронічної втоми при хронічному стресі. Ми вважаємо, що така постановка експерименту може бути зручною моделлю для виявлення деяких загальнофізіологічних закономірностей при вивченні хронічного стресу на виробництві.

Матеріал і методи. Згідно з діючою «Гігієнічною класифікацією праці...» 2001 р. напруженість праці поділяється на три класи, а саме оптимальний, допустимий та шкідливий клас 1–3 ступеня. Шкідливий клас за показником «напруженість праці» є характерною рисою для різноманітної операторської праці. Таким чином умовно можна виділити чотири рівні напруження (стресу) під впливом зовнішніх чинників: без напруження (допустимий та оптимальний рівень), напруження I рівня (клас 3.1), напруження II рівня (клас 3.2), напруження III рівня (клас 3.3).

Дослідження проведені на щурах-самцях лінії Вістар. В основу моделі хронічного емоційного стресу було покладено модель [5], розроблену акад. В.В. Фролькісом зі співавторами, для вивчення впливу довготривалого стресу на тривалість життя щурів. Дану модель було доповнено і модифіковано згідно з розробленою проф. Ф.П. Ведяєвим моделлю емоційно-стресового стану у тварин [6]. Окрім того, вибирали пом'якшений режим утримання тварин без водної та їстівної депривації для усунення можливої передчасної їх загибелі. При цьому в експериментальних тварин виникає «стрес очікування», який є характерною ознакою напруженої праці операторів.

Моделювання хронічного емоційного стресу здійснювали наступним чином. Контрольну групу з 5 тварин утримували у клітці 40 × 60 см у стандартних умовах, годування здійснювали за графіком віварію. Тварин групи I (напруження I рівня) утримували у перенаселених клітках з частою зміною мешканців (по 8 тварин), 1 раз на 2 тижня протягом доби кількість тварин у клітці збільшувалась до 16 шт. Окрім того, для цієї групи проводили періодичну харчову та водну ротацію за схемою: кожен тиждень змінювали режим харчування з ранкових часів на вечірні. Для тварин групи II (напруження II рівня) додавали порушення режиму природного освітлення, а саме протягом усього строку експерименту освітлювали люмінесцентними лампами (80 Вт) у нічний час з перервою в 1 тиждень для злому біоритмів. Для тварин групи III (напруження III рівня) ще додавали такий екстероцептивний подразник, як електричний струм. Підключення струму до стелі клітки здійснювали на 3-й місяць і до кінця експерименту утримання тварин автоматично через 20 (30) хв протягом 3 год щоденно (5 днів на тиждень) з 12-ї до 15-ї години. Час дії струму становив не більше 30 с. Величину струму підбирали експериментально до появи рухової активності тварин, проміжок між підключенням струму коливався від 20 до 30 хв щоденно для усунення ефекту звикання. Таким чином тварин (з 7-місячного віку) утримували 10 міс.

Наприкінці 1, 3, 5, 7 і 10-го місяців тварин зважували та визначали поведінкові реакції, а саме проводили тестування «відкрите поле» протягом 2 хв і утримання на вертикальній поверхні (поперечному дроті) [7].

При моделюванні 10-місячної тривалості хронічного стресу виходили з розрахунку 20–25-річного стажу у людини до всієї тривалості її життя з екстраполяцією на тварин.

Поведінкові реакції тварин визначали за наступними показниками:

горизонтальна активність (кількість перетнутих квадратів «відкритого поля» за 2 хв);
вертикальна активність (число вертикальних підйомів);

показник стресування (число фекалій).

За тиждень до завершення експерименту проводили забір крові з хвостової вени для визначення ліпідів у сироватці крові стандартним методом. Також визначали вміст лейкоцитів, еозинофілів, НСТ-тест [8].

Результати та їх обговорення. Маркером стресування в експерименті було обрано склад жирних кислот (ЖК) у сироватці крові, тому що «біохімічна адаптація» при стресі супроводжується перебудовою в обміні ліпідів у клітинних мембранах. Особливо це стосується вмісту арахідонової кислоти. Попередніми дослідженнями показано підвищення концентрації кортикостерону в плазмі крові при хронічному стресуванні щурів [5].

Дослідженнями встановлено, що на 10-й місяць утримання щурів за наведеною схемою стресування вміст арахідонової кислоти в сироватці крові достовірно перевищував такий не тільки у контролі, а й у групах різного рівня дії стресорних чинників – у групі III порівняно з групами I та II (табл. 1).

За літературними даними, цей факт вказує на підвищений рівень перекисного окиснення ліпідів біомембран, тобто на наявність стресу у щурів [9, 10]. На наш погляд, вміст арахідонової кислоти може бути не тільки якісним, але й кількісним маркером рівня стресування організму.

Для додаткового впевнення у тому, що запропоноване моделювання стресу у тварин відображає хронічну стресорну дію, проводили забір крові для постановки НСТ-тесту, загального вмісту лейкоцитів у периферійній крові та еозинофілів як побічних маркерів стресу. Було виявлено, що кількість лейкоцитів на 4-й місяць експерименту у групах II та III значно перевищує контрольні значення, а на 10-й місяць – у всіх трьох групах. Вміст еозинофілів перевищував контроль також у групах II та III, на 10-й місяць – у групі III. Це може побічно свідчити про наявність стресування організму піддослідних тварин, тобто про адекватність обраного підходу для моделювання хронічного стресу (табл. 2).

За показниками НСТ-тесту (табл. 3) виявлено підвищення неспецифічної резистентності організму щурів у групі III у порівнянні з контролем – достовірне збільшення як спонтанного, так і активованого НСТ-тесту. Це можна трактувати як несприятливий факт для щурів групи III, тому що хронічне перенапруження неспецифічної резистентності може призвести до виснаження адаптаційних механізмів регуляції організму до

Таблиця 1. Спектр жирних кислот у сироватці крові щурів при різних рівнях стресу ($M \pm m$)

ЖК	Групи			
	контроль	I	II	III
C14:0 міристинова	15,8±1,3	16,2±0,7	15,1±1,7	16,9±1,6
C15:0 пентадеканова	1,57±0,12	1,83±0,10	1,50±0,03	1,8±0,1
C16:0 пальмітинова	35,4±3,3	36,3±1,2	36,5±0,3	32,0±0,6
C16:1 пальмітоолеїнова	3,1±0,3	3,4±0,3	2,8±0,1	2,70±0,06
C17:0 маргарінова	1,00±0,27	0,70±0,03	0,6±0,1	1,00±0,06
C18:0 стеаринова	9,2±0,8	9,2±0,9	8,3±0,5	9,4±0,6
C18:1 олеїнова	12,7±1,0	14,0±1,0	14,0±0,9	12,3±0,7
C18:2 лінолева	14,1±1,9	10,0±1,4	13,1±1,5	12,7±0,5
C18:3 ліноленова	1,0±0,3	0,70±0,03	0,70±0,06	1,3±0,2
C20:4 арахідонова	4,0±0,1*	7,4±0,8*	7,5±0,8*	10,0±0,5*
Σ насич.	63,0±4,6	65,0±1,2	61,9±1,7	61,1±0,7
Σ ненасич.	33,7±1,4	35,0±1,2	38,1±1,7	38,9±0,7
Σ поліненасич.	19,1±0,4	18,5±2,2	21,2±1,0	23,9±0,2

* $p < 0,05$. Тут і в табл. 2, 3.Таблиця 2. Вміст лейкоцитів і еозинофілів у крові щурів різних груп ($M \pm m$)

Вміст	Групи			
	контроль	I	II	III
Лейкоцити, $\times 10^9$				
на 4-й місяць	6,9±0,2*	6,6±0,2	9,6±0,2*	12,3±1,0*
на 10-й місяць	7,0±0,1*	9,5±0,2*	8,5±0,2*	10,0±0,2*
Еозинофіли, %				
на 4-й місяць	1,9±0,3*	1,7±0,2	3,3±0,4*	8,0±0,5*
на 10-й місяць	2,3±0,4*	1,9±0,4	2,4±0,4	4,1±0,2*

Таблиця 3. Показники НСТ-тесту і температури у щурів різних груп в експерименті ($M \pm m$)

Вміст	Групи			
	контроль	I	II	III
НСТ-тест, у.о.				
спонтанний	12,3±1,7*	11,3±1,6	10,6±1,4	23,6±1,5*
активованій	15,3±1,6*	13,7±1,4	13,7±1,1	29,0±1,1*
Температура, °C				
базальна	37,8±0,1*	37,5±0,2	37,5±0,2	38,40±0,07*
кінцівок	21,80±0,37*	20,40±0,17*	20,20±0,12*	20,20±0,14*

стресового навантаження та проявів дезадаптаційних явищ. До речі, у тварин групи III був найгірший вигляд хутряного покриву – спостерігалось полисіння, тьмянний колір волосся, брудний підшорсток, вогкість на дотик. Рухлива активність тварин цієї групи підвищувалась при наблизенні до клітки, тобто спостерігалася підвищена тривовність.

Відомо, що активація метаболізму ейкозотетраєнових кислот може призводити до порушень теплового балансу організму [11]. Тому на 10-й місяць експерименту було проведено вимірювання базальної температури та шкіри щурів за допомогою електротермометра (табл. 3).

Виявлено, що базальна температура у щурів групи III достовірно вища за температуру

щурів контрольної групи. Навпаки, температура шкіри кінцівок у всіх щурів піддослідних груп нижче, ніж у контролі. Це може свідчити про перерозподіл температурного балансу в організмі при хронічному стресі та стану компенсації у піддослідних тварин. Звуження периферичних судин зберігає тепло, але ймовірно підвищує навантаження на серцево-судинну систему, що невдовзі може призвести до стану декомпенсації.

За даними літератури, хронічне виробниче перенапруження викликає у людини низку психопатологічних симптомів, серед яких варто виділити підвищену тривожність, стомленість, збудливість, погіршення сну тощо [3]. Тому при експериментальних дослідженнях нами було вивчено поведінкові реакції щурів у динаміці хронічного навантаження згідно з розробленою моделлю стресу.

На рис. 1 показано, що число квадратів «відкритого поля», які перетинають щури, поступово зменшується як у контрольній групі, так і в групах I та II рівнів напруження. Щури групи III перетинали достовірно більше квадратів «поля», ніж щури контрольної та інших груп.

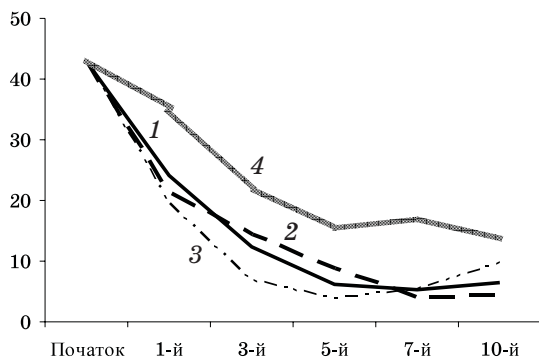


Рис. 1. Кількість квадратів «відкритого поля», що перетинаються тваринами контрольної групи (1), I (2), II (3) і III (4) рівнів напруження у тесті

Вертикальна активність також була більшою у щурів групи III за весь період досліджень, що трактується деякими авторами, як показник загальної дослідницької активності, чутливої до рівня тривожності. Число дефекацій у щурів контрольної групи при проведенні тестування в середньому було однаковим у різні строки експерименту, що побічно вказує на середній або низький рівень тривожності. У групах з різним рівнем напруження число дефекацій змінювалось у різні строки досліджень, що може свідчити про емоційну нерівноваженість у тварин цих груп.

На рис. 2. показано зростання маси тіла, яке повільно збільшувалось у щурів усіх груп, у порівнянні з контролем, а у щурів групи III з 3-го місяця навіть припинялося. Це є

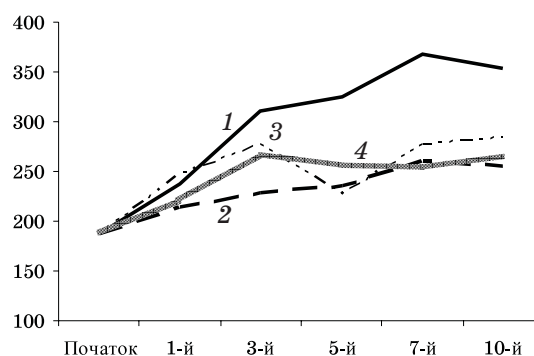


Рис. 2. Маса тіла тварин у різні строки експерименту. Позначення такі, як на рис. 1

загрозливою прогностичною ознакою для тварин і свідчить про посилення катаболічних процесів при хронічному стресуванні.

Неочікуваним вважається той факт, що збільшення маси тіла тварин групи I проходить ще повільніше, ніж у тварин групи III. Можливо, у даному випадку проявляється відсутність ефекту тренування замалим рівнем стресування, але є ефект виснаження при хронічній дії такого подразника.

Треба відмітити, що час утримання тварин групи I на поперечному дроті практично співпадає з таким тварин групи III та достовірно відрізняється (більше) від такого у контролі. Це також може вказувати на більшу стресованість і тривожність тварин у цих групах (рис. 3).

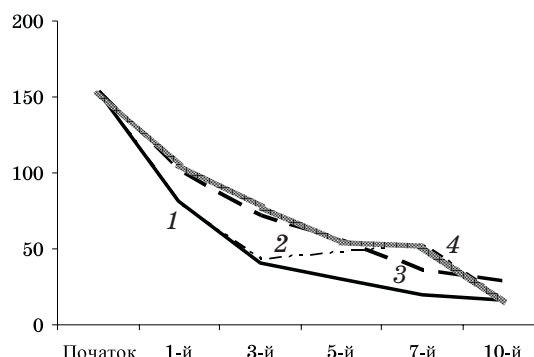


Рис. 3. Час утримання тварин на поперечному дроті. Позначення такі, як на рис. 1

Отже, можна заключити, що при довготривалій дії психоемоційних подразників у піддослідних тварин формується хронічне напруження, що проявляється в активації ПОЛ, вмісту лейкоцитів, еозинофілії, напруженні неспецифічної резистенції, порушенні метаболізму. Одночасно порушується психоемоційний стан тварин, на що вказує підвищення їх тривожності.

Висновки

1. Розроблено модель хронічного ситуативного стресу, яка дозволить вивчати в експерименті на тваринах різні рівні психо-

емоційного навантаження. Вважаємо, що застосування цієї моделі допоможе з'ясувати деякі загальнофізіологічні механізми адаптації та дизадаптації при хронічному виробничому навантаженні в професійних групах напруженої праці.

2. Вивчення ліпідного спектра, а саме вмісту арахідонової кислоти в сироватці крові при хронічному стресі може служити мар-

кером рівня напруженості при психоемоційному навантаженні.

3. Виявлено порушення накопичення маси тіла при хронічному стресі, що є ознакою зміни обміну речовин в організмі та можливим підґрунтям розвитку патологічних процесів.

4. Хронічне психоемоційне навантаження сприяє підвищенню тривожності та емоційній нестійкості тварин.

Література

1. Кундієв Ю.І., Чернюк В.І., Шевцова В.М. Напруженість праці як фактор професійного ризику здоров'ю. Укр. журн. з проблем медицини праці 2005; 3–4: 90–98.

2. Пышнов Г.Ю., Апихтин К.А., Кудієвський Я.В. Клітинна реактивність при напруженій праці операторів керування повітряним рухом (авіадиспетчерів). Клін. та експерим. патологія 2004; 3, 2: 214–216.

3. Ковалева А.И., Пышнов Г.Ю. Проблема хронического утомления. Медицина труда и пром. экол. 2001; 11: 1–5.

4. Пышнов Г.Ю., Чуй Т.С., Высоцкая Л.Г. Физиолого-гигиенические исследования работников радиотехнического обеспечения управления воздушным движением. Укр. журн. з проблем медицини праці 2005; 3–4: 39–46.

5. Фролькіс В.В., Верхратський Н.С., Мигован С.А. та ін. Модель хронічного ситуаційного стресу та його вплив на темп старіння і тривалість життя щурів. Фізіол. журн. 1998; 44, 5–6: 7–13.

6. Ведяев Ф.П. Лимбическая система мозга, эмоциональный стресс и его эндокринно-вегетативные проявления. Вестн. АМН СССР 1975; 8: 57–64.

7. Колуев А.В. Проблемы изучения стрессорного поведения. К.: CSF, 1998. 204 с.

8. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.

9. Варус В.І., Соловська С.С., Брюзгіна Т.С., Белов О.А. Оцінка порушень ліпідного метаболізму в поті ліцеїстів у період учбового процесу. Доп. НАН України 2004; 11: 189–192.

10. Петрене С.Н., Юшина Л.В. Роль липидов в адаптационных реакциях организма на экстремальное воздействие. Патол. физиол. и экстрем. терапия 1989; 3: 51–53.

11. Грурин В.Н. Обмен липидов при гипотермии, гипертермии и лихорадке. Минск: Беларусь, 1986. 191 с.

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

Г.Ю. Пышнов

Приведены результаты исследований поведенческой активности крыс при экспериментально разработанной модели хронического напряжения различного уровня, которое является характерным для операторского труда. Выявлено, что модель адекватно отображает хронический стресс по наличию повышенного содержания арахидоновой кислоты в сыворотке крови, лейкоцитоза. Отмечены особенности поведенческих реакций при хроническом стрессе у животных, такие как повышенная тревожность, уменьшение массы тела.

Ключевые слова: моделирование хронического стресса, неспецифическая реактивность, поведенческие реакции, напряженность труда.

BEHAVIOURAL AND NON-SPECIFIC REACTIVITY AT RATS UNDER SIMULATION OF AN EXPERIMENTAL CHRONIC STRESS

G.Yu. Pyshnov

The results of researches of behavioural activity of rats on the experimentally developed model of chronic strain of different rate, which is characteristic for operators work are resulted. It is revealed, that the model adequately represents a chronic stress in the presence of the high content of arachidonic acid in blood serum, leukocytosis etc. The peculiarities of behavioural reactions at a chronic stress at animals which are characterized by the increased anxiety are marked, as well as reduction of body mass.

Key words: design of chronic stress, non-specific reactivity, behavioural reactions, strain at work.

Поступила 20.06.06

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ГИПОТЕРМИЧЕСКОМ ХРАНЕНИИ В САХАРОСОДЕРЖАЮЩЕМ РАСТВОРЕ

*Н.В. Репин, Е.Н. Ткачева, О.А. Семенченко, Л.Н. Марченко,
Т.П. Говоруха, А.Ю. Петренко*

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Проведено морфологическое исследование клеток печени крыс при гипотермическом хранении изолированного органа в сахарозосодержащем растворе в течение 1 и 24 часов и последующей нормотермической реперфузии. Показана сохранность структуры и функции печени после 1 часа гипотермического хранения. Пролонгирование хранения органа до 24 часов приводит к увеличению элиминации ферментов (ЛДГ, АлАТ, АсАТ) и необратимым изменениям структуры клеток.

Ключевые слова: гипотермическое хранение изолированной печени, структура, реперфузия, сахарозосодержащий раствор.

В настоящее время гипотермия является единственным способом сохранения органов перед трансплантацией. Однако продолжительная гипотермия приводит к развитию прогрессирующих патологических изменений в клетках и тканях, вызывающих отек и гибель органа. Первичным ответом клеток печени на снижение температуры и изменение тоничности среды является их осмотическое набухание. Удлинение сроков гипотермического хранения органов может быть достигнуто главным образом путем оптимизации методов перфузии и состава консервирующих растворов [1].

В результате экспериментальных исследований нами разработана среда для гипотермического хранения клеток и органов, композиционное начало которой основано на использовании изотонической сахарозы [2], так как установлено, что важным условием для предотвращения отека органа при холодном хранении является использование в консервирующих растворах слабо проникающих в клетку соединений.

Нормотермическая реперфузия печени может являться моделью трансплантации и служить в качестве метода оценки функционального состояния органа, а также позволяет выявить нарушения, развивающиеся на этапе гипотермического хранения.

Нами проведены морфологические и биохимические исследования состояния клеток изолированной печени крыс при гипотермическом хранении (4 °С) в сахарозосодержащем растворе (ССР) в течение 1 и 24 часов и последующей нормотермической реперфузии органа.

Материал и методы. Исследования проводили на 48 лабораторных беспородных крысах-самцах массой 200–250 г, которые находились на стандартном пищевом рационе в условиях вивария. Все манипуляции с животными проводили согласно правилам «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других исследовательских целей». Использовали ингаляционный эфирный наркоз. Печень анестезированных животных перфузировали *in situ* охлажденным до 4 °С консервирующим раствором объемом 50 мл через портальную вену с перфузионным давлением 12 мм рт. ст. После отмывания от крови и насыщения сахарозосодержащим консервирующим раствором печень с катетером переносили в пластиковые емкости с охлажденным консервирующим раствором и хранили при 4 °С в течение 1 и 24 часов. После гипотермического хранения печень подвергали реперфузии минимальным солевым раствором Кребс-Рингер-бикарбонат (рН 7,4) на протяжении 60 мин при 37 °С. Предварительно в раствор для реперфузии добавляли НЕРЕС (10 мМ), глюкозу (5 мМ) и насыщали карбогеном (3 мин). Активность (U) ферментов ЛДГ, АсАТ, АлАТ определяли в перфузате (V=150 мл) с использованием готовых наборов фирмы SIGMA (США); U – это количество фермента, катализирующее образование 1 мкмоль/л НАДН за 1 мин в условиях определения, V – объем перфузата.

Для морфологического исследования использовали фрагменты печени после 1 и 24 часов хранения органа, которые фиксирова-

ли в 2%-ном растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере (рН 7,3–7,4) и 1%-ном растворе четырехоксида осмия, обезвоживали этанолом возрастающей концентрации и заключали в смесь смол эпон-аралдит. Блоки полимеризовали при 60 °С. Полутонкие срезы (0,5 мкм), полученные на ультратонком УМТП-7, окрашивали метиленовым синим и толуидиновым синим, просматривали в оптическом микроскопе МБР-3, снабженном цифровой видеокамерой Panasonic WV-CP 470. Ультратонкие срезы контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и раствором цитрата свинца [3]. Ультраструктуру клеток печени исследовали с помощью электронного микроскопа ПЭМ-125К при ускоряющем напряжении 75 кВ, снабженного системой съема и анализа изображения САИ-01А (АО «SELMI», г. Сумы) на основе ССД камеры DX-2 и пакета программ фирмы «КАРРА», Германия. Статистическую обработку результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При гипотермическом хранении изолированной печени в ССР в течение 1 часа сохраняется трабекулярное строение печеночных долек (рис. 1, *a*). В зависимости от локализации гепатоцитов в печеночной дольке характер изменения их структуры различен. В центролобулярной части ядро и цитоплазма гепатоцитов не претерпевают существенных изменений. В то же время в периферических частях дольки в большинстве гепатоцитов наблюдаются просветления цитоплазмы (рис. 1, *б*), главным образом в околоядерной зоне, которые в электронном микроскопе представляют собой полости низкой электронной плотности с небольшим количеством плотных мелких гранул, вероятно, ранее являвшихся местами локализации гликогена (рис. 2). Кроме

того, определяются диффузная гомогенизация митохондрий и их слипание в конгломераты. Цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума (ЭПР) не имеют существенных нарушений, они состоят из коротких уплощенных канальцев, равномерно покрытых рибосомами. Цитолемма гепатоцитов сохраняет свою целостность с характерной структурой клеточных контактов и желчных капилляров (рис. 2). Однако отмечается гиперплазия ворсинок гепатоцитов в пространстве Диссе. В то же время вблизи крупных кровеносных сосудов, как правило, локализуются гепатоциты с обычной структурой. Просветы центральных вен и сосуды портальных трактов расширены, светлые, не содержат форменных элементов крови (рис. 1, *a*). Артериола в зоне триад характеризуется признаками реактивности эндотелия, что проявляется в выпячивании околоядерной зоны клеток в просвет сосуда. Отмечается небольшая отечность сосудистых стенок центральных вен и портальных зон, а также соединительнотканых прослоек (рис. 1, *a*). Синусоиды несколько расширены. Таким образом, данные наблюдения показали, что в зависимости от локализации печеночных клеток внутри дольки изменения их структуры имеют свои особенности. В то же время признаков аутолитических повреждений гепатоцитов и эндотелиальных клеток синусоидов не обнаружено, что может свидетельствовать о положительном влиянии ССР на начальном этапе гипотермического хранения органа.

Предполагалось, что процедура хранения изолированной печени в ССР с последующей нормотермической реперфузией позволит убедиться в способности органа поддерживать гомеостаз после воздействия холодовой ишемии в условиях, приближенных к физиологическим.

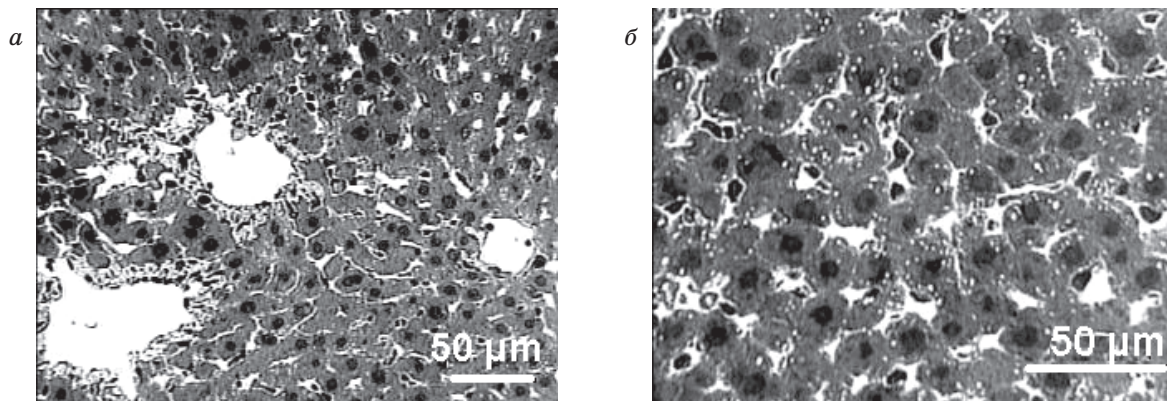


Рис. 1. Структура ткани печени после 1-часового гипотермического хранения изолированного органа в сахарозосодержащем растворе. Полутонкие срезы: *a* – сохранение трабекулярного строения печеночных долек; *б* – просветления цитоплазмы у гепатоцитов периферических частей дольки

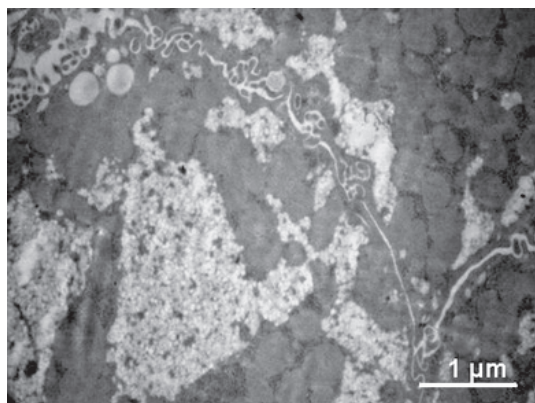


Рис. 2. Ультраструктура фрагмента гепатоцита после 1-часового гипотермического хранения печени в сахарозосодержащем растворе

При гипотермическом хранении изолированной печени в ССР в течение 1 часа и последующей нормотермической реперфузии балочная структура печени в основном сохраняется (рис. 3, а), однако отмечаются участки ее нарушения в местах сильного расширения синусоидов (рис. 3, б). Гепатоциты гетерогенны по своей форме и размерам. Струк-

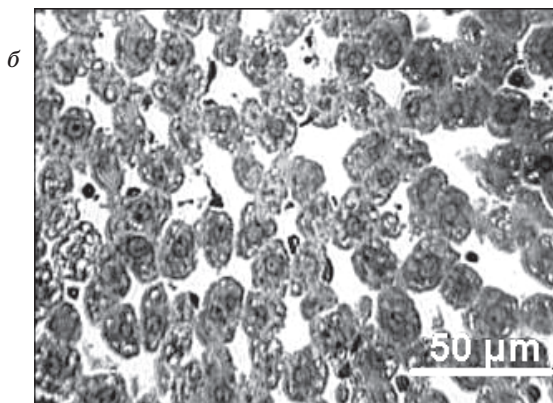
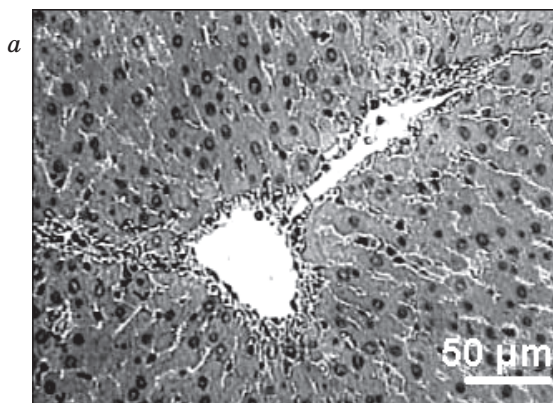


Рис. 3. Структура ткани печени после 1-часового гипотермического хранения изолированного органа в сахарозосодержащем растворе и последующей нормотермической реперфузии.

Полутонкие срезы:

- а – сохранность балочной структуры печени;
- б – расширение синусоидов

турные изменения клеток печеночной паренхимы в меньшей степени зависели от локализации их в пределах дольки и характеризовались наличием в цитоплазме мелких вакуолей и просветленных участков. Ультраструктурный анализ свидетельствует о том, что в цитоплазме гепатоцитов преобладают митохондрии с мелкозернистым матриксом и немногочисленными тонкими кристами. В то же время обнаруживаются и митохондрии с признаками деструкции, тесно прилегающие друг к другу и теряющие целостность мембран (рис. 4). Гранулярный ЭПР сохраняет свои

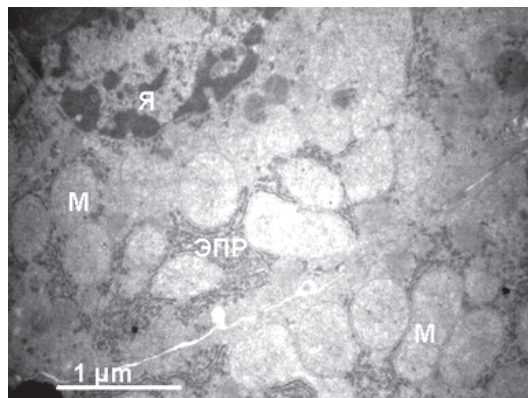


Рис. 4. Ультраструктура фрагмента гепатоцита после 1-часового гипотермического хранения печени в сахарозосодержащем растворе и последующей нормотермической реперфузии: Я – ядро; М – митохондрии; ЭПР – эндоплазматический ретикулум

особенности, характерные для 1-часового гипотермического хранения. Наблюдается также полная потеря гепатоцитами гликогена. В пространстве Диссе отмечается гиперплазия микроворсинок, образованных как цитолеммой гепатоцитов, так и клеточными мембранами эндотелиальных клеток (рис. 5).

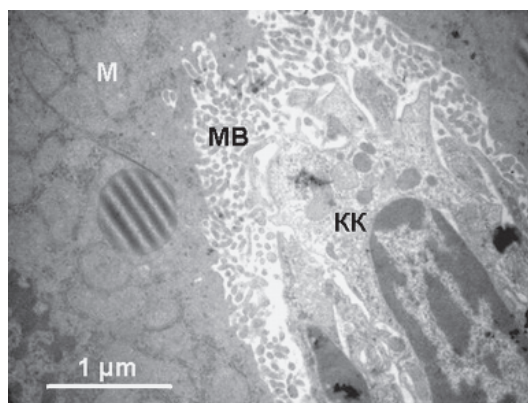


Рис. 5. Ультраструктура фрагмента синусоидного капилляра после 1-часового гипотермического хранения печени в сахарозосодержащем растворе и последующей нормотермической реперфузии:

- М – митохондрии; МВ – микровилли;
- КК – клетка Купфера

Клетки печеночных синусоидов по сравнению с гепатоцитами оказываются более чувствительными к последствиям реперфузии. Для клеток Купфера в выстилке синусоидов характерны признаки реактивности с увеличением количества лизосом и различных включений. В сильно расширенных синусоидах структура эндотелиальной выстилки часто нарушается вплоть до десквамации клеток эндотелия (см. рис. 3, б). Стенки центральной вены и сосудов зоны триад, а также соединительнотканые прослойки незначительно разрыхлены и вакуолизированы (рис. 3, а).

Таким образом, нормотермическая реперфузия печени после гипотермического хранения в течение 1 часа не оказывает существенного влияния на структуру клеток печеночной паренхимы, тогда как микроциркуляторное русло органа демонстрирует существенные реактивные изменения.

Некоторое различие в структуре ткани печени у экспериментальных животных при одинаковых условиях, вероятно, объясняется существованием ее индивидуальных реакций на перфузию, а также локальным различием условий перфузии в пределах одного органа.

При гипотермическом хранении изолированной печени в ССР в течение 24 часов трабекулярная структура печеночных долек сохраняется. В то же время развитие дистрофических процессов в клетках печеночной паренхимы нарастает несинхронно и выражается в появлении гепатоцитов с изрезанным контуром ядра и просветленной цитоплазмой, в которой наблюдается деструкция органелл (рис. 6). Ядерная мембрана некоторых гепатоцитов теряет четкость границ. Большинство митохондрий имеют гомогенизированный матрикс с разрушенными кристами, форма этих органелл изменена вследствие набухания и сдавливания (рис. 7). Однако структура гранулярного ЭПР практически не изменяется. Эндотелий синусоидов находится в реактивном состоянии, при этом увеличивается количество микровиллей, образуемых поверхностью эндотелиоцитов (рис. 8). Отмечаются также деструктивные повреждения клеток, формирующих выстилку капилляров: нарушение целостности клеточных мембран, разрывы в периферических отростках эндотелиоцитов и, как результат, обнажение синусоидального полюса гепатоцитов. Просветы центральных вен светлые, расширенные, иногда наблюдается десквамация эндотелия. В области триад обнаруживается хорошо выраженная и сохранившаяся структура стенок артерии, вены и желчного протока, окруженных тонкими прослойками соединительной ткани. Таким образом, хранение печени в ССР в тече-

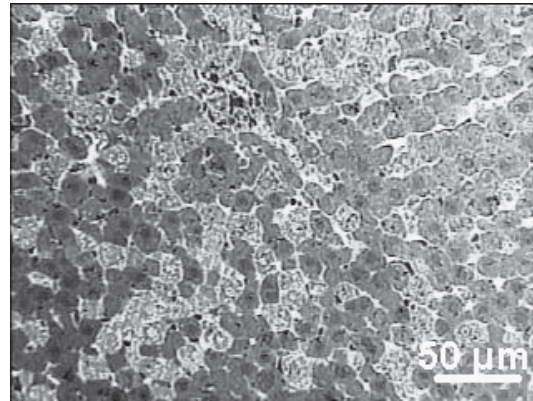


Рис. 6. Структура ткани печени после 24-часового гипотермического хранения изолированного органа в сахарозосодержащем растворе. Полутонкий срез

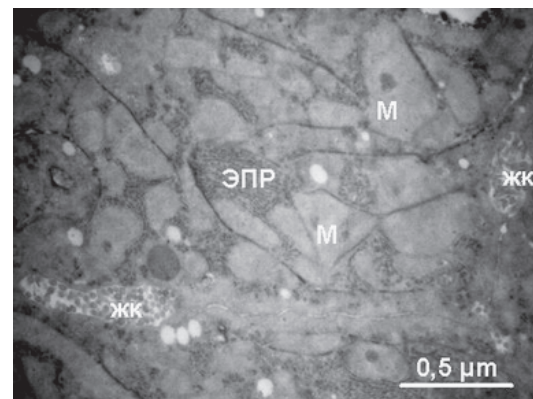


Рис. 7. Ультраструктура фрагмента гепатоцита после 24-часового гипотермического хранения печени в сахарозосодержащем растворе: М – митохондрии; ЭПР – эндоплазматический ретикулум; жк – желчные капилляры

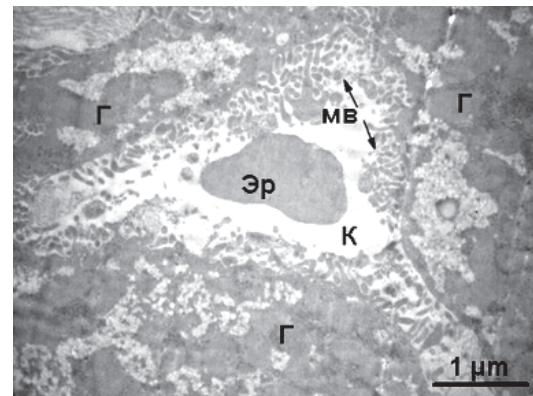


Рис. 8. Ультраструктура синусоида после 24-часового гипотермического хранения: Г – гепатоциты; Эр – эритроцит; МВ – микровилли; К – просвет капилляра

ние 24 часов оказывает более повреждающее действие на структуру ткани печени, чем 1-часовое, что обусловлено, по мнению авторов [4], деструкцией синусоидальных клеток, выходом гидролитических ферментов, которые вызывают повреждение гепатоцитов.

После гипотермического хранения изолированной печени в ССР в течение 24 часов и последующей нормотермической реперфузии структурные повреждения гепатоцитов и синусоидальных клеток увеличиваются. Несмотря на то, что балочная структура печеночной дольки сохраняется, гетерогенность формы и изменения внутриклеточного содержимого гепатоцитов выражены в большей степени, обнаруживаются участки разрушенных клеток (рис. 9). Изменения ядер и цитоплазмы остальных гепатоцитов носят дистрофический характер, что проявляется в изрезанности контуров ядер, наличии в цитоплазме не только просветлений гиалоплазмы, но и крупных вакуолей. Митохондрии большей частью разрушены с потерей целостности всех мембранных комплексов и связи с цистернами ЭПР (рис. 10). Изменения эндоплазматической сети выражены слабо. Большая часть синусоидов расширена и заполнена клеточным детритом, образовав-

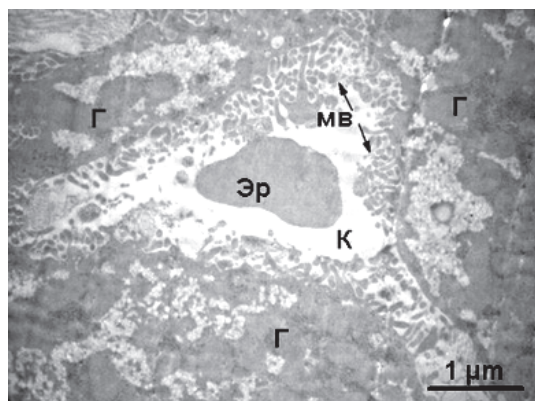


Рис. 9. Структура ткани печени после 24-часового гипотермического хранения изолированного органа в сахарозосодержащем растворе и последующей нормотермической реперфузии. Полутонкий срез

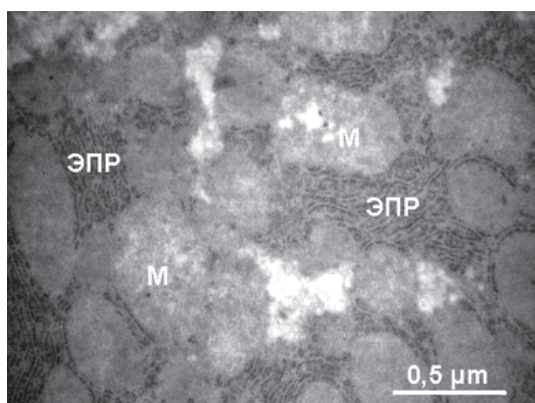


Рис. 10. Ультраструктура фрагмента гепатоцита после 24-часового гипотермического хранения печени в сахарозосодержащем растворе и последующей нормотермической реперфузии: М – митохондрии; ЭПР – эндоплазматический ретикулум

шимся в результате деструкции эндотелиоцитов и синусоидальных областей гепатоцитов. Стенки сосудов портальных трактов отечны. Таким образом, нормотермическая реперфузия после длительного (24 ч) хранения органа значительно ухудшает ультраструктуру всех клеточных компонентов ткани печени, что дает основание считать этот срок критическим для данных условий подготовки и хранения целого органа. Последующая реперфузия выступает как фактор дополнительного воздействия и проявляет прогрессирующие аутолитические процессы.

Отмеченное нарастание структурных повреждений клеток является отражением в первую очередь биохимических нарушений, возникающих в клетках в условиях гипотермии. Одним из вариантов доказательства выдвинутого предположения могут являться данные по элиминации цитозольных ферментов в среду нормотермической реперфузии печени после различных сроков гипотермического хранения органа. Считается, что уровень освобождения цитоплазматических ферментов является индексом, характеризующим целостность клеточных мембран, и зависит от степени повреждения клеток. В результате нарушения селективной проницаемости мембран происходит потеря растворимых ферментов, что приводит к дезорганизации работы клеток в целом.

Установлено, что 24-часовое хранение изолированной печени крыс в ССР и последующая нормотермическая реперфузия приводят к увеличению активности в среде реперфузии ЛДГ и АсАТ почти в 2 раза, а АлАТ в 4 раза по сравнению с 1-часовым хранением органа в таких же условиях (таблица).

Активность цитоплазматических ферментов в перфузате после гипотермического хранения печени U/V (M±m) при 4 °C

Фермент	Активность при хранении в течение, ч	
	1	24
АсАТ	3,4±0,3	7,3±1,6*
АлАТ	1,9±0,3	7,9±1,0*
ЛДГ	18,1±2,1	30,1±3,6*

* p<0,05; по сравнению с 1-часовым хранением.

Динамика солубилизации ЛДГ и трансаминаз в перфузат после нормотермической реперфузии печени, которая следовала за 24-часовым гипотермическим хранением органа при 4 °C, свидетельствует о серьезном повреждении клеток, которое подтверждается описанными морфологическими исследованиями.

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение в данных экспериментальных условиях консервирующего сахарозосодержащего раствора, предупреждающего осмотическое набухание ткани печени, лимитируется временным фактором. Как показали исследования [5], после суточного холодого хранения в печени начинают развиваться структурно-метаболические повреждения. При этом интенсивность процессов метаболизма снижается до величин, не обеспечивающих поддержание энергетического баланса для сохранения ионного градиента между вне- и внутриклеточной средой, поддержания водного гомеостаза. В условиях гипотермии, по истечении критического срока хранения, в клетках истощаются субстраты окисления, нарушается равновесие меж-

ду анаболическими и катаболическими процессами, нарастает ацидоз среды, развиваются цепные радикальные реакции, подавляются синтетические процессы, что в совокупности приводит к деструкции ткани.

Таким образом, приведенные результаты свидетельствуют о перспективности использования сахарозосодержащего раствора для краткосрочного гипотермического хранения изолированной печени, что позволяет сохранить морфологические и биохимические характеристики органа. Пролонгирование гипотермического хранения печени в названном растворе до 24 часов приводит к необратимым изменениям в структуре всех клеточных компонентов ткани, что исключает возможность восстановления их функций после последующей нормотермической реперфузии.

Литература

1. Кравченко Л.П., Белоус А.М., Шанина И.В. Длительное холодое хранение клеток печени *in vivo* и *in vitro*. Пробл. криобиол. 1998; 2: 39–41.
2. Пат. 16946. Україна. Розчин для гіпотермічного зберігання ізольованих гепатоцитів. Л.П. Кравченко, А.М. Андрієнко, О.А. Семенченко, А.М. Білоус. Опубл. 29.08.97. Бюл. № 4.
3. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих. М.: Мир, 1975. 324 с.
4. Лопухин Ю.М., Коган Э.М., Караганов Я.Л. Ультроструктурные основы жизнеспособности печени, почек и сердца. М.: Медицина, 1977. 255 с.
5. Семенченко О.А., Кравченко Л.П., Шанина И.В. и др. Эффективность сахарозосодержащего раствора для суточного гипотермического хранения печени половозрелых крыс и эмбрионов человека. Пробл. криобиол. 2001; 3: 86–87.

МОРФОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ОЗНАКИ ПОШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ ГІПОТЕРМІЧНОМУ ЗБЕРІГАННІ В САХАРОЗОВІСНОМУ РОЗЧИНІ

М.В. Рєпін, О.М. Ткачова, О.А. Семенченко, Л.М. Марченко, Т.П. Говоруха, О.Ю. Петренко

Проведено морфологічне дослідження клітин печінки щурів при гіпотермічному зберіганні ізольованого органа в сахарозовмісному розчині протягом 1 та 24 годин і наступній нормотермічній реперфузії. Показано збереження структури та функції печінки після 1 години гіпотермічного зберігання. Пролонгування терміну зберігання органа до 24 години викликає підвищення елімінації ферментів (ЛДГ, АлАТ, АсАТ) та появу незворотних змін структури клітин.

Ключові слова: *гіпотермічне зберігання ізольованої печінки, структура, реперфузія, сахарозовмісний розчин.*

MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL EVIDENCES FOR LIVER DAMAGE DURING HYPOTHERMIC STORAGE IN SUCROSE-BASED SOLUTION

M.V. Repin, O.M. Tkachova, O.A. Semenchenko, L.M. Marchenko, T.P. Govoruha, O.Yu. Petrenko

The morphological study of rat liver cells after hypothermic storage of isolated organ in sucrose-based solution for 1 and 24 hours and following normothermic reperfusion was performed. The integrity of liver structure and function after 1-hour storage was shown. The prolongation of hypothermic storage up to 24 hours results in significant loss of the enzymes (LDH, ASAT, ALAT) and non-recovered damage of liver cell structure.

Key words: *hypothermic storage of isolated liver, structure, reperfusion, sucrose-based solution.*

Поступила 13.04.06

СПЕКТРОФЛУОРИМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСТРАКТОВ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ФРАГМЕНТОВ ОРГАНОВ СВИНЕЙ

II. АНАЛИЗ С ПОМОЩЬЮ ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО ЗОНДА К-35¹

*С.Е. Гальченко, Т.С. Дюбко, Б.П. Сандомирский,
Е.А. Поврозин*, Л.Д. Паценкер**

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков
Институт монокристаллов НАН Украины, г. Харьков

В работе с использованием альбумин-специфичного флуоресцентного зонда К-35 исследовано связывание компонентов экстрактов ксеногенных тканей (ТЭ) свиней с изолированным и находящимся в составе плазмы крови сывороточным альбумином человека (САЧ). Установлено, что связывание ТЭ с САЧ происходит преимущественно в тех же центрах, в которых связывается зонд К-35, а эффективность связывания зависит как от свойств индивидуальных компонентов ТЭ, так и от концентрации САЧ в среде инкубации. Обнаруженный эффект может рассматриваться как один из специфичных механизмов транспортировки биологически активных веществ к соответствующим тканям и органам.

Ключевые слова: *экстракты ксеногенных тканей, альбумин, сыворотка крови, флуоресцентный зонд К-35.*

При исследовании влияния компонентов экстрактов криоконсервированных фрагментов органов свиней на собственную флуоресценцию основного транспортного белка крови человека – сывороточного альбумина (САЧ) нами был установлен факт взаимодействия САЧ с тканевыми экстрактами (ТЭ), приводящий к конформационным изменениям белка [1]. Однако для выяснения механизмов этого взаимодействия необходимы дополнительные исследования, в частности изучение влияния ТЭ на связывающую способность САЧ с привлечением специфичных флуоресцентных зондов, которые являются чувствительными индикаторами структурных перестроек в данной белковой молекуле. В качестве такого индикатора нами выбран флуоресцентный зонд К-35.

Этот зонд, благодаря высокой избирательности связывания с альбумином и высокой чувствительности к связыванию им лигандов различной природы (лекарств, токсинов, жирных кислот и т. п.), был предложен ранее для определения связывающей способности САЧ [2]. Зонд К-35 в альбумине связывается с центрами двух типов. Центр типа I расположен во втором домене альбуминовой молекулы. В его формировании участвует область полипептидной цепи, включающая лизин-199 и триптофан-214. Центр типа II формируется участком полипептид-

ной цепи первого домена, включающим аргинин-145 и лизин-194. Примерно 77 % молекул зонда находится в центрах, где зонд частично доступен воде и его флуоресценция существенно потушена. Остальные 23 % молекул зонда связываются в гидрофобных центрах и интенсивно флуоресцируют [3]. При этом зонд сходным образом реагирует на присутствие метаболитов, в том числе и пептидов, заполняющих те и другие типы центров сорбции. Отличительной особенностью этого зонда является также то, что в сыворотке крови он преимущественно (на 95 %) связывается с альбумином [2], что дает возможность исследовать этот белок в его естественном окружении.

Целью данной работы является исследование влияния ТЭ, полученных из криоконсервированных фрагментов поджелудочной железы, печени и селезенки свиней, на связывающую способность изолированного и находящегося в сыворотке крови САЧ методом спектрофлуориметрии с использованием флуоресцентного зонда К-35.

Материал и методы. В работе использованы безбелковые экстракты криоконсервированных фрагментов поджелудочной железы, печени и селезенки половозрелых свиней. Экстракты получали, инкубируя деконсервированные фрагменты в изотоническом растворе NaCl в соотношении 1:10 при 20–23 °C

¹ Часть I. Собственная флуоресценция. См. в журнале № 1 за 2006 г. С. 48–52. Работа выполнена при поддержке НАН Украины (грант № 0104U003916).

в течение 60 мин. Для удаления термолабильных белков экстракты кипятили на водяной бане 15 мин и фильтровали. Готовые препараты хранили в замороженном состоянии при температуре жидкого азота (-196°C) [4]. Эксперименты проводили на 3–5 независимо полученных препаратах с содержанием пептидов 100 мкг/мл. Содержание пептидов определяли спектрофотометрическим методом [5].

Использовали САЧ фирмы «Sigma» (США), приготовленный на натрий-фосфатном буфере, pH 7,2, и сыворотку крови здоровых доноров (5 образцов), которую разводили натрий-фосфатным буфером в 40 раз.

Флуоресцентный зонд К-35 был синтезирован в Институте монокристаллов. Флуоресценцию К-35 возбуждали светом с длиной волны 420 нм. Спектры флуоресценции измеряли на спектрофлуориметре «Сary Eclipse» (Varian) с автоматической коррекцией спектров. Ширины входной и выходной щелей монохроматоров составляли 5 нм. Для устранения концентрационного тушения при флуориметрических измерениях образцы разводили так, чтобы их оптическая плотность на длине возбуждения флуоресценции не превышала 0,1 D. Все спектральные измерения выполняли при 20°C в стандартных кварцевых кюветах $1 \times 1 \times 3$ см. Квантовый выход флуоресценции определяли, используя в качестве стандарта водный раствор натриевой соли уранина, квантовый выход которой в воде равен 0,98. Параметры связывания зонда К-35 с альбумином определяли флуориметрически по методу [6]. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием *t*-критерия Стьюдента [7].

Результаты и их обсуждение. Прежде всего была оценена эффективность связывания К-35 с компонентами ТЭ в отсутствие альбумина, чтобы учесть вклад этого типа флуоресценции при исследовании влияния ТЭ на связывание зонда с САЧ. Установлено, что квантовый выход флуоресценции К-35 в растворах ТЭ в несколько раз ниже, чем в растворе САЧ или сыворотке крови (рис. 1, табл. 1). Таким образом, свечение зонда, свя-

занного с ТЭ, практически не мешает регистрации спектров К-35 в присутствии альбумина и ТЭ. Это не противоречит данным работы [6], в которой показано, что зонд К-35 слабо флуоресцирует во фракции липопротеинов плазмы, не содержащей альбумин.

Спектры флуоресценции зонда К-35 в ТЭ имеют максимумы в области 517–518 нм, характерной для достаточно гидрофобных центров связывания зонда в белках, однако уступают последним по интенсивности в 10 и более раз (рис. 1). В то же время низкий квантовый выход флуоресценции зонда в ТЭ, сравнимый по порядку величины с его флуоресценцией в буферном растворе, свидетельствует о высокой доступности центров сорбции зонда растворителю. Поскольку формирование трехмерных структур олигопептидных и полипептидных молекул имеет ряд черт, сходных с укладкой белковых цепей [8], можно предположить, что центры связывания К-35 в ТЭ могут иметь пептидную природу. Используемый подход при этом может оказаться полезным при установлении взаимосвязи между структурой и физиологическим действием низкомолекулярных пептидов, важной для понимания механизмов реализации их биологической активности.

Для исследования влияния ТЭ на связывание с альбумином флуоресцентного зонда К-35 было проведено титрование зондом сыворотки крови и изолированного САЧ в присутствии ТЭ. Полученные данные сравнивали с параметрами флуоресценции зонда в образцах сыворотки и САЧ без ТЭ.

Титрование зондом К-35 сыворотки крови, которая, как известно, содержит 47–65 % альбумина [9], показало, что все исследуемые ТЭ приводят к снижению интенсивности флуоресценции связанного с альбумином зонда К-35 (рис. 1, б). В то же время взаимодействие ТЭ с очищенным САЧ зависит от концентрации белка и при его высоких концентрациях приводит к увеличению связывания зонда (рис. 1, в).

Титрование сыворотки крови исследуемыми ТЭ приводит к снижению интенсивно-

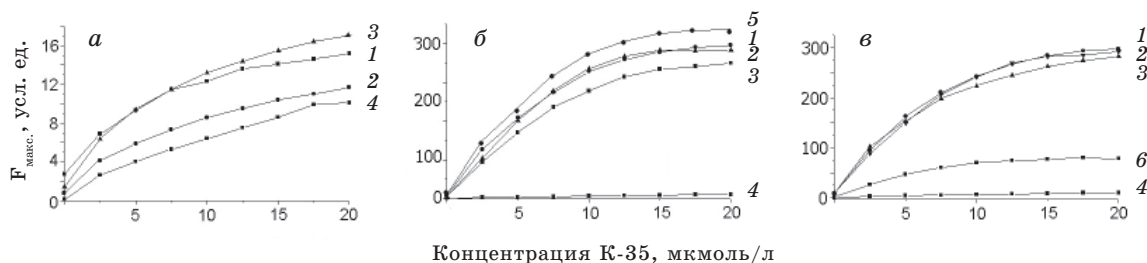


Рис. 1. Связывание зонда К-35 (2,5 мкмоль/л) с ТЭ (а) и влияние ТЭ на его связывание с белками сыворотки крови, разведение 1:40 (б), и САЧ (25 мкмоль/л) (в): 1 – ТЭ поджелудочной железы; 2 – ТЭ печени; 3 – ТЭ селезенки; 4 – К-35 в буфере; 5 – К-35 в сыворотке; 6 – К-35 в растворе очищенного САЧ

Таблиця 1. Положення спектрів $\lambda_{\text{макс}}$ і квантовий вихід ϕ флуоресценції зонда К-35 в ТЭ, сыворотке крови и САЧ

Препарат	$\lambda_{\text{макс}}$, нм	ϕ
Экстракт поджелудочной железы	518±2	0,009
Экстракт печени	518±2	0,009
Экстракт селезенки	517±2	0,006
Сыворотка крови	517±3	0,078
САЧ	517±2	0,133
Натрий-фосфатный буфер, рН 7,4	540±3	0,005

сти флуоресценции связанного с сывороточным альбумином зонда К-35 (рис. 2). В исследованной области концентраций ТЭ поджелудочной железы и печени более эффективно, в сравнении с ТЭ селезенки, вытесняют флуоресцентный зонд из центров сорбции на сывороточном альбумине. Полученные результаты свидетельствуют о конкуренции ТЭ с молекулами К-35 за центры связывания на макромолекуле альбумина [6]. Меньшее влияние, оказываемое ТЭ селезенки на параметры связывания К-35 с альбумином, может быть связано с иной локализацией мест связывания этих экстрактов на белке. Полученные результаты можно рассматривать как косвенное подтверждение того, что флуоресцентный зонд К-35 и ТЭ поджелудочной железы и печени имеют на молекуле сывороточного альбумина общие центры связывания.

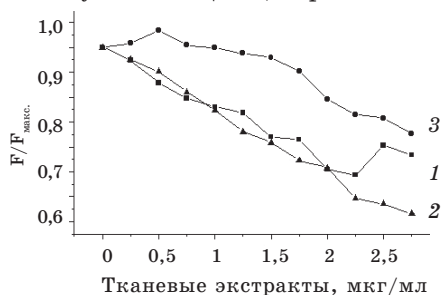


Рис. 2. Влияние экстрактов поджелудочной железы (1), печени (2) и селезенки (3) на нормированную интенсивность флуоресценции К-35 (2,5 мкмоль/л), связанного с альбумином сыворотки крови

Во взаимодействии ТЭ с САЧ определенную роль играет, по-видимому, и стехиометрия комплекса. Как видно из рис. 3, с ростом концентрационного отношения САЧ/ТЭ наблюдается изменение интенсивности флуоресценции связанного с альбумином зонда К-35: при неизменной концентрации ТЭ поджелудочной железы и изменении концентрации САЧ от 50 до 2,5 мкмоль/л эффект ТЭ на флуоресценцию К-35 оказывается разнонаправленным – повышает интенсивность флуорес-

ценции зонда при высокой концентрации белка и снижает ее при физиологической концентрации белка (2,5 мкмоль/л) [2], как это наблюдается для альбумина сыворотки.

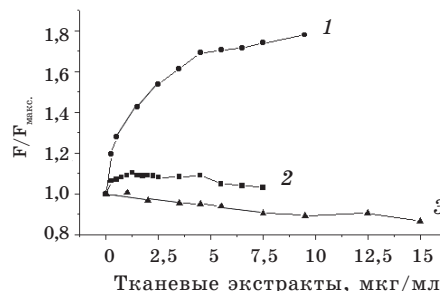


Рис. 3. Влияние экстрактов поджелудочной железы на нормированную интенсивность флуоресценции К-35 (2,5 мкмоль/л) в растворах САЧ концентрацией 50 (1), 25 (2), 2,5 (3) мкмоль/л

Поскольку спектр флуоресценции белка и спектр поглощения К-35 практически не перекрываются, наблюдаемое возрастание интенсивности флуоресценции К-35 нельзя отнести на счет безызлучательного переноса энергии с ароматических остатков белка на флуоресцентный зонд. Подобный эффект может свидетельствовать о влиянии ТЭ на конформацию молекулы альбумина, следствием которого могут быть изменения сродства зонда к белку или число мест его связывания на САЧ. Учитывая при этом, что в условиях избытка белка связывание К-35 происходит в первую очередь с высокоаффинными центрами сорбции [10], можно предположить, что связывание ТЭ поджелудочной железы и флуоресцентного зонда с белком происходит в этих условиях на различных участках и зонд в данном случае выступает в первую очередь в роли маркера структурного состояния белка. В случае же снижения концентрации белка (избыток зонда) связывание К-35 происходит как с высоко-, так и с низкоаффинными центрами сорбции [11]. При этом увеличение концентрации ТЭ приводит к их конкуренции с флуоресцентным зондом за места связывания на белке, в результате которого происходит вытеснение части связанного с белком К-35, что проявляется в снижении флуоресценции зонда. Это обстоятельство позволяет оценить связывающую способность белка, основанную на конкуренции с другими лигандами, и является диагностической основой применения флуоресцентных зондов [12, 13]. Возможно также, что во взаимодействии К-35 с альбумином, находящимся в плазме, важную роль играет и степень «нагруженности» белка другими лигандами. Последний факт может быть использован при разработке методов оценки эффективности терапии с использованием ТЭ.

Принимая во внимание, что флуоресценция зонда К-35 в растворе более чем на порядок ниже, чем в присутствии белка, его можно пренебречь и считать, что флуоресцируют только те молекулы зонда, которые связаны с молекулами альбумина. В этом случае параметры связывания флуоресцентного зонда с белком могут быть определены из данных прямого титрования [6]. Анализ влияния ТЭ на связывание К-35 с САЧ показал (табл. 2), что влияние исследованных ТЭ на параметры связывания зонда с изолированным и находящимся в составе сыворотки крови альбумином характеризуется изменением константы (K_c) и числа мест связывания (N). Наблюдаемые отличия в значениях параметров связывания, по-видимому, обусловлены тканевой специфичностью исследуемых ТЭ.

Таблица 2. Влияние ТЭ на параметры связывания зонда К-35 с находящимся в сыворотке крови и изолированным (2,5 мкмоль/л) САЧ

Образец	$K_c, \times 10^5 \text{ M}^{-1}$	N
Сыворотка крови	4,9±0,1	2,10±0,13
Сыворотка+ТЭ поджелудочной железы	1,8±0,2	1,1±0,1
Сыворотка+ТЭ печени	2,2±0,3	1,70±0,15
Сыворотка+ТЭ селезенки	4,4±0,2	2,1±0,2
САЧ	4,8±0,3	1,79±0,15
САЧ+ТЭ поджелудочной железы	1,1±0,2	1,5±0,2
САЧ+ТЭ печени	1,02±0,50	1,07±0,09
САЧ+ТЭ селезенки	3,54±0,30	2,14±0,10

Приведенные в табл. 2 данные, кроме дополнительного свидетельства в пользу связывания ТЭ с альбумином, также могут отражать изменение конформационного состояния САЧ под влиянием экстрактов. Хорошо известно, например, что чрезмерное насыщение САЧ низкомолекулярными лигандами может привести к конформационным изменениям белка по типу денатурации (или «разрыхления»). Так, изменение параметров связывания (снижение константы связывания и/или повышение удельного числа мест связывания) зонда К-35, сопровождающееся конформационными изменениями белковой молекулы, обнаружено при связывании с альбумином находящихся в плазме крови неэстерифицированных жирных кислот [6]. На эффективность же взаимодействия с молекулой альбумина природных олиго- и полипептидов, наличие которых предполагается в исследуемых ТЭ, по-видимому, могут

оказывать влияние такие факторы, как степень их гетерогенности, гидрофобности, а также особенности пространственной организации, обеспечивающие оптимальное стерическое соответствие при взаимодействии с белком.

Для природных олигопептидов характерно наличие в конформационном равновесии нескольких структур, позволяющих им обеспечивать полифункциональность физиологических свойств [8]. Благодаря низкоэнергетическим конформационным переходам, пептиды различным образом могут реагировать на изменение внешних условий (природу растворителя, профиль потенциальной поверхности рецепторов и т. п.). Чувствительность конформационного равновесия к свойствам окружающей среды обеспечивает быстрое его смещение в направлении актуальной для данного биологического акта структуры под влиянием специфических межмолекулярных взаимодействий. Возможно, такая конформационная гибкость полипептидных молекул, входящих в состав ТЭ, может играть определенную роль при их взаимодействии с сывороточным альбумином.

В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что ксеногенные ТЭ способны связываться как с изолированным, так и находящимся в составе сыворотки крови альбумином, изменяя его сорбционные свойства. При этом связывание ТЭ с САЧ происходит преимущественно в тех же центрах, в которых связывается зонд К-35, а эффективность связывания зависит как от свойств индивидуальных компонент экстрактов, так и от концентрации альбумина в среде инкубации. Обнаруженный эффект связывания ТЭ с сывороточным альбумином может рассматриваться как один из специфичных механизмов транспортировки биологически активных веществ к соответствующим тканям и органам. Полученные результаты, по-видимому, необходимо учитывать при разработке методов терапии, основанных на использовании сывороточного альбумина в качестве переносчика биологически активных компонент ТЭ. В связи с этим в дальнейших исследованиях представляется целесообразным выяснить, как отражается связывание компонент ТЭ на конформационной стабильности альбумина.

Выводы

1. Флуоресцентный зонд К-35 пригоден для исследования взаимодействия ксеногенных тканевых экстрактов (ТЭ) с сывороточным альбумином (САЧ).

2. С помощью зонда К-35 показано, что компоненты ТЭ криоконсервированных ксеногенных органов связываются с изолиро-

ванним і находящимся в составе сыворотки крови САЧ. При этом связывание ТЭ с САЧ происходит преимущественно в тех же центрах, в которых связывается зонд К-35.

3. На эффективность взаимодействия ТЭ с САЧ влияют как свойства компонент экстрактов, так и стехиометрия их комплексов с белком.

Литература

1. Ромоданова Э.А., Дюбка Т.С., Гальченко С.Е., Сандомирский В.П., Поврозин Е.А., Погожих Д.Н. Изучение влияния НИЛИ на взаимодействие альбумина с экстрактами различных тканей. Тез. докл. XXI Междунар. науч.-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии». Одесса, 2004: 110–111.
2. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова и Г.Е. Добрецова. М.: ИРИУС, 1994. 226 с.
3. Миллер Ю.И. Разработка флуоресцентных методов определения концентрации и связывающей способности альбумина: Автореф. дис. канд. ... биол. наук. М., 1990. 18 с.
4. Пат. 64381 А. Україна. Спосіб отримання екстрактів ксеногенних органів. С.Є. Гальченко, Н.Ю. Шкодовська, В.П. Сандомирський, В.І. Грищенко. ІПКіК НАН України. Опубл. 16.02.2004. Бюл. № 2.
5. Методы практической биохимии. Пер. с англ. Д. Уильямс, К. Уилсон. Под ред. С.Е. Северина и А.Д. Виноградова. М.: Мир, 1978. 268 с.
6. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова и Г.Е. Добрецова. Кн. 2. М.: ГЭОТАР, 1998. 440 с.
7. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высш. школа, 1990. 352 с.
8. Попов Е.М. Подход к решению проблемы структурно-функциональной организации природных пептидов. Молекулярная биология 1985; 19, 4: 1107–1138.
9. Сорокина Д.А., Залевская И.Н. Структурно-функциональные свойства белков. К.: Вища школа, 1990. 216 с.
10. Гаврилов В.В. Определение параметров связывания флуоресцентного зонда пирронового красного с сывороточным альбумином человека. Биофизика 2001; 46, 1: 39–42.
11. Гаврилов В.В. Характеристика чувствительности и специфичности флуоресцентных маркеров структурного состояния и связывающей способности белков. Биофизика 2000; 45, 3: 421–426.
12. Dyubko T.S., Okladnoy Yu.G. On the approaches to new fluorescent probes for properties and biomembranes structural changes research selection and classification. 8th Conf. on Methods and Applications of Fluorescence: Spectroscopy, Imaging and Probes (MAFS). Prague, Czech Republic, 2003: 208.
13. Okladnoy Yu.G., Dyubko T.S. Унификация подхода к оценке чувствительности и специфичности новых красителей – потенциальных флуоресцентных зондов для белков. Функцион. материалы 2005; 12, 3: 583–586.

СПЕКТРОФЛУОРИМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСТРАКТІВ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ФРАГМЕНТІВ ОРГАНІВ СВИНЕЙ. II. АНАЛІЗ ЗА ДОПОМОГОЮ ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО ЗОНДА К-35

С.Є. Гальченко, Т.С. Дюбка, В.П. Сандомирський, Є.А. Поврозін, Л.Д. Паценкер

В роботі з використанням альбумін-специфічного флуоресцентного зонда К-35 досліджено зв'язування компонентів екстрактів ксеногенних тканин (ТЕ) свиней з ізольованим сироватковим альбуміном людини (САЛ) і з тим, який знаходиться у складі плазми крові. Встановлено, що зв'язування ТЕ з САЛ відбувається переважно в тих же центрах, у яких зв'язується зонд К-35, а ефективність зв'язування залежить як від властивостей індивідуальних компонентів ТЕ, так і від концентрації САЛ в середовищі інкубації. Виявлений ефект може розглядатись як один із специфічних механізмів транспортування біологічно активних сполук до відповідних тканин і органів.

Ключові слова: екстракти ксеногенних тканин, альбумін, сироватка крові, флуоресцентний зонд К-35.

SPECTROFLUORIMETRICAL STUDY OF EXTRACTS OF PIG CRYOPRESERVED ORGAN FRAGMENTS. II. ANALYSIS USING FLUORESCENT K-35 PROBE

S.E. Galchenko, T.S. Dyubko, V.P. Sandomirsky, E.A. Povrozin, L.D. Patsenker

The binding of pig xenogenic tissues extracts (TE) components with blood human serum albumin (HSA) and isolated HSA was studied in the work using albumin-specific fluorescent K-35 probe. It was found that TE binding to HSA occurs mostly in the same centres where K-35 probe is bound, and the binding efficiency depends both on TE individual components properties and from HSA concentration in incubation medium. This phenomenon may be considered as one of specific mechanisms for biologically active substances transportation to correspondent tissues and organs.

Key words: xenogenic tissues extracts, albumin, blood serum, fluorescent probe K-35.

Поступила 18.11.05

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЛЛОГЕННЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛУЧЕВОМ ПОРАЖЕНИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.А. Сколжабский, В.Н. Лесовой, Е.М. Мамотюк

Харьковский государственный медицинский университет

Показано, что аллогенные гемопоэтические стволовые клетки (СК) плюрипотентного класса крыс в дозе, применяемой в эксперименте, существенно снижают тяжесть лучевого поражения, компенсируя уровень лейкоцитов, что может положительно повлиять на динамику лучевого иммунодефицита у мышей. Реакция «трансплантат против хозяина» четко выражена у необлученных мышей и ведет к частичной их гибели, тогда как у животных, преодолевших ранний иммуноконфликт, при данной дозе СК иммуноконфликтная ситуация в дальнейшем не отмечается. У облученных мышей с введением СК реакция «трансплантат против хозяина» отмечается в более поздний период (с 18 сут до 3 мес). Представлен альтернативный способ введения СК – внутривентриально, что позволяет оценить на облученных мышцах функциональные свойства данных клеток.

Ключевые слова: лучевой иммунодефицит, гистосовместимость, гемопоэтические стволовые клетки, селективное культивирование, внутривентриальное введение.

При аллогенных трансплантациях клеток, тканей и органов в организме реципиента развиваются особые иммунологические феномены, получившие название «реакция трансплантат против хозяина» и «реакция хозяин против трансплантата», что является одной из наиболее актуальных проблем современной трансплантационной медицины и иммунологии. Этот феномен обусловлен наличием у донора и реципиента разных аллельных вариантов генов, наиболее важными из которых являются гены главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex – МНС), так как Т-лимфоциты осуществляют свои цитотоксические эффекты в результате связывания с антигенами МНС [1–8]. Моделирование иммунодефицита на предварительно облученных в летальной дозе лабораторных животных исключает раннюю реакцию «трансплантат против хозяина» и дает возможность проанализировать действие аллогенных гемопоэтических стволовых клеток плюрипотентного класса в коррекции лучевого иммунодефицита. В связи с этим целью настоящего исследования является определение особенностей использования аллогенных селективно культивируемых стволовых костномозговых клеток плюрипотентного класса для коррекции лучевого иммунодефицита у животных.

Материал и методы. Опыты проводились с клетками костного мозга белых крыс линии Wistar-Kyoto. Суспензию клеток костного мозга выделяли из бедренных костей трех половозрелых самцов массой 400–450 г сразу после декапитации. Перед декапитацией крыс наркотизировали пентобарбиталом на-

трия (40 мг/кг) интраперитонеально. В стерильных условиях удаляли эпифизы бедренных костей, а диафизы промывали средой культивирования (МЕМ, 20 % сыворотки крови эмбрионов коров). Полученный смыв высевали на пластиковые чашки Петри (Sarstedt, Германия). Клетки культивировали в монослое на агар-агаровом матриксе при $(37,0 \pm 0,2)^\circ\text{C}$ в течение шести недель после трансплантации. В дальнейшем с использованием селективных культуральных сред (в основе стандартная питательная среда для культивирования клеток МЕМ, модифицированная по оригинальной рецептуре) каждые три–четыре дня проводили частичное обновление питательного раствора (не более 30 %), что обеспечивало постепенное преобладание в монослое гемопоэтических стволовых клеток плюрипотентного класса. Перед введением проводилась отмывка гемопоэтических стволовых клеток плюрипотентного класса от питательной среды и белкового матрикса с помощью раствора Рингера-Локка (Solutio Natrii chloridi composita – многокомпонентный раствор для инъекций, содержащий в 1 л: натрия хлорида – 0,9 г, натрия гидрокарбоната – 0,2 г, кальция хлорида – 0,2 г, калия хлорида – 0,2 г, глюкозы – 1 г).

Суспензия культивированных клеток костного мозга крыс, содержащая $(7,5 \pm 0,11)$ млн стволовых клеток в 1 мл, использовалась для внутривентриального введения мышам-самцам линии BALB/c с массой 18–21 г по 0,2 мл суспензии [(1,49 ± 0,13) млн клеток в растворе Рингера-Локка] на особь. Животные были подвергнуты стандартному

X-облучению тотально, однократно по шесть мышей одновременно в кассете из полиметакрилата с индивидуальными ячейками при следующих условиях: рентгенологический аппарат РУМ-17, напряжение – 180 кВ, ток – 12 мА, фокусное расстояние – 40 см, фильтры – 0,5 Cu + 1,0 Al, доза – 5,8 Гр, мощность дозы – 0,31 Гр/мин.

Все мыши были разделены на четыре группы (по 10 в каждой) в двух сериях:

контрольная (биологический контроль) без облучения и введения СК – БК;

1-я – облученные в дозе 5,8 Гр, с введением надосадочной культуральной жидкости – О;

2-я – без облучения с введенной суспензией стволовых клеток [(1,49±0,13) млн клеток в растворе Рингера–Локка] – СК;

3-я – облученные в дозе 5,8 Гр с внутрибрюшинным введением через 24 ч 0,2 мл суспензии стволовых клеток [(1,49±0,13) млн клеток в растворе Рингера–Локка] – О + СК.

У мышей первой серии (40 особей) в эксперименте на протяжении 30 суток после воздействия X-облучения исследовали общее состояние (взъерошенность, подвижность, проявления острой лучевой болезни, показатели смертности, состояние слизистых, состояние шерстного покрова). В конце эксперимента (31–33-е сутки) животных забивали под эфирным наркозом с сохранением правил эвтаназии и проводили гематологические исследования периферической крови.

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием критериев Стьюдента и точного метода Фишера (тмф).

Результаты. Динамика выживания мышей в разных группах (каждая группа изначально состояла из 10 мышей) была следующей.

Животные 1-й группы (облучение и введение бесклеточной культуральной жидкости) на следующий день после облучения были активными, подвижными. У трех мышей из 10 отмечалась легкая взъерошенность. На вторые сутки эти мыши (30 %) погибли, а у остальных отмечалась небольшая взъерошенность. К третьим суткам погибли еще три мыши, а на шестые – остальные. Таким образом, летальная доза при одном облучении составила ЛД 100/6 при средней продолжительности жизни погибших животных 3,7 суток.

Все мыши 2-й группы (введение селективной культуры костномозговых клеток крыс) в течение первых суток были взъерошены, вялы, малоподвижны, но принимали пищу и воду. На седьмые сутки три мыши (30 %) погибли, остальные начиная с вось-

мых суток стали более подвижны, активны, а с девятых суток на протяжении всего срока наблюдений (3 месяца) ничем не отличались от мышей группы биологического контроля. Летальная доза для мышей 2-й группы составила ЛД 30/30.

У мышей 3-й группы (облучение и инъекция СК) начиная с третьих суток отмечалась легкая взъерошенность с сохранением активности и подвижности. Животные принимали пищу и воду. Такое состояние длилось до восьмидесяти суток, после чего на девятые–десятые сутки животные не отличались от тех, что находились в норме. Начиная с 11-х суток у мышей появились признаки выпадения шерсти на спине и вокруг глаз, которые усилились к 13–18-м суткам. К 22-м суткам разрежение шерсти уменьшилось, а у части животных исчезло полностью. Процесс разрежения шерсти полностью прекратился у всех животных через 1–2 месяца. На 18-е сутки у мышей 3-й группы выявлены признаки поражения глаз, ранее в подобных экспериментах у облученных животных не наблюдавшиеся. Слизистая глаза воспалилась, возникший отек уменьшил разрез глаз, в которых появилась мутно-белая пленка, глаза увеличились. Эти явления нарастали к первому месяцу наблюдений, постепенно стихая ко второму. На третий месяц у части животных сохраняется нерезко выраженная симптоматика поражения глаз. Имеется некоторая отечность под глазами, вследствие которой веки сохраняют непостоянную сомкнутость. Смертность в этой группе не отмечалась (ЛД 0/3 мес), что достоверно ($p_{\text{тмф}} < 0,001$) отличается от аналогичного показателя для 1-й группы (облученные) и недостоверно для 2-й группы.

Во второй серии исследований в аналогичных группах на следующий и восьмой день после введения СК у 24 облученных и необлученных мышей в остром опыте с соблюдением правил эвтаназии (эфирный наркоз) определяли содержание лейкоцитов в крови. Результаты определения представлены в таблице.

Как следует из данных таблицы, воздействие на мышей X-излучения в дозе 5,8 Гр вызывает у них резкую и достоверную лейкопению, что, несомненно, должно привести к развитию иммунодефицита, способствующего быстрой гибели животных. Введение аллогенных стволовых клеток необлученным мышам приводит к достоверному (в 1,6 раза) подъему содержания лейкоцитов, что свидетельствует о возникновении иммунной реакции на «чужеродные» клетки. Эта реакция сопровождается гибелью части животных и длится не менее 8 суток с посте-

Число лейкоцитов в крови мышей в опытах с введением стволовых клеток и X-облучением, $1 \cdot 10^9$ /л

Время	Группа	Критерии			
		n	X±Sx	X±Sx, %	p
Через 24 часа	БК	5	9,00±0,43	100,0±5,0	–
	1-я	5	0,95±0,05	10,6±0,6	<0,05
	2-я	5	14,6±1,2	162,2±13,3	<0,05
	3-я	5	3,2±0,2	35,6±2,2	<0,05
На 8-й день	БК	5	9,00±0,45	100,0±0,5	<0,05
	1-я	–	–	–	–
	2-я	4	12,5±1,1	138,9±12,2	<0,05
	3-я	5	9,10±0,93	101,1±10,3	>0,05

пенным угасанием и в дальнейшем без видимых последствий на протяжении срока наблюдения (3 месяца).

У животных с введенными после облучения селективно культивированными стволовыми клетками плюрипотентного класса в дозе (1,49±0,13) млн клеток в 0,2 мл на одно введение при полном отсутствии смертности через 24 часа хотя и наблюдается достоверно пониженное содержание лейкоцитов [(35,6±2,2) %], но оно значительно выше, чем при одном облучении [(10,6±0,6) %], $p < 0,05$. К восьмым суткам количество лейкоцитов не отличается от такового в контрольной группе [(101,1±10,3) %].

Первичная реакция на введение «чужеродных» клеток выражается у необлученных мышей в изменении их состояния (взъерошенность, вялость), выраженном лейкоцитозе и частичной гибели. У выживших животных эта реакция после восьми суток внешне не проявляется, и животные живут не менее трех месяцев. Введение облученным мышам культуры селективно выращенных клеток костного мозга крыс предотвращает их гибель, задерживает раннюю лейкопению от облучения и лейкоцитоз от введения стволовых клеток, нормализуя содержание лейкоцитов к восьмым суткам. Однако в более позднем периоде (начиная с 11-х суток) у мышей 3-й группы отмечаются признаки развития возможного вторичного иммуноконфликта (выпадение шерсти, воспаление слизистых глаз и их поражение), который постепенно угасает к третьему месяцу наблюдений.

Все эти факты свидетельствуют о жизнеспособности селективно культивированных путем внутрибрюшинного введения стволовых клеток и об их способности защищать

облученный организм, спасая в раннем периоде иммунокомпетентные клетки реципиента от радиационной гибели или замещая их. В необлученном организме аллогенные клетки в используемой дозе вызывают относительно недолгую (до 7 суток) иммунную реакцию без дальнейших видимых последствий. У облученных мышей ранняя реакция на «чужеродные» клетки невыразительна, однако она проявляется в более поздний период, что также подтверждает жизнеспособность и функциональную активность получаемых с помощью селективного культивирования стволовых клеток плюрипотентного класса из костного мозга крыс.

Выводы

1. Аллогенные гемопоэтические стволовые клетки плюрипотентного класса крыс в дозе, применяемой в эксперименте, существенно снижают тяжесть лучевого поражения, компенсируя уровень лейкоцитов, что может положительно повлиять на динамику лучевого иммунодефицита.

2. Реакция «трансплантат против хозяина» четко выражена у необлученных мышей и ведет к частичной их гибели. У животных, преодолевших ранний иммуноконфликт, при данной дозе аллогенных гемопоэтических стволовых клеток плюрипотентного класса иммуноконфликтная ситуация позднее клинически не проявляется.

3. У облученных мышей с введением стволовых клеток реакция «трансплантат против хозяина» отмечается в более поздний период (с 18-х сут до 3 мес).

4. Использование внутрибрюшинного введения гемопоэтических стволовых клеток плюрипотентного класса позволяет оценить на облученных мышках функциональные свойства данных клеток.

Литература

1. *Auchincloss H.J., Sultan H.* Antigen processing and presentation in transplantation. *Curr. Opin. Immunol.* 1996; 8: 681–687.
2. *Shoskes D.A., Wood K.J.* Indirect presentation of MHC antigens in transplantation. *Immunol. Today* 1994; 15: 32–38.
3. *Dausset J.* The major histocompatibility complex in man. *Science* 1981 Sep.; 25, 213 (4515): 1469–74.
4. *Benacerraf B.* Role of MHC gene products in immune regulation. *Science* 1981 Jun.; 12, 212 (4500): 1229–38.
5. *Ploegh H.L., Orr H.T., Strominger J.L.* Major histocompatibility antigens: the human (HLA-A, -B, -C) and murine (H-2K, H-2D) class I molecules. *Cell* 1981 May; 24 (2): 287–299.
6. *Strominger J.L., Cresswell P., Grey H.* The immunoglobulin-like structure of human histocompatibility antigens. *Transplant Rev.* 1974; 21: 126–143.
7. *Шумаков В.И., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е.* Костный мозг как источник получения мезенхимальных клеток для восстановительной терапии поврежденных органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2002; 4: 46–53.
8. *Grinnemo K.H., Mansson A., Dellgren G. et al.* Xenoreactivity and engraftment of human mesenchymal stem cells transplanted into infarcted rat myocardium. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127: 1293–1300.

ВИКОРИСТАННЯ АЛОГЕННИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПРИ ПРОМЕНЕВІЙ ПОРАЗЦІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ
А.А. Сколожабський, В.М. Лісовий, Є.М. Мамотюк

Алогенні гемопоетичні стовбурові клітини (СК) плюрипотентного класу в дозі, застосовуваній в експерименті, істотно знижують важкість променевої поразки, компенсуючи рівень лейкоцитів, що може позитивно вплинути на динаміку променевого імунодефіциту в мишей. Реакція «трансплантат проти хазяїна» чітко виражена в неопромінених мишей і веде до часткової їхньої загибелі; у тварин, що переборолі ранній імуноконфлікт, при даній дозі СК імуноконфліктна ситуація надалі не відзначається. В опромінених мишей з введенням СК реакція «трансплантат проти хазяїна» відзначається в більш пізній період (з 18-ї доби до 3 міс). Представлено альтернативний спосіб введення СК – внутрішньочеревинне введення, що дозволяє оцінити на опромінених мишах функціональні властивості даних клітин.

Ключові слова: променевої імунодефіцит, гістосумісність, селективне культивування, гемопоетичні стовбурові клітини, внутрішньочеревинне введення.

USE OF ALLOGENIC STEM CELLS IN RADIATION DAMAGE EXPERIMENT*А.А. Skolozhabskiy, V.N. Lesovoy, Ye.M. Mamotiuk*

In the dose used in the experiment, allogenic hemopoietic stem cells of rats of the pluripotent class were found to noticeably decrease the heaviness of radiation damage, by compensating for the level of leucocytes, which may have a positive effect on the dynamics of radiation immunodeficiency in mice. The «graft-versus-host» (GVH) response is clearly defined in non-irradiated mice and partly causes their death, while for the animals which have overcome an early immunodeficiency, with the given dose of stem cells, the immunodeficiency situation is not observed later. The GVH response is observed in the mice subjected to radiation later (from 18 days to 3 months). An alternative method of injection of stem cells – intraperitoneal introduction – is presented, which makes it possible to estimate functional properties of stem cells using the irradiated mice.

Key words: radiation immunodeficiency, histocompatibility, selective cultivation, hemopoietic stem cells, intraperitoneal introduction.

Поступила 15.06.06

ДЕЙСТВИЕ ОКСИЭТИЛИРОВАННОГО КСИЛИТА МАРКИ Л-655 НА РЕЦЕПТОРНЫЙ АППАРАТ И СИСТЕМУ МЕДИАТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА

*О.В. Зайцева, В.И. Жуков, Н.А. Ващук, Ю.К. Резуненко,
В.А. Телегин, С.В. Павличева*

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено влияние оксиэтилированного ксилита марки Л-655 на организм белых крыс на уровне показателей рецепторного связывания и циклазного медиаторного каскада. Установлено, что ксенобиотик приводит к глубоким структурно-функциональным нарушениям состояния рецепторного аппарата, активности мембраноструктурированных ферментов и содержания внутриклеточных медиаторов.

Ключевые слова: ксенобиотик, внутриклеточный метаболизм, рецепторное связывание, циклазный медиаторный каскад.

Изучение рецепторного аппарата клеточных структур играет важную роль в понимании механизмов обеспечения гомеостаза, патогенеза различных заболеваний и интоксикаций, оценке гормональной регуляции функций организма [1–3]. Одним из приоритетных направлений в современной токсикологии является исследование воздействия токсических химических агентов на системы рецептор – медиатор и медиаторной регуляции внутриклеточного метаболизма. Известно, что структурно-функциональное состояние рецепторного аппарата клетки во многом определяется активностью мембраноструктурированного фермента аденилатциклазы (АЦ). Важная роль в процессах внутриклеточного обмена принадлежит и фосфодиэстеразе (ФДЭ), которая является фактором регуляции уровня ведущих клеточных медиаторов – циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Повышение уровня цАМФ – наиболее ранний признак стрессовой ситуации в клетке. Поэтому чрезмерная активация системы циклических нуклеотидов нередко ведет к развитию патологических реакций [4, 5].

Целью данной работы явилось изучение влияния оксиэтилированного ксилита марки Л-655-2-100 как токсического химического фактора на рецепторный аппарат и систему медиаторной регуляции внутриклеточного метаболизма в условиях подострого токсикологического эксперимента.

Материал и методы. Программа исследований предусматривала проведение подострого опыта в течение 1,5 мес на 50 крысах-самцах популяции Вистар с начальной массой тела 0,18–0,21 кг. В ходе эксперимента животных опытной группы (n=25) подвергали пероральному воздействию оксиэтилированным

ксилитом марки Л-655-2-100 в дозах 1/10; 1/100; 1/1000 ДЛ₅₀ (ДЛ₅₀=32,9 г/кг массы животного). Данный ксенобиотик относится к простым полиэфиром, малотоксичен, не обладает кумулятивными свойствами, широко применяется в различных отраслях народного хозяйства для получения полимерных материалов, эпоксидных смол, лаков, эмалей, что не исключает его вредного влияния на нейромедиаторные процессы [2, 5]. По окончании эксперимента животных забивали декапитацией под легким эфирным наркозом, после чего изучали параметры рецепторного связывания (серотониновых, дофаминовых, адреналиновых, глюкокортикоидных рецепторов) и циклазный медиаторный каскад (АЦ – цАМФ, гуанилатциклаза (ГЦ) – цГМФ, ФДЭ, поглощение ионов ⁴⁵Са²⁺).

Контрольную группу составили 25 крыс.

Активность аденилат- и гуанилатциклазной систем определяли в суспензиях гепатоцитов печени и синапсом клеток головного мозга (кора, ствол, мозжечок). Состояние циклазного каскада оценивали по уровню цАМФ, цГМФ, активности АЦ, ГЦ, ФДЭ и интенсивности поглощения ионов ⁴⁵Са²⁺ мембранными фракциями радиоизотопным методом с использованием набора реактивов с прилагаемыми стандартными методиками Ria Kit (Великобритания, США, Чехословакия) [6, 7]. Параметры рецепторного связывания меченых агонистов и антагонистов изучали методом радиолигандного связывания [8, 9]. Исследованию подлежало сродство лигандов к рецепторам и количество мест связывания α_1 -, α_2 -, β -адреналиновых; C₁-, C₂-серотониновых; D₂-дофаминовых рецепторов; количество глюкокортикоидных рецепторов. Полученные результаты анализировали в координатах Скэтчарда. Кинетические характери-

стики выражали в величинах равновесных констант диссоциации (K_d) и количества мест связывания (V_{max}) [8, 7]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты считали достоверными при уровне $p < 0,05$. Экспериментальные исследования на животных выполняли в соответствии с национальными «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Украина, 2001).

Результаты и их обсуждение. Анализ параметров рецепторного связывания свидетельствует о повышении равновесной константы диссоциации и снижении количества мест рецепторного связывания α_1 -, α_2 -адренорецепторов в исследуемых структурах головного мозга и печени, что указывает на уменьшение сродства лигандов к α_1 -, α_2 -адренорецепторам под воздействием исследуемого ксенобиотика (табл. 1). Так, при дозе ксе-

Таблица 1. Влияние Л-655-2-100 в дозе 1/100 ДЛ₅₀ на параметры рецепторного связывания крыс опытной и контрольной групп ($M \pm m$)

Тип рецепторов	Показатели	Органы животных			
		кора	ствол	мозжечок	печень
<i>Контрольная группа (n=25)</i>					
α_1 -адренорецепторы	КД	4,73±0,12	3,56±0,20	3,24±0,15	2,38±0,14
	V_{max}	35,24±1,30	28,73±1,15	22,35±1,26	19,87±1,30
α_2 -адренорецепторы	КД	6,90±0,30	7,54±0,27	2,23±0,44	12,74±0,56
	V_{max}	3,20±0,14	3,65±0,34	3,57±0,25	4,10±0,28
β -адренорецепторы	КД	0,26±0,015	0,17±0,04	0,28±0,07	0,46±0,05
	V_{max}	21,36±1,30	18,42±1,22	29,46±1,65	38,27±1,30
D ₂ -дофаминовые	КД	0,58±0,04	0,40±0,02	0,35±0,015	0,43±0,02
	V_{max}	86,25±2,37	74,83±1,95	67,24±1,86	58,64±1,37
С ₁ -серотониновые	КД	1,43±0,08	1,66±0,07	1,35±0,05	1,24±0,015
	V_{max}	280,21±7,20	230,40±6,90	227,34±5,80	205,20±6,50
С ₂ -серотониновые	КД	0,23±0,02	0,46±0,07	0,58±0,03	0,68±0,05
	V_{max}	29,74±0,58	27,32±0,87	22,46±0,70	18,35±0,62
Глюкокортикоидные 2-го типа		570,33±28,60	786,35±20,42	495,70±16,50	480,20±13,60
<i>Опытная группа (n=25)</i>					
α_1 -адренорецепторы	КД	17,20±0,84	15,36±0,97	12,42±0,65	13,56±0,82
	V_{max}	1,52±0,18	1,64±0,21	1,47±0,18	1,43±0,15
α_2 -адренорецепторы	КД	18,40±1,25	16,45±1,80	19,40±1,34	21,30±1,66
	V_{max}	2,10±0,14	2,20±0,15	2,36±0,22	2,75±0,18
β -адренорецепторы	КД	1,23±0,06	0,97±0,10	1,65±0,03	1,95±0,06
	V_{max}	7,28±0,32	6,53±0,27	9,26±0,48	12,32±0,75
D ₂ -дофаминовые	КД	22,3±0,56	19,72±0,89	17,50±0,94	15,28±0,62
	V_{max}	7,16±0,33	6,80±0,28	5,65±0,30	3,40±0,26
С ₁ -серотониновые	КД	0,86±0,16	0,75±0,08	0,78±0,05	0,34±0,012
	V_{max}	345,30±6,90	275,60±6,28	286,30±7,20	320,70±8,35
С ₂ -серотониновые	КД	0,11±0,013	0,21±0,018	0,32±0,02	0,43±0,016
	V_{max}	56,30±1,28	47,26±2,35	38,40±1,65	31,26±1,83
Глюкокортикоидные 2-го типа		1608,72±35,60	2875,62±43,80	624,32±38,50	1342,58±42,60

Примечания: 1. КД в нмоль, V_{max} в фмоль·мг белка.
2. $p < 0,05$; по сравнению с контролем.

нобиотика 1/100 ДЛ₅₀ в опытной группе животных по сравнению с интактной для α_2 -адренорецепторов величина K_d возростала в коре головного мозга в 3,63 раза, в стволе в 4,31 раза, в мозжечке в 3,83 раза, в печени в 5,69 раза; V_{max} уменьшалось в коре в 23,18 раза, в стволе в 17,52 раза, в мозжечке в 15,20 раза и в печени в 13,89 раза. Тенденция в изменениях параметров рецепторного связывания α_2 - и β -адренорецепторов была аналогичной (табл. 1). Как следует из приведенных в табл. 1 данных, оксиэтилированный ксилит Л-655-2-100 в дозе 1/100 ДЛ₅₀ нарушал также параметры связывания дофаминовых рецепторов.

Определение параметров рецепторного связывания серотониновых рецепторов показало существенные различия влияния Л-655-2-100 на элементы серотонинэргической медиаторной системы. Наблюдалось снижение равновесной константы диссоциа-

ции, повышение сродства лигандов ³H-серотонина и ³H-спиперона соответственно к C_1 - и C_2 -рецепторам и увеличение количества мест связывания рецепторами радиолгандов. Установленные изменения параметров рецепторного связывания лигандов были характерными для C_1 - и C_2 -рецепторов во всех изучаемых структурах (табл. 1).

Анализ содержания глюкокортикоидных рецепторов 2-го типа обнаружил значительное повышение их концентрации в опытной группе в коре головного мозга, стволе мозга, мозжечке и печени по сравнению с контролем соответственно в 2,82; 3,66; 1,26 и 2,79 раза (табл. 1).

Показатели состояния внутриклеточного медиаторного циклазного каскада в подостром опыте у крыс под воздействием оксиэтилированного ксилита Л-655-2-100 в дозе 1/100 ДЛ₅₀ приведены в табл. 2. Обнаруженные изменения каталитической актив-

Таблица 2. Влияние Л-655-2-100 в дозе 1/100 ДЛ₅₀ на состояние внутриклеточного медиаторного циклазного каскада у крыс опытной и контрольной групп ($M \pm t$)

Показатель, орган	Контрольная группа (n=25)	Опытная группа (n=25)
Аденилатциклаза, ствол мозга, пмоль цАМФ/(мг белка × мин)	10,60±0,68	0,57±0,02
+ изопротеринол	1,14±0,07	0,360±0,025
+ NaF	1,83±0,09	0,73±0,04
Аденилатциклаза, печень, пмоль цАМФ/(мг белка·мин)	2,35±0,18	0,26±0,03
+ изопротеринол	2,90±0,12	0,320±0,022
+ NaF	3,17±0,15	0,43±0,02
Поглощение ⁴⁵ Ca ²⁺ мембранами синапсом головного мозга, имп./ (мин·мг белка)		
базальное	12304,62±48,74	6042,35±36,84
K ⁺ -стимулируемое	18963,76±78,25	10427,32±57,23
Поглощение ⁴⁵ Ca ²⁺ мембранами микросом эндоплазматического ретикулума гепатоцитов, имп./ (мин·мг белка)		
базальное	7265,28±46,34	5234,43±38,26
K ⁺ -стимулируемое	9348,77±39,44	6985,37±43,95
Аденилатциклаза, кора головного мозга, пмоль цАМФ/ (мг белка·мин)	108,25±6,37	62,44±2,78
цАМФ, фмоль/мг ткани, кора головного мозга	452,68±14,56	243,57±8,46
Гуанилатциклаза, пмоль цГМФ/(мг белка·мин), кора головного мозга	0,86±0,04	1,79±0,13
цГМФ, фмоль/мг ткани, кора головного мозга	46,28±1,18	75,12±2,64
Фосфодиэстераза, фмоль/(мг белка·мин), кора головного мозга	3,74±0,26	19,25±0,58
цАМФ, пмоль/мл, плазма крови	68,34±2,45	116,53±6,70
цГМФ, пмоль/мл, плазма крови	7,96±0,52	4,66±0,37

Примечание. $p < 0,05$.

ности аденилатциклазной системы соответствовали кинетике α_1 -, α_2 -, β -адренорецепторов, что является отражением сопряженности работы этих систем.

Исследования показали, что ксенобиотик снижал активность аденилатциклазы в головном мозге и печени, причем в первом – в 18,6 раза, во втором – в 9,04 раза.

Л-655-2-100 в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ ингибировал поглощение $^{45}\text{Ca}^{2+}$ мембранными фракциями микросом эндоплазматической сети гепатоцитов и синапсом головного мозга. Во всех случаях наблюдалось снижение поглощения кальция базального и K^+ -стимулированного по сравнению с контрольной группой животных как в печени, так и в головном мозге (табл. 2). Исследования показали, что Л-655-2-100 в условиях подострого воздействия изменял в коре головного мозга активность ФДЭ, АЦ, ГЦ и содержание цАМФ и цГМФ. Следует отметить, что ксенобиотик ингибировал активность АЦ в 1,74 раза и продукцию цАМФ в

1,86 раза на фоне повышения активности ФДЭ, ГЦ и содержания цГМФ соответственно в 5,15; 3,89 и 1,62 раза.

В плазме крови наблюдалась обратная по отношению к коре головного мозга картина содержания цАМФ и цГМФ, регистрировалось повышение уровня цАМФ в 1,70 раза и снижение цГМФ в 1,71 раза.

Доза 1/1000 ДЛ₅₀ Л-655-2-100 не влияла на рецепторный аппарат и внутриклеточную медиаторную систему экспериментальных животных.

Таким образом, в результате выполненного исследования установлено, что оксиэтилированный ксилит Л-655-2-100 в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ приводит к глубоким структурно-функциональным нарушениям состояния рецепторного аппарата, активности мембраноструктурированных ферментов и содержания внутриклеточных медиаторов в структурах головного мозга и печени, что лежит в основе развития дистрофических и деструктивных процессов в клетках.

Литература

1. Кац М.М., Лаврецька Э.Ф. Рецепторы биогенных аминов мозга: структура, механизмы функционирования и взаимодействия с физиологически активными веществами. Итоги науки и техники. М.: ВИНТИ. Биоорган. химия 1986; 8. 226 с.
2. Жуков В.И., Попова Л.Д., Зайцева О.В. и др. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов. Харьков: Торнадо, 2000. 438 с.
3. Григоров С.Н., Григорова И.А., Зайцева О.В. Влияние фторида натрия на состояние дофаминовых, серотониновых, адреналовых и глюкокортикоидных рецепторов в условиях формирования модельного пародонтоза: Матер. XII Междунар. науч.-техн. конф. «Экология и здоровье человека». Бердянск, 2004; 2: 236–240.
4. Григорова И.А., Григоров Б.И., Погорелов В.Н. и др. Этиология и патогенетические механизмы модельного атерогенеза. Харьков: РИП «Оригинал», 1997. 254 с.
5. Жуков В.И., Мясоедов В.В., Козин Ю.И. и др. Детергенты – модуляторы радиомиметических эффектов. Белгород: Белвитамин, 2000. 374 с.
6. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ. М.: Медицина, 1987. 400 с.
7. Шаляпина В.Г. Физиология гормональной рецепции. Л.: Наука, 1986. 230 с.
8. Розен В.Б., Смирнов А.Н. Рецепторы и стероидные гормоны. М.: МГУ, 1981. 310 с.
9. Seeman P. Nomenclature of central and peripheral dopaminergic sites and receptors. *Biochem. Pharmacol.* 1982; 31: 2563–68.

ВПЛИВ ОКСИЕТИЛЬОВАНОГО КСИЛИТУ МАРКИ Л-655 НА РЕЦЕПТОРНИЙ АПАРАТ І СИСТЕМУ МЕДІАТОРНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО МЕТАБОЛІЗМУ

О.В. Зайцева, В.І. Жуков, М.А. Ващук, Ю.К. Резуненко, В.О. Телегін, С.В. Павлічева

Вивчено вплив оксиетильованого ксиліту марки Л-655 на організм білих щурів на рівні показників рецепторного зв'язування і циклазного медіаторного каскаду. Виявлено, що ксенобіотик призводить до глибоких структурно-функціональних порушень стану рецепторного апарату, активності мембраноструктурованих ферментів і вмісту внутрішньоклітинних медіаторів.

Ключові слова: ксенобіотик, внутрішньоклітинний метаболізм, рецепторне зв'язування, циклазний медіаторний каскад.

EFFECT OF OXYETHYLIC XYLIT L-655 ON RECEPTOR APPARATUS AND SYSTEM OF TRANSMITTER REGULATION OF INTERCELLULAR METABOLISM

O.V. Zaytseva, V.I. Zhukov, N.A. Vaschuk, Yu.K. Rezunenko, V.A. Telegin, S.V. Pavlicheva

Effect of oxyethyl xylit L-655 on organism of white rats on level of parameters of receptor binding and cyclase transmitter cascade was investigated. It was established that xenobiotic leads to great structural and functional breaches of receptor apparatus state, membrane-structural enzymes activity, and content of intracellular transmitters.

Key words: xenobiotic, intracellular metabolism, receptor binding, cyclase transmitter cascade.

Поступила 28.04.06

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МЕМБРАН В ОЦЕНКЕ ГОМЕОСТАЗА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ КСЕНОБИОТИКОВ

Н.Г. Щербань

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено влияние химических веществ на структурно-функциональное состояние мембран белых крыс в условиях подострого эксперимента. Установлено повышение спонтанной и индуцированной биохемилюминесценции сыворотки крови, накопление в организме свободных радикалов, гидроперекисей, активных форм кислорода и др. Показано, что при субхроническом воздействии ксенобиотиков в организме накапливаются молекулы, находящиеся в триплетном возбужденном состоянии. Сделан вывод о возможности использования результатов изучения структурно-функционального состояния мембран в качестве показателей в мониторинговой оценке гомеостаза организма.

Ключевые слова: ксенобиотики, клеточные мембраны, гомеостаз организма.

Изучение структурно-функционального состояния мембран клеток под воздействием антропогенных вредных факторов является прогностической основой в донологической оценке предпатологических состояний. Особую актуальность эти исследования приобретают в токсиколого-гигиенических работах при обосновании механизмов биологического действия химических веществ, определении токсикодинамики, токсикокинетики, биотрансформации чужеродных соединений, установлении наиболее повреждаемых органов, систем и функций организма и разработке мероприятий по повышению неспецифической резистентности организма и укреплению здоровья населения [1–6].

Учитывая, что исследуемые в работе модифицированные этоксилаты алкилфенолов и эпоксидсодержащие полиоксипропиленполиолы обладают свойствами поверхностно-активных веществ, можно допустить вероятность первоочередного влияния их на липидные и белковые компоненты мембран клеток. В этой связи целью данного исследования являлось изучение структурно-функционального состояния мембран в условиях подострого воздействия на организм теплокровных животных модифицированных этоксилатов алкилфенолов и эпоксидсодержащих полиоксипропиленполиолов.

Материал и методы. Программа исследований предусматривала определение состояния мембранных фракций фосфолипидов, ионной проницаемости, вязкости, заряда, полярности мембран (эритроцитов, гепатоцитов, лимфоцитов и спленоцитов) [4], свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белков [3].

Эксперимент проведен на половозрелых крысах популяции Вистар, которым перорально ежедневно вводили вещества в дозах 1/10, 1/100, 1/1000 и 1/10 000 ДЛ₅₀. Продолжительность опыта составляла 1,5 мес. Наблюдение за функциональным состоянием животных вели с учетом методических рекомендаций [6]. Исследованию подвергали модифицированные этоксилаты алкилфенолов марок АФМ 9-10 (0,3), АФМ 9-10 (0,5), АФМ 9-19 (0,9), АФ 9-12 СН и эпоксидсодержащий полиоксипропиленполиол марки Л-303 с регламентированными физико-химическими свойствами. Эти вещества широко используются в различных отраслях народного хозяйства как флотореагенты, эмульгаторы, антикоррозийные препараты, моющие средства и компоненты для получения пластмасс, эмалей, лаков, эпоксидных смол и др. [3].

Результаты и их обсуждение. Результаты исследований свидетельствуют о повышении спонтанной (СХЛ) и индуцированной (ИХЛ) хемилюминесценции сыворотки крови, цельной крови и гомогенатов внутренних органов (печень, почки) подопытных животных. Наиболее существенные различия в интенсивности свечения сравниваемых групп и группы контроля (интактные) наблюдали в условиях оценки люминолзависимой биохемилюминесценции (БХЛ), табл. 1.

Анализ полученных данных свидетельствует, что субтоксическое воздействие этоксилатов алкилфенолов и полиоксипропиленполиола во всех дозах индуцирует свободнорадикальные процессы и ПОЛ, которые сопровождаются генерацией активных форм кислорода и накоплением в организме гидроперекисей, свободных радикалов, способ-

Таблица 1. Влияние этоксилатов алкилфенолов и Л-303 на интенсивность биофлуоресценции в подостром опыте (1/1000 ДЛ₅₀) (M±m)

Вид хемилюминесценции	Контроль	АФМ 9-10 (0,3)	АФ 9-12 СН	Л-303
<i>Сыворотка крови</i>				
СХЛ	124,5±7,3	265,8±12,4	230,8±8,5	254,3±17,6
H ₂ O ₂ -ИХЛ	130,4±15,6	1435,3±20,6	1580,6±32,4	1625,7±28,2
FeCl ₃ -ИХЛ	655,7±12,4	1210,4±16,7	1452,6±20,8	1580,3±31,4
Люминолзависимая: H ₂ O ₂ -ИХЛ	1785,6±28,2	3726,5±40,8	4205,3±50,6	4365,4±49,6
Люминолзависимая ИХЛ: FeCl ₃	1620,3±24,5	3654,7±53,2	3962,8±47,6	4150,3±48,4
<i>Гомогенаты печени</i>				
СХЛ	140,6±8,2	265,4±12,8	380,4±13,3	295,7±11,4
H ₂ O ₂ -ИХЛ	810,4±12,3	1562,3±17,4	1498,3±22,6	1503,2±16,5
FeCl ₃ -ИХЛ	795,6±15,4	1497,3±15,6	1480,2±19,8	1510,4±23,7
Люминолзависимая: H ₂ O ₂ -ИХЛ	1825,3±17,8	3920,5±23,8	3865,7±18,9	3910,4±23,2
Люминолзависимая ИХЛ: FeCl ₃	1750,8±21,6	3805,4±20,7	3825,2±30,3	3850,4±27,3
<i>Гомогенаты почек</i>				
СХЛ	150,3±7,2	288,9±12,5	310,5±17,8	305,2±20,4
H ₂ O ₂ -ИХЛ	860,7±11,5	1570,3±21,6	1580,2±26,3	1575,4±18,3
FeCl ₃ -ИХЛ	810,6±10,3	1470,2±17,3	1495,1±13,8	1506,3±20,7
Люминолзависимая: H ₂ O ₂ -ИХЛ	1870,8±22,3	4905,3±60,8	4545,7±56,2	4236,8±65,4
Люминолзависимая ИХЛ: FeCl ₃	1760,5±30,2	3986,7±53,4	4050,2±48,3	4140,3±57,6

Примечание. $p < 0,05$; по сравнению с контролем. Здесь и в табл. 2–6.

ных привести к ингибированию антиоксидантной системы и развитию патологических структурно-метаболических состояний.

Повышение уровней люминолзависимой хемилюминесценции, индуцированной H₂O₂ и FeCl₃, подтверждает цепной свободнорадикальный характер происхождения изменений в биологических системах, которые впоследствии активируют ПОЛ. Исследования показали, что в условиях интоксикации полиоксипропиленполиолом и этоксилатами алкилфенолов образуются супероксидный анион-радикал кислорода и гидроксильный радикал. Первый из них содержит два неспаренных электрона, которые возникают, как правило, в результате разрыва валентной связи. В отсутствие светового освещения концентрация неспаренных электронов в образце незначительна, а в условиях химической индукции или при освещении количество их существенно возрастает.

Повышение продукции супероксидного анион-радикала кислорода под влиянием испытываемых соединений свидетельствует о наличии высоких уровней возбужденных (триплетного) электронных состояний. Динамика энергетических уровней триплетного состояния в белках подтверждалась в наших исследованиях флуоресценцией сыворотки крови опытных и контрольных животных,

а многими авторами – методами электронно-парамагнитного резонанса [7]. Наличие высоких уровней триплетных возбужденных состояний, обусловленных неспаренными электронами, может свидетельствовать об изменении конформации белковых молекул, присутствующих в сыворотке крови, связанных с их окислительной модификацией, свободнорадикальными процессами и активацией ПОЛ, которые возникают под влиянием исследуемых ксенобиотиков.

При изучении флуоресценции сыворотки крови животных, подвергавшихся воздействию этоксилатов алкилфенолов и Л-303 в дозах 1/10, 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀, выявлены существенные различия в интенсивностях свечения при длинах волн возбуждения анализируемых объектов 297, 313, 334, 365, 404 и 434 нм. Особенно значимым было повышение уровня флуоресценции в длинно- (λ=434, 404 нм) и коротковолновой (λ=297, 313 нм) областях возбуждения (табл. 2).

При субхроническом воздействии на организм ксенобиотиков происходит увеличение накопления в биосистемах числа молекул, находящихся в триплетном возбужденном состоянии, то есть имеющих два неспаренных электрона. Эти молекулы имеют большую продолжительность жизни и лишь по истечении сравнительно большого отрез-

Таблиця 2. Інтенсивність фосфоресценції сыворотки крові крыс под воздействием етоксилатов алкилфенолов и Л-303 (1/100 ДЛ₅₀), (M±m) имп/с

Спектр возбуждения, нм	Контроль	АФМ 9-10 (0,3)	Л-303	АФ 9-12 СН
297	4250,3±69,8	4448,2±50,6	4490,3±61,3	4387,4±70,8
313	3254,3±28,5	3582,6±30,7	3860,4±41,6	3657,2±50,7
334	620,6±21,4	780,3±16,5	810,3±22,4	830,5±26,2
365	1895,4±40,3	2105,8±30,4	2010,7±33,1	2260,8±27,4
404	460,3±18,2	595,3±14,5	623,8±17,6	690,4±19,6
434	610,4±15,6	780,5±17,3	825,6±22,4	840,5±16,3

ка времени (10^{-4} – 10^{-2} с) излучают свет и переходят на низкий невозбужденный синглетный уровень [5, 7]. Появление в длинноволновой области возбуждения повышенного количества молекул в триплетном состоянии может, по всей видимости, свидетельствовать о разобщении окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, которое сопровождается увеличением рассеивания тепла в организме экспериментальных животных под воздействием етоксилатов алкилфенолов и Л-303.

Наличие высоких уровней триплетных возбужденных состояний, обусловленных присутствием неспаренных электронов, может свидетельствовать об изменении конформации белковых молекул [4, 7], присутствующих в сыворотке крови, что неизбежно связано с нарушением структурно-метаболических процессов и развитием тканевой гипоксии. Исследования показали активацию окислительных процессов, формирующих развитие дистрофических и деструктивных нарушений клеточных и внутриклеточных структурно-функциональных единиц.

Учитывая, что исследуемые группы веществ содержат гидрофильные группы и гидрофобные радикалы, можно предположить вероятность первоочередного влияния их на белковые и липидные структуры мембран. Поэтому определяли процентное содержание фракций фосфолипидов в эритроцитах, лейкоцитах, спленоцитах и гепатоцитах методом двумерной тонкослойной хроматографии. Для изучения фосфолипидного состава определяли фосфатидилхолин (ФХ), сфингомиелин (СМ), фосфатидилсерин (ФС), лизофосфатидилэтанолламин (ЛФЭА), лизофосфатидилхолин (ЛФХ), фосфатидилэтанолламин (ФЭА), фосфатидил-инозитол (ФИ), фосфатидную кислоту (ФК) и кардиолипин (КЛ). Результаты исследований показали, что модифицированные етоксилаты алкилфенолов и Л-303 существенно нарушали процентное содержание фракций фосфолипидов мембран гепатоцитов, эритроцитов, спленоцитов и лейкоцитов. Действие еток-

силатов алкилфенолов и Л-303 на фосфолипиды мембран было сходным для всех исследуемых структурно-функциональных единиц. Вещества снижали содержание ФЭА, СМ, ФИ и повышали в мембранах содержание ФХ, ЛФХ, ЛФЭА и КЛ (табл. 3).

Общим и характерным признаком этих изменений в структуре фосфолипидов мембран являлось появление их изоформ, что служило важным подтверждением структурных нарушений и образования высокотоксичных метаболитов обмена липидов. Вместе с тем следует отметить, что сложные смеси етоксилатов алкилфенолов и Л-303 не нарушали процентного содержания фосфатидилсерина в лейкоцитах, спленоцитах, гепатоцитах, тогда как в эритроцитах его содержание снижалось. Наиболее существенные изменения соотношения фракций фосфолипидов наблюдались в эритроцитах, что связано, по всей вероятности, с низким уровнем репаративных и синтетических процессов, происходящих в мембранах этих безъядерных клеток.

В ходе исследования установлено, что етоксилаты алкилфенолов и Л-303 к окончанию подострого опыта приводили к снижению текучести мембран, коэффициента эксимеризации пирена в плазматических мембранах клеток крови по сравнению с контролем. Этому процессу в большей мере были подвержены эритроцитарные мембраны, в которых значительные изменения установлены в липидном бислое и зоне белоклипидных контактов. В зависимости от дозы воздействия текучесть мембран снижалась до 50 % (табл. 4).

В лимфоцитах снижение текучести затрагивало преимущественно липидный бислой и было максимальным под воздействием дозы 1/10 ДЛ₅₀. Кроме того, следует отметить, что исследуемые соединения повышали погруженность белков в липидный бислой мембран эритроцитов и лимфоцитов, что также в большей степени касалось эритроцитарных мембран.

Установленные нарушения структурно-функционального состояния мембран мож-

Таблица 3. Влияние этоксилатов алкилфенолов и Л-303 в подостром опыте на процентное содержание фосфолипидов в мембранах клеток (1/100 ДЛ₅₀) (M±m)

Показатель	Эритроциты	Лейкоциты	Гепатоциты	Спленоциты
<i>Л-303</i>				
ФЭА	14,5±0,9	15,3±0,9	16,4±1,3	17,0±1,9
ФЛ	58,6±1,7	61,4±2,7	60,2±2,3	60,3±2,6
СМ	10,3±0,8	12,6±0,7	12,1±1,2	13,4±0,9
ФС	7,2±0,6	8,90±0,65	9,2±0,7	8,2±0,65
ЛФЭА	3,1±0,4	4,3±0,3	4,0±0,3	3,8±0,6
ЛФХ	4,4±0,7	4,5±0,2	4,8±0,6	3,5±0,4
ФЛ	3,9±0,8	4,1±0,4	3,7±0,3	5,1±0,4
КЛ	0,75±0,04	0,85±0,09	0,80±0,07	0,90±0,08
<i>АФМ 9-10 (0,3)</i>				
ФЭА	14,2±1,5	14,8±1,2	15,4±1,6	17,9±1,7
ФЛ	58,3±2,6	62,3±2,7	61,7±2,4	59,4±2,8
СМ	10,2±1,3	11,5±1,3	11,3±1,7	13,3±0,7
ФС	7,4±0,5	8,9±0,7	8,8±0,7	9,5±0,9
ЛФЭА	3,6±0,8	4,5±0,4	4,1±0,4	5,0±0,6
ЛФХ	4,2±0,5	4,3±0,4	4,9±0,7	3,3±0,3
ФЛ	3,9±0,7	4,1±0,3	3,7±0,3	2,8±0,4
КЛ	0,80±0,05	0,80±0,06	0,75±0,09	0,70±0,08
<i>Контроль</i>				
ФЭА	20,4±1,8	24,5±1,8	23,3±2,1	21,3±1,6
ФЛ	41,3±1,5	38,9±1,5	39,9±1,5	40,3±2,4
СМ	14,7±1,3	17,3±0,6	16,0±0,9	15,2±0,8
ФС	11,5±0,7	9,1±1,3	9,0±1,0	9,2±1,0
ЛФЭА	1,2±0,4	1,4±0,3	1,3±0,6	1,4±0,4
ЛФХ	1,3±0,3	1,2±0,2	1,1±0,2	0,8±0,1
ФЛ	6,2±0,7	7,3±0,8	7,7±0,9	6,8±0,6
КЛ	0,50±0,06	0,55±0,07	0,50±0,10	0,45±0,08

Таблица 4. Влияние этоксилатов алкилфенолов и эпоксидсодержащего полиоксипропиленполиола Л-303 на текучесть мембран (1/100 ДЛ₅₀) (M±m)

Вещество	Лимфоциты		Эритроциты	
	белоклипидные контакты	липидный бислой	белоклипидные контакты	липидный бислой
Контроль	3,75±0,09	3,60±0,07	2,95±0,04	2,93±0,06
Л-303	1,73±0,05	1,85±0,04	1,50±0,04	1,65±0,04
АФМ 9-10 (0,3)	1,79±0,03	1,92±0,06	1,58±0,05	1,72±0,04
АФМ 9-10 (0,5)	1,68±0,03	1,86±0,04	1,54±0,05	1,76±0,03
АФМ 9-10 (0,9)	1,65±0,04	1,78±0,03	1,45±0,03	1,57±0,05

но экстраполировать на активность мембраноструктурированных ферментов, выполняющих важную транспортную функцию субстратов обмена, а также ионов металлов,

что является прогностически значимым показателем изменения внутриклеточного метаболизма под воздействием изучаемых препаратов.

Следует отметить, что исследуемые вещества вызывали более сильные изменения текучести мембран и погруженности белков в липидный их матрикс в эритроцитах, чем в лимфоцитах. Интенсивность флуоресценции 1,8-АНС (флуоресцентный зонд) в лимфоцитах и эритроцитах, отражающая изменение поверхностного заряда плазматических мембран, существенно снижалась в группах опытных животных. Падение уровня флуоресценции может свидетельствовать и о том, что исследуемые ксенобиотики способны приводить к развитию гиперполяризации клеточных мембран. В зависимости от дозы воздействия падение уровня интенсивности флуоресценции находилось в интервале от 32 до 94 %.

Анализ литературы показывает, что снижение флуоресценции может быть связано и с увеличением полярности мембран в результате дегидратации белковых молекул и накопления воды в мембранных структурах [4].

Пероральное поступление веществ в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ стимулировало окислительную модификацию белков, которая подтверждалась повышением в сыворотке крови содержания альдо- и кетогидразонов (табл. 5).

Таблица 5. Влияние этоксилатов алкилфенолов и Л-303 (1/100 ДЛ₅₀) на окислительную модификацию белков ($M \pm m$)

Вещество	2,4-динитрофенилальдогидразоны (ед.опт.плотн./г белка, λ -370 нм)	2,4-динитрофенилкетогидразоны (ед.опт.плотн./г белка, λ -380 нм)
Контроль	21,74±1,83	24,56±2,17
Л-303	41,52±1,73	45,23±1,68
АФМ 9-10 (0,3)	42,40±1,55	42,35±2,14
АФМ 9-10 (0,5)	39,85±2,30	43,82±1,55
АФ 9-12 СН	36,27±1,83	39,60±2,12

Таблица 6. Влияние этоксилатов алкилфенолов и Л-303 на самопроизвольный и индуцированный валиномицином выход ионов K^+ из эритроцитов ($M \pm m$)

Вещество	Скорость выхода ионов K^+ из эритроцитов		Суммарное количество ионов K^+ на 1 млн эритроцитов
	самопроизвольного	индуцированного	
Контроль	0,530±0,026	6,50±0,27	18,90±1,62
Л-303	3,64±0,24	11,75±0,16	89,53±3,74
АФМ 9-10 (0,3)	6,93±0,52	15,80±1,43	96,40±3,57
АФМ 9-10 (0,5)	5,43±0,36	12,75±1,28	86,35±2,86
АФМ 9-10 (0,9)	4,86±0,45	13,46±1,65	84,78±3,96
АФ 9-12 СН	5,74±0,63	14,52±1,73	85,66±3,74

Эти данные убедительно свидетельствуют, что исследуемые препараты активируют перекисное окисление не только липидов, но и белковых структур.

Длительное воздействие сложных смесей детергентов и Л-303 в условиях подострого опыта сопровождалось глубокими нарушениями физико-химических свойств мембран, в том числе ионной проницаемости.

Результаты исследований свидетельствуют, что сложные смеси этоксилатов алкилфенолов и Л-303 повышали самопроизвольный и индуцированный валиномицином выход ионов K^+ из эритроцитов, что также в комплексе с обнаруженными изменениями свидетельствовало о нарушении структурно-функциональной организации их мембран (табл. 6). Следует отметить, что ксенобиотики интенсивно стимулировали именно самопроизвольный выход ионов K^+ из эритроцитов. Спонтанный выход ионов K^+ возрастал в сравнении с контролем в 5–10 раз, тогда как индуцированный – в 2,0–2,2 раза.

Результаты выполненных исследований могут быть использованы в обосновании и создании биохимической модели патогенетических механизмов воздействия химических веществ на организм теплокровных.

Выводы

В условиях подострого эксперимента установлено, что Л-303 и этоксилаты алкил-

фенолов стимулируют свободнорадикальные процессы, перекисное окисление липидов, нарушают физико-химические и структурно-функциональные свойства цитоплазматиче-

ских мембран: их полярность, проницаемость, вязкость, заряд, гидрофобный объем, что неизбежно влечет за собой изменение внутриклеточного метаболизма. Структурно-функциональное состояние мембран мо-

жет быть использовано в качестве показателя в мониторинговой оценке гомеостатической функции организма. Вещества в дозе 1/10000 ДЛ₅₀ не влияли на структурно-функциональные свойства клеточных мембран.

Литература

1. Губский Ю.И. Перекисное окисление мембранных липидов и его регуляция при химических поражениях печени. Коррекция химического поражения печени. К.: Здоров'я, 1989: 93–113.
2. Владимиров Ю.А., Потапенко А.Я. Физико-химические основы фотобиологических процессов. К.: Вища школа, 1989. 196 с.
3. Цыганенко А.Я., Шаповал Л.Г., Щербань Н.Г. и др. Токсиколого-гигиеническая характеристика органических смесей на основе гликолей в связи с проблемой санитарной охраны водоемов. Белгород, 2001. 147 с.
4. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М.: Наука, 1980. 320 с.
5. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 320 с.
6. Елизарова О.Н. Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении. М.: Медицина, 1971. 173 с.
7. Башкатова В.Г., Косачева Е.С., Микоян В.Д. Прямое измерение окиси азота в мозге крыс методом электронного парамагнитного резонанса при различных конвульсиях. Докл. РАН 1996; 348, 1: 119–120.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МЕМБРАН В ОЦІНЦІ ГОМЕОСТАЗУ В УМОВАХ ВПЛИВУ НА ОРГАНІЗМ КСЕНОБІОТИКІВ

М.Г. Щербань

Вивчено вплив хімічних речовин на структурно-функціональний стан мембран білих щурів в умовах підгострого експерименту. Встановлено підвищення спонтанної та індукованої біохемілюмінесценції сироватки крові, накопичення в організмі вільних радикалів, гідроперексидів, активних форм кисню та ін. Показано, що при субхронічному впливі ксенобіотиків в організмі накопичуються молекули, що знаходяться у збудженому триплетному стані. Зроблено висновок про можливість використання результатів вивчення структурно-функціонального стану мембран в якості показників у моніторинговій оцінці гомеостазу організму.

Ключові слова: ксенобіотики, клітинні мембрани, гомеостаз організму.

STRUCTURALLY FUNCTIONAL CONDITION OF MEMBRANES AS A MONITORING PARAMETER IN AN ASSESSMENT OF HOMEOSTASIS STATE IN CONDITIONS OF XENOBIOTICS ON AN ORGANISM

N.G. Scherban

The influence of chemical agents on a structurally functional state of white rats membranes in conditions of subacute experiment is investigated. It is determined the rising of spontaneous and induced biochemoluminescence of blood serums, an accumulation of free radicals, hydroperoxides, active forms of oxygen in an organism etc. It is shown, that at subchronic influence of xenobiotics the molecules which are contained in triplet provoked state are collecting. The conclusion about an opportunity of membrane structurally functional conditions of using study's results as a parameters of monitoring assessments of an organism homeostasis.

Key words: xenobiotics, cellular membranes, homeostasis.

Поступила 07.04.06

ВПЛИВ КРАУН-ЕФІРІВ НА ВМІСТ ЦИТОХРОМІВ b_5 І P-450 ТА АКТИВНІСТЬ НАДФ-ЗАЛЕЖНИХ ДЕГІДРОГЕНАЗ У ПЕЧІНЦІ БІЛИХ ЩУРІВ

Р.І. Кратенко

Харківський державний медичний університет

Досліджено зміни активності НАДФ-залежних дегідрогеназ і вміст мікросомальних цитохромів b_5 та P-450 у печінці щурів за умов тривалого надходження 12-краун-4, 15-краун-5 та 18-краун-6 (30 днів, перорально у дозі 1/100 ДЛ₅₀). Краун-ефіри достовірно знижують вміст мікросомального цитохрому P-450 і не впливають на вміст b_5 , а також підвищують активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, 6-фосфоглюконатдегідрогенази, НАДФ-декарбоксилуючої малатдегідрогенази у гепатоцитах щурів. Ці зміни пов'язані з активацією перекисного окиснення ліпідів і розвитком оксидативної стрес-реакції.

Ключові слова: краун-ефіри, мікросомальні цитохроми, НАДФ-залежні дегідрогенази, оксидативний стрес.

Останнім часом дослідження впливу ксенобіотиків різного походження на прооксидантно-антиоксидантну систему організму є одним з найактуальніших напрямків експериментальної біології та медицини. Якщо ксенобіотик надходить до організму в кількостях, що набагато нижчі, ніж середньолетальні дози, то в більшості випадків його дія або дія його метаболітів обов'язково буде пов'язана з накопиченням вільних радикалів і активуванням перекисного окиснення ліпідів і/або білків [1]. У відповідь формується ряд захисних компенсаторних механізмів, спрямованих на інгібування вільнорадикального окиснення та підтримання гомеостазу в організмі [2]. Однією з важливих захисних реакцій має бути генерація у клітинах відновленого НАДФ, який є необхідним компонентом для відновлення глутатіону, біосинтезу жирних кислот і нуклеотидів, функціонування монооксигеназної системи детоксифікації шкідливих речовин [3, 4].

Раніше нами було показано, що представники групи макроциклічних краун-ефірів, які належать до помірно токсичних і надзвичайно кумулятивних речовин [5], у дозі 1/100 ДЛ₅₀ викликають зміни в окисно-відновних процесах, активують перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантну систему (АОС) [6], а у більших дозах пригнічують останню [6, 7]. Однак залишається недостатньо вивченою роль НАДФ-залежних дегідрогеназ і взаємозв'язок їх активності з вмістом мікросомальних цитохромів при дії краун-ефірів.

Метою даної роботи було дослідження змін активності НАДФ-залежних дегідрогеназ і вмісту мікросомальних цитохромів P-450 та b_5 у печінці щурів за умов тривало-

го надходження краун-ефірів (12-краун-4, 15-краун-5 та 18-краун-6).

Матеріал і методи. Робота виконана на білих-щурах самцях лінії Вістар масою 180–210 г, що утримувалися в стандартних умовах віварію. Тваринам експериментальних груп (по 10 у кожній) протягом 30 днів щодня за допомогою зонду вводили водяну емульсію досліджуваних краун-ефірів у дозі 1/100 ДЛ₅₀, що відповідало 0,0117; 0,0135 та 0,0127 г/кг маси для 12-краун-4, 15-краун-5 та 18-краун-6 відповідно [5]. Тваринам контрольної групи (n=10) вводили водопровідну воду протягом терміну експерименту. Тварин експериментальних і контрольної груп забивали на 30-ту добу декапітуванням гільйотинним ножем, попередньо анестезуючи тиопенталом натрію (50 мг/кг в/ч) [8]. Печінку перфузували холодним ізотонічним розчином NaCl зразу після забою та гомогенізували на льоду. Мікросомальну та цитозольну фракції отримували методом диференційного центрифугування гомогенатів печінки за допомогою центрифуги ЦРВ-1. Активності ферментів глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ; КФ 1.1.1.49) і 6-фосфоглюконатдегідрогенази (6-ФГДГ; КФ 1.1.1.44) визначали за методом Glock і McLeanne в модифікації Bottomley [9], НАДФ-декарбоксилуючої малатдегідрогенази (дМДГ; КФ 1.1.1.40) – за методом Oscho в модифікації М.С. Усатенко [10]. Швидкість утворення оновленого НАДФ реєстрували на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 340 нм, і активність ферментів виражали у нмоль НАДФ за хв на 1 мг білка. Вміст мікросомальних цитохромів визначали методом диференційної спектрофотометрії за методом

Omura [11], використовуючи коефіцієнт молярної екстинкції: для цитохрому b_5 – $164 \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$; для цитохрому P-450 – $91 \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ і виражали в нмоль/мг білка. Концентрацію білка визначали за Lowry [12]. Результати експериментів обробляли традиційними методами параметричної статистики.

Результати та їх обговорення. Дія краун-ефірів призводила до суттєвого зниження вмісту мікросомального цитохрому P-450 і не впливала на вміст b_5 у щурів експериментальних груп порівняно з контролем (табл. 1).

Таблиця 1. Вміст мікросомальних цитохромів P-450 і b_5 у печінці щурів, токсикованих краун-ефірами, ($M \pm t$) нм/мг білка

Показник	Контроль	12-краун-4	15-краун-5	18-краун-6
P-450	0,68±0,04	0,43±0,04*	0,46±0,05*	0,48±0,07*
b_5	0,57±0,05	0,55±0,06	0,54±0,05	0,57±0,05

Примітки: 1. n=10.
2. * $p < 0,05$.

У тварин, токсикованих різними представниками краун-ефірів, показники були подібними з дещо більш сильним ефектом для 12-краун-4.

Встановлено, що при сильному оксидативному стресі спостерігаються зміни активності деяких ферментів метаболізму гема та гемопротейнів, зокрема індукція гемоксигенази, ключового ферменту деградації гема [13], зниження вмісту мікросомального цитохрому P-450 [14], концентрації відновленого глутатіону [15]. Зменшення вмісту P-450 після введення краун-ефірів може бути пов'язано з підсиленням ПОЛ мікросомальної мембрани. Відомо, що цитохром P-450 є мембранозв'язаним гемопротейном, молекули якого практично повністю занурені в ліпідний бішар мембрани [16]. За умов розвитку оксидативного стресу після дії краун-ефірів мають відбуватися зміни фосфоліпідного складу мембран [17], фосфоліпідного мікрооточення мембранозв'язаних рецепторів [6] і, цілком імовірно, фосфоліпідного мікрооточення цитохрому P-450 у мембранах гладенького ендоплазматичного ретикулуму (ЕПР) гепатоцитів. Це може призводити до порушення нативної конформації гемопротейну, в багатьох випадках до конверсії P-450 у неактивну форму P-450. У той же час в експериментах *in vitro* було показано, що при інкубації цитохрому P-450 печінки у середовищах, що містили високі концентрації токсичних продуктів ПОЛ, відбувалося зниження вмісту цього гемопротейну на 50 % [18]. Окрім цього, встановлено, що один із продуктів ПОЛ – транс-4-гідрокси-2-ноненал викликав інактивацію різних ізоформ цитохро-

му P-450 шляхом утворення шиффових основ з аміногрупами залишків лізину апоцитохрому, причому гем з його сульфгідрильними лігандами залишався інтактним [18].

Зниження вмісту мікросомального цитохрому P₄₅₀ у щурів, токсикованих краун-ефірами, може пояснюватися також порушенням включення атома заліза в синтез гема цих гемопротейнів. Відомо, що краун-ефіри мають високу спорідненість до моно- та бівалентних іонів металів, включаючи іон у структурну порожнину своєї молекули та зв'язуючи його полярними атомами кисню за допомогою координаційних зв'язків [19], позбавляючи,

таким чином, іон його метаболічної активності. Раніше нами було показано порушення градієнта концентрації внутрішньоклітинних іонів металів і активності металозалежних ферментів під впливом аналогічних доз краун-ефірів [6]. Крім того, в експериментах закордонних вчених було показано інгібування транскрипції гена цитохрому P-450 1A1 людини за участю фактора транскрипції NF1 за умов оксидативного стресу з накопиченням активних форм кисню та порушенням тіолди-сульфідного обміну в клітинах [20].

Друга частина експерименту була присвячена з'ясуванню впливу краун-ефірів на рівні активності двох НАДФ-залежних дегідрогеназ пентозофосфатного шляху (Г-6-ФДГ і 6-ФГДГ) і ферменту альтернативного шляху відновлення НАДФ (дМДГ). Активності усіх трьох НАДФ-відновлених ферментів в основному достовірно підвищувалися під впливом досліджувальних речовин (табл. 2). Це можна пояснити розвитком компенсаторних реакцій, спрямованих на активацію процесів регенерації НАДФН у гепатоцитах, що є необхідним компонентом для ресинтезу відновленого глутатіону, одного з важливих гідрофільних антиоксидантів. Ці результати співвідносяться з раніше отриманими нами даними про підвищення активності глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази і рівня відновленого глутатіону за умов дії 1/100 ДЛ₅₀ досліджувальних краун-ефірів [6]. За кордонними авторами також показано підвищення активності Г-6-ФДГ при порушенні окисно-відновного стагату в клітині внаслідок підвищення утворення мРНК і активації трансляції синтезу цього ферменту [21].

Таблиця 2. Активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, 6-фосфоглюконатдегідрогенази, НАДФ-малатдегідрогенази у печінці щурів, токсикованих краун-ефірами, ($M \pm m$) НАДФ за хв на 1 мг білка

Показник	Контроль	12-краун-4	15-краун-5	18-краун-6
6-ФДГ	27,3±3,1	36,6±3,2*	35,4±3,0*	30,5±4,0
6-ФГДГ	30,4±3,3	39,7±3,8*	34,8±2,9	36,4±3,3
НАДФ-дМДГ	23,5±2,1	28,6±2,0*	29,4±2,5*	27,9±2,0*

Примітки: 1. n=10.

2. * p<0,05.

В роботі [22] відображена пряма кореляція між підвищенням активності НАДФН-генеруючих ферментів і підтриманням адекватного рівня відновленого глутатіону для запобігання оксидативних ушкоджень клітинних ДНК і білків. Індукція синтезу НАДФ-залежних дегідрогеназ і активація генерування відновленого НАДФ для ресинтезу антиоксидантів і знешкодження ксенобіотиків мають бути важливою ланкою в реалізації захисних механізмів клітини й організму за умов розвитку оксидативного стресу та активації ПОЛ. Між швидкістю перекисного окиснення, накопиченням його продуктів і вмістом відновленого НАДФ і антиоксидантів існує зворотна залежність: збільшення кількості НАДФН і антиоксидантів, котрі реагують з вільними радикалами, знижує швидкість перекисного окиснення, прискорення перекисного окиснення, що призводить до збільшення числа радикалів, знижує концентрацію антиоксидантів і НАДФН. У наших експериментах і попередніх дослідженнях краун-ефіри у дозі 1/100 ДЛ₅₀ не виснажували АОС та НАДФН-генеруючі проце-

си, але вищі дози цих ксенобіотиків призводять до суттєвого накопичення токсичних продуктів перекисного окиснення, що вносить подальший дисбаланс у метаболічні процеси і може призводити до розладу регулювання ферментних систем, зміни конформації мембранного ліпопротеїнового комплексу, появи гідрофільних включень у суцільному гідрофобному шарі мембрани [23].

Висновки

1. Краун-ефіри (12-краун-4, 15-краун-5, 18-краун-6) у дозі 1/100 ДЛ₅₀ за умови 30-денного перорального надходження в організм достовірно знижують вміст мікросомального цитохрому Р-450 і не впливають на вміст b₅, а також підвищують активність НАДФН-генеруючих ферментів (глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, 6-фосфоглюконатдегідрогенази, НАДФ-декарбоксилуючої малатдегідрогенази) у гепатоцитах щурів.

2. Зміни вмісту цитохрому та активності НАДФН-генеруючих ферментів пов'язані з активацією перекисного окиснення ліпідів та розвитком оксидативної стрес-реакції.

Література

1. Куценко С.А. Основы токсикологии. Рос. биомед. журн. 2003; 4: 119 с. medline.ru.
2. Sunderman F.W. Metals and lipid peroxidation. Acta Pharmacol. Toxicol. 1986; 59, 7: 248–255.
3. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Обмен глутатиона. Успехи биол. химии 1990; 45, 11: 157–179.
4. Ляхович В.В., Цырлов И.Б. Индукция ферментов метаболизма ксенобіотиков. Новосибирск: Наука, 1981. 240 с.
5. Кратенко Р.И. Параметры токсичности и кумулятивные свойства краун-эфиров в краткосрочных опытах. Эксперим. і клініч. медицина 2001; 1: 25–27.
6. Кратенко Р.И. Биологическая активность краун-эфиров в связи с проблемой охраны водных объектов. Харьков: ХГМУ, 2001. 207 с.
7. Кратенко Р.И. Состояние антиоксидантной системы, окислительно-восстановительных процессов и перекисного окисления липидов у крыс при действии ксенобіотиков. Эксперим. і клініч. медицина 2002; 4: 12–16.
8. Ланг С.М., Уилсон Р.П. Лабораторная крыса. Лабораторные животные 1993; 3, 2: 101–110.
9. Bottomley R.H., Pilot H.C., Potter V.R. et al. Metabolic adaptations in rat hepatomas. Reciprocal relationship between threonine dehydrase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. Canc. Res. 1963; 23, 1: 400–409.
10. Усатенко М.С., Цончева А.В. Влияние инсулиновой недостаточности и гидрокортизона на активность НАДФ- и НАД-зависимых малатдегидрогеназ в печени и коре почек крыс. Вопр. мед. химии 1974; 20, 4: 401–406.
11. Omura T., Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. J. Biol. Chem. 1964; 239, 7: 2379–85.
12. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L. Randal R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chemistry 1951; 193, 2: 265–275.

13. *Lleuse S.F., Tomaro M.L.* Heme oxygenase and oxidative stress. Evidence of involvement of bilirubin as physiological protector against oxidative damage. *Biochim. Biophys. Acta* 1994; 1223, 1: 9–14.
14. *Sumbayev V.V., Yasinska I.M.* The effect CoC12 on xantine oxidase, nitric oxide synthase, and protein kinase C activity as well as cytochrome P450 1A1, 1A2 and 1B1 quantities in rat liver. *Ukr. Biochim. Zh.* 2002; 74, 1: 117–120.
15. *Christova T., Duridanova D., Braykova A. et al.* Heme oxygenase is the main protective enzyme in rat liver upon 6-day administration of cobalt chloride. *Arch. Toxicol.* 2001; 75, 8: 445–451.
16. *Саприн А.Н.* Ферменты метаболизма и детоксикации ксенобиотиков. *Успехи биол. химии* 1991; 32: 146–175.
17. *Кратенко Р.І., Мітряев А.Б.* Дія іонізуювального випромінювання та 12-краун-4 на фосфоліпідний склад еритроцитів і гепатоцитів білих щурів. *Укр. радіол. журн.* 2002; 10, 2: 167–170.
18. *Bestervelt L.L., Vaz A.D.V., Coon M.J.* Inactivation of ethanol-inducible cytochrome P-450 and other microsomal P-450 isozymes by trans-4-hydroxy-2-nonenal, a major product of membrane lipid peroxidation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92, 9: 3764–68.
19. *Максютина Н. П., Ветютнева П. А., Назаренко А. Ю., Митченко Ф. А.* Перспективы применения краун-эфиров для экстракционно-фотометрического определения щелочных металлов в лекарственных препаратах. *Фарм. журн.* 1991; 3: 67–74.
20. *Morel Y., Barouki R.* Down-regulation of cytochrome P-450 1A1 gene promoter by oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 1998; 273, 41: 26969–76.
21. *Ursini M.V., Parrella A., Rosa G. et al.* Enhanced expression of glucose-6-phosphate dehydrogenase in human cells sustaining oxidative stress. *Biochem. J.* 1997; 323: 801–806.
22. *Lee S.M., Koh H.J., Park D.C.* Cytosolic NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenase status modulates oxidative damage to cells. *Free Radic. Med.* 2002; 32, 11: 1185–96.
23. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 320 с.

ВЛИЯНИЕ КРАУН-ЭФИРОВ НА СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОХРОМОВ b_5 И P-450 И АКТИВНОСТЬ НАДФ-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ В ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС

Р.І. Кратенко

Исследованы изменения активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ и содержание микросомальных цитохромов b_5 и P-450 в печени крыс в условиях длительного поступления 12-краун-4, 15-краун-5 и 18-краун-6 (30 дней, перорально в дозе 1/100 ДЛ₅₀). Краун-эфиры достоверно снижают содержание микросомального цитохрома P-450 и не влияют на содержание b_5 , а также повышают активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, 6-фосфоглюконатдегидрогеназы, НАДФ-декарбоксилирующей малатдегидрогеназы в гепатоцитах крыс. Эти изменения связаны с активацией перекисного окисления липидов и развитием оксидативной стресс-реакции.

Ключевые слова: краун-эфиры, микросомальные цитохромы, НАДФ-зависимые дегидрогеназы, оксидативный стресс.

INFLUENCE OF CROWN-ETHERS UPON b_5 AND P-450 CYTOCHROMES CONTENTS AND NADP-DEPENDENT DEHYDROGENASES ACTIVITIES IN WHITE RATS LIVER

Р.І. Кратенко

The present work illustrates alterations of NADP-dependent dehydrogenases activities and contents of microsomal cytochromes P-450 and b_5 in rat liver at the conditions of long-term administrations of 12-crown-4, 15-crown-5, 18-crown-6 (within 30 days, perorally, in 1/100 LD₅₀). Crown-ethers significantly decrease contents of microsomal cytochrome P-450 and do not influence on b_5 contents and also increase activities of glucose-6-phosphate dehydrogenase, 6-phosphogluconate dehydrogenase and NADP-decarboxylizing malate dehydrogenase in rat hepatocytes. These alterations are connected with activation of lipid peroxidation and development of oxidative stress reaction.

Key words: crown-ethers, microsomal cytochromes, NADP-dependent dehydrogenases, oxidative stress.

Поступила 27.04.06

ТЕРАПІЯ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II СТАДИИ
С УЧЕТОМ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ*Л.В. Журавлева**Харьковский государственный медицинский университет*

Обследованы 185 больных ГБ II стадии, произвольно разделенных на три группы по две подгруппы, которых лечили по разным схемам. Включение в схему лечения больных ГБ II стадии наряду с ингибиторами АПФ эссенциале-форте Н и лецитина позволило добиться более выраженного антигипертензивного эффекта, а также благоприятно повлияло на структурно-функциональные параметры миокарда.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ремоделирование миокарда, лечение.

Главной целью лечения больных гипертонической болезнью (ГБ) является достижение максимального уменьшения длительного общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1]. Современная терапия ГБ базируется на дифференцированном подходе к лечебной тактике: наряду с достижением гипотензивного эффекта, она должна оказывать нормализующее влияние на метаболические процессы и состояние органов-мишеней. В последние годы пристальное внимание кардиологов обращено на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Механизмы клинической эффективности этих препаратов обусловлены уменьшением образования ангиотензина II в циркулирующей крови, сосудистой стенке и других тканях, снижением содержания катехоламинов, альдостерона, эндотелина. Это обеспечивает системную вазодилатацию, регресс ремоделирования сосудов (вазопротекцию) и левого желудочка (кардиопротекцию), снижение клубочковой гипертензии и предупреждение нефросклероза (ренопротекцию). В многочисленных крупных многоцентровых исследованиях доказана эффективность и безопасность препаратов названной группы [2]. До конца 90-х гг. XX в. существовало мнение, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является компенсаторным ответом на гемодинамическую нагрузку при ГБ. Однако результаты длительных проспективных исследований свидетельствуют о том, что ГЛЖ является самостоятельным независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Большинство экспертов отмечают выраженный рег-

ресс ГЛЖ при применении ингибиторов АПФ, что обусловлено механизмом их действия. ГБ – это заболевание мультифакторное, гетерогенное, со множественными, изменяющимися патофизиологическими механизмами, которые очень трудно откорректировать при помощи монотерапии. Нарушения метаболических процессов в организме, наблюдающиеся при сердечно-сосудистой патологии, во многом зависят от изменения функционального состояния печени. Изучению функционального состояния печени при гипертонической болезни (ГБ) посвящено мало работ, при этом выводы их авторов разноречивы [3, 4]. Выявленные при ГБ нарушения содержания липидов и концентрации желчных кислот в сыворотке крови неблагоприятно влияют на структурно-функциональное состояние миокарда, особенно у больных ГБ в сочетании с хроническими заболеваниями печени [5].

Целью работы было сравнение эффективности схем лечения больных ГБ различными препаратами из группы ингибиторов АПФ в сочетании с мочегонными средствами и гепатопротекторами, а также оценка влияния предложенных схем лечения на эхокардиографические (ЭхоКГ) показатели.

Материал и методы. Обследованы 185 больных ГБ II стадии. Диагноз ГБ устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ (1993), утвержденной Украинской ассоциацией кардиологов (2004). Среди больных было 67 (36,2 %) мужчин и 118 (63,8 %) женщин в возрасте соответственно $(51,9 \pm 1,5)$ и $(53,6 \pm 1,14)$ лет, средний возраст $(53,1 \pm 0,93)$ лет. Длительность заболевания соста-

вила у мужчин ($8,46 \pm 1,37$) лет, у женщин ($11,9 \pm 1,54$) лет, в среднем ($10,5 \pm 1,1$) лет. САД у мужчин – ($178,4 \pm 3,21$) мм рт. ст., у женщин – ($181,0 \pm 2,96$) мм рт. ст., средняя – ($180,0 \pm 2,64$) мм рт. ст.; ДАД – соответственно ($102,6 \pm 2,4$) и ($101,6 \pm 1,61$) мм рт. ст., средняя – ($101,7 \pm 0,93$) мм рт. ст.

Больные произвольно были разделены на три группы: 1-я – 73, 2-я – 66 и 3-я – 46 чел. В свою очередь каждая группа больных была разделена на две равноценные подгруппы.

Больные 1-й группы 1-й подгруппы (37 чел.) применяли препарат третьей группы ингибиторов АПФ – энап Н (эналаприл малеат – 5 мг, гидрохлортиазид – 12,5 мг) по 1–2 таблетки в день. Больным 1-й группы 2-й подгруппы (36 чел.) проводилось лечение с учетом функционального состояния печени: применяли энап-Н по той же схеме, а также гепатопротектор эссенциале форте-Н по 2 капсулы 3 раза в день. Наряду с этим больные применяли также пищевую добавку – высококачественный лецитин компании «Vita Max» по 1–3 столовых ложки в день.

Больные 2-й группы 1-й подгруппы (33 чел.) применяли ингибитор АПФ квадроприл (спираприлила гидрохлорид 1 H₂O) по 1 таблетке (6 мг) 1 раз в сутки. Больные 2-й группы 2-й подгруппы (33 чел.) наряду с квадроприлом применяли эссенциале-Н и лецитин в тех же дозах, что и больные 1-й группы.

Больные 3-й группы 1-й подгруппы (23 чел.) применяли ингибитор АПФ длительного действия – препарат «Диротон» по 2,5; 5 и 10 мг в сутки. Каждому больному суточная доза подбиралась индивидуально. Больным 3-й группы 2-й подгруппы (23 чел.) на-

ряду с диротонном назначали эссенциале-Н и лецитин в тех же дозах, что и больным 1-й и 2-й групп.

Курс лечения у больных каждой группы в среднем составлял 21 день. Лечебные мероприятия у больных всех групп проводились под контролем клинико-лабораторных изменений в динамике. ЭхоКГ-исследование проводилось с применением аппарата «Алока-SSD-280» (Япония) по общепринятой методике. Типы ремоделирования миокарда определяли согласно критериям А. Ganau и R.V. Devereux [6]. Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Использование разработанных схем вызывало положительный лечебный эффект во всех группах больных, который проявлялся с различной степенью выраженности (табл. 1). При исследовании артериального давления (АД) в динамике лечения во всех группах установлено достоверное снижение уровня как систолического АД (САД), так и диастолического АД (ДАД), но с различной степенью выраженности в подгруппах. Снижение уровня САД у больных первых подгрупп каждой группы достигало 140,2–141,1 мм рт. ст., а у больных вторых подгрупп каждой группы 137,3–138,3 мм рт. ст. Снижение уровня ДАД у больных первых подгрупп каждой группы достигало 87,3–89,2 мм рт. ст., а у больных вторых подгрупп каждой группы 81,4–83,3 мм рт. ст. При этом установлено, что снижение уровня САД и ДАД у больных вторых подгрупп всех групп было достоверно в сравнении с идентичными показателя-

Таблица 1. Изменение показателей АД и ЧСС у больных ГБ II стадии в динамике лечения ($M \pm t$)

Показатель	1-я подгруппа		2-я подгруппа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>1-я группа</i>				
САД	179,80±2,63	141,10±1,15*	179,50±2,64	138,30±1,12*#
ДАД	101,80±0,82	89,20±0,54*	101,50±0,84	83,30±0,52*#
ЧСС	78,70±0,47	75,80±0,41*	78,30±0,46	73,40±0,43*#
<i>2-я группа</i>				
САД	179,40±2,57	140,20±1,13*	179,20±2,52	137,30±1,12*#
ДАД	101,20±0,68	88,60±0,49*	101,40±0,74	82,10±0,51*#
ЧСС	79,20±0,47	74,70±0,42*	78,90±0,45	72,10±0,44*#
<i>3-я группа</i>				
САД	179,50±2,49	140,80±1,15*	179,30±2,53	137,50±1,14*#
ДАД	101,90±0,76	87,30±0,47*	101,70±0,72	81,40±0,52*#
ЧСС	79,30±0,48	74,30±0,39*	78,80±0,46	72,10±0,38*#

Примечание. $p < 0,05$; * при сравнении идентичных показателей в каждой подгруппе; # при сравнении идентичных показателей после лечения в каждой группе.

ми у больных первых подгрупп всех групп. Под влиянием проводимой терапии у всех наблюдаемых больных ГБ II стадии наблюдалось также достоверное уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС). У больных первых подгрупп всех групп урежение ЧСС достигло 74,3–75,8 в 1 мин, а у больных вторых подгрупп всех групп 72,1–73,4 в 1 мин. Изменение ЧСС у больных вторых подгрупп всех групп было достоверно в сравнении с идентичными показателями у больных первых подгрупп всех групп.

Улучшение общего состояния больных ГБ II стадии после проведенного лечения сопровождалось также улучшением ЭхоКГ-показателей в 1-й и 2-й подгруппах каждой группы.

Под влиянием проводимой терапии в обеих подгруппах 1-й группы больных установлено достоверное снижение показателей конечно-систолического объема (КСО), конечно-диастолического объема (КДО), ударного объема (УО), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), повышение фракции выброса (ФВ) и увеличение диаметра аорты в диастолу (ДА_д), табл. 2. У больных 2-й подгруппы отмечалось также достоверное снижение размеров левого предсердия (ЛП). Выраженное изменение ЭхоКГ-показателей КСО, КДО, ФВ, ММЛЖ, ИММЛЖ у больных этой подгруппы было достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с идентичными показателями у больных 1-й подгруппы. Как отмечено, в обеих подгруппах больных применяемая терапия способствовала улучшению

структурно-функционального состояния миокарда. При этом показатели лечебного эффекта преобладали у больных 2-й подгруппы, применявших в комплексном лечении препараты, способствующие улучшению функционального состояния печени.

Применение при ГБ II стадии ингибитора АПФ и диуретика является одной из наиболее распространенных схем лечения [7–9]. Анализ ЭхоКГ-показателей у больных 1-й группы, проведенный после лечения, позволил установить различную степень проявления структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ в каждой подгруппе. При этом признаки концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ наблюдались у 20 (54,0 %) больных 1-й подгруппы и у 26 (72,2 %) – 2-й подгруппы, а признаки концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ – у 17 (46,0 %) больных 1-й подгруппы и у 10 (27,8 %) – 2-й подгруппы.

Сравнение установленных показателей после лечения с идентичными показателями (34,1 и 65,9 % соответственно) до лечения показало, что в обеих подгруппах наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) уменьшение количества больных с признаками концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ и достоверное увеличение количества больных с признаками концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ. Количество больных с признаками концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ после лечения достоверно преобладало во 2-й подгруппе.

Таблица 2. Основные ЭхоКГ-показатели у больных ГБ II стадии (1-я группа) в динамике лечения ($M \pm t$)

Показатель	1-я подгруппа (n=38)		2-я подгруппа (n=35)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ДА _д , см	3,11±0,07	3,17±0,05	3,12±0,08	3,18±0,05
ЛП, см	3,68±0,06	3,21±0,04	3,67±0,06	3,05±0,03*
КСО, см ³	70,30±0,48	58,70±0,42*	70,10±0,47	52,60±0,37* [#]
КДО, см ³	162,40±1,46	147,50±1,14*	162,20±1,48	140,30±1,13* [#]
УО, см ³	92,10±1,09	88,80±1,04*	92,10±1,07	87,70±1,02*
МОК, л/мин	7,25±0,06	6,73±0,05*	7,21±0,06	6,43±0,05*
ФВ, %	56,00±0,54	60,00±0,63*	56,00±0,59	62,00±0,64* [#]
V _{CF} ^{c-1} , м/с	0,86±0,05	1,01±0,06	0,89±0,07	1,02±0,06
КДР, см	5,32±0,05	5,21±0,04	5,36±0,05	5,09±0,04
КСР, см	3,57±0,03	3,48±0,03	3,59±0,03	3,41±0,03
ТЗСЛЖ _д , см	1,36±0,03	1,18±0,02	1,35±0,03	1,11±0,02
ТМЖП _д , см	1,22±0,03	1,06±0,02	1,21±0,03	0,98±0,02
ММЛЖ, г	226,20±2,07	151,30±2,11*	226,80±2,06	143,80±2,14* [#]
ИММЛЖ, г/м ²	122,90±1,34	82,20±1,65*	123,30±1,34	78,10±1,62* [#]
ОТСЛЖ	0,48±0,01	0,42±0,01	0,47±0,01	0,41±0,01

Примечание. $p < 0,05$; * при сравнении идентичных показателей в подгруппах, [#] между подгруппами после лечения. Здесь и в табл. 3 и 4.

Квадропріл викликає зниження рівня фібриногена в плазмі крові, сприяє нормалізації АД, володіє кращими якостями препаратів, що належать до інгібіторів АПФ, а також має подвійний шлях виведення (нирки/печінка – 50/50) [10–13]. Як видно, комбіноване застосування знаприла-Н, есенціале форте-Н, харчової добавки високоякісного лецитину у хворих 2-ї підгрупи сприяло покращенню систолическої функції та регресії гіпертрофірованого міокарда, які достовірно змінювалися при порівнянні з ідентичними показателями у хворих 1-ї підгрупи. Основним для застосування есенціале було порушення функціонального стану печінки у хворих ГБ II стадії, яке проявлялося гіпопротеїнемією, дисферментемією в поєднанні з порушенням гормонального гомеостазу, стану ПОЛ і АОС, а також клітинного та гуморального імунітету [2, 14–16]. Благодаря фармакологічним властивостям, есенціале сприяє покращенню функціонального стану клітинних мембран, сприяє регенерації субклітинних і плазматических мембран, збільшує детоксикаційну здатність печінки і викликає нормалізацію її функцій. Лецитин виробляється з бобів сої, включає комплекс фосфоліпідів і жирних кислот, входить до складу клітинних мембран, бере участь у регуляції обміну речовин, знижує рівень холестерину в крові, сприяє профілактиці атеросклерозу, жирової дистрофії печінки і серцево-судинних захворювань [17, 18]. В

літературі існують окремі роботи, в яких вивчалася ефективність застосування гепатопротекторів рослинного походження при ГБ [19]. Ключовими факторами розвитку і прогресування ГБ є дисбаланс нейрогормональних систем і дисфункція ендотелію, що розвиваються в умовах певного генотипу. Треба вважати, що при порушенні гомеостазу, спричиненому цими процесами, у хворих ГБ виникають зміни функції печінки.

Терапія, що проводиться хворим 2-ї групи обох підгруп (табл. 3), сприяла покращенню структурно-функціонального стану міокарда, яке проявлялося достовірним зниженням КДО, УО, миттєвого об'єму крові (МОК), ММЛЖ і ІММЛЖ. DA_d знизилася. Крім того, у хворих 2-ї підгрупи спостерігалося достовірне зниження показателів ЛП, КСО і підвищення ФВ. Зміна показателів КСО, КДО, УО, МОК, ФВ, ММЛЖ і ІММЛЖ у хворих 2-ї підгрупи була достовірно ($p < 0,05$) в порівнянні з ідентичними показателями у хворих 1-ї підгрупи.

При аналізі ЕхоКГ-показателів у хворих обох підгруп після лікування була встановлена різна ступінь вираженості помічених змін. При цьому ознаки концентричного ремоделювання міокарда ЛЖ спостерігалося у 18 (54,5 %) хворих 1-ї підгрупи і у 24 (72,7 %) – 2-ї підгрупи, а ознаки концентричної гіпертрофії міокарда ЛЖ помічалися у 15 (45,5 %) хворих 1-ї підгрупи і у 9 (27,3 %) – 2-ї.

Таблиця 3. Основні ЕхоКГ-показателі у хворих ГБ II стадії (2-я група) в динаміці лікування ($M \pm t$)

Показатель	1-я підгрупа (n=33)		2-я підгрупа (n=33)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
DA_d , см	3,13±0,07	3,15±0,05	3,11±0,07	3,13±0,05
ЛП, см	3,73±0,08	3,45±0,06	3,67±0,08	3,04±0,06*
КСО, см ³	70,30±0,48	69,80±0,43	70,10±0,49	58,20±0,38*#
КДО, см ³	163,00±1,43	159,70±1,53*	163,00±1,45	142,50±1,42*#
УО, см ³	92,70±1,06	89,90±1,03*	92,90±1,08	84,30±1,09*#
МОК, л/мін	7,34±0,07	6,71±0,06*	7,32±0,07	6,08±0,06*#
ФВ, %	56,00±0,53	56,00±0,53	56,00±0,51	59,00±0,47*#
V_{CF}^{c-1} , м/с	0,82±0,06	0,97±0,05	0,82±0,05	0,98±0,05
КДР, см	5,37±0,05	5,28±0,04	5,35±0,05	5,11±0,04
КСР, см	3,68±0,03	3,56±0,03	3,66±0,03	3,42±0,03
ТЗСЛЖ _d , см	1,36±0,04	1,26±0,02	1,35±0,04	1,14±0,02
ТМЖП _d , см	1,22±0,03	1,12±0,02	1,21±0,03	1,00±0,02
ММЛЖ, г	225,80±1,82	189,40±2,25*	225,70±2,28	167,30±2,17*#
ІММЛЖ, г/м ²	122,70±1,26	102,90±1,31*	127,00±1,12	90,90±1,43*#
ОТСЛЖ	0,48±0,01	0,45±0,01	0,48±0,010	0,42±0,01

При сравнении выявленных показателей у больных обеих подгрупп после лечения с идентичными показателями у этих же больных до лечения установлено достоверное увеличение количества больных с признаками концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ и снижение – с признаками концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ. Количество больных с признаками концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ после лечения достоверно преобладало во 2-й подгруппе. Следовательно, сочетание применения квадрорила, эссенциале-Н и пищевой добавки лецитина у больных 2-й подгруппы вызывало положительный лечебный эффект, способствовало улучшению структурно-функционального состояния миокарда. При этом позитивные изменения были достоверными в сравнении с идентичными показателями у больных 1-й подгруппы.

После проведенного лечения у больных 3-й группы в обеих подгруппах (табл. 4) установлено улучшение структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ, которое проявлялось достоверным снижением показателей КСО, УО, МОК и ИММЛЖ. Незначительно снизился показатель ДА_д. Кроме того, у больных 2-й подгруппы наблюдалось достоверное снижение показателей КДО. Изменение показателей КСО, КДО, УО, МОК, ММЛЖ и ИММЛЖ у больных 2-й подгруппы было достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с идентичными показателями у больных 1-й подгруппы.

При сравнении ЭхоКГ-показателей у больных 3-й группы обеих подгрупп до и по-

сле лечения установлено достоверное увеличение количества больных с признаками концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ и снижение – с признаками концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ. При этом признаки концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ наблюдались у 13 (56,5 %) больных 1-й подгруппы и 17 (73,9 %) больных 2-й подгруппы, а признаки концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ соответственно у 10 (43,5 %) и у 6 (26,1 %).

Сочетанное применение диротона, эссенциале форте-Н, пищевой добавки лецитина у больных 2-й подгруппы вызывало улучшение систолической функции и регрессию гипертрофии миокарда достоверно чаще в сравнении с идентичными показателями у больных 1-й подгруппы.

Как известно, диротон не метаболизируется в печени, используется при наличии метаболического синдрома, а также сердечной недостаточности [20]. При этом учитываются его фармакологическое действие и возможные побочные эффекты.

В литературе опубликованы результаты многочисленных исследований влияния антигипертензивной терапии, в том числе и ингибиторами АПФ, на регресс ГЛЖ [21, 22]. Согласно метаанализу таких исследований антигипертензивная терапия приводила к уменьшению ИММЛЖ в среднем на 5–20 % [23–25]. При одинаковой степени снижения АД ингибиторы АПФ обеспечивают больший регресс ГЛЖ (исследование LIFE, 2001). Многогранность положительного воздействия ингибиторов АПФ на сердечно-сосуди-

Таблица 4. Основные ЭхоКГ-показатели у больных ГБ II стадии (3-я группа) в динамике лечения ($M \pm t$)

Показатель	1-я подгруппа (n=33)		2-я подгруппа (n=33)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ДА _д , см	3,13±0,04	3,12±0,05	3,15±0,04	3,11±0,05
ЛП, см	3,68±0,09	3,48±0,07	3,62±0,08	3,25±0,03
КСО, см ³	70,80±0,48	72,40±0,42*	70,60±0,45	68,00±0,39* [#]
КДО, см ³	163,30±1,42	161,80±1,28	163,10±1,38	157,40±1,23* [#]
УО, см ³	92,50±1,09	89,40±1,07*	92,50±1,02	89,40±1,03* [#]
МОК, л/мин	7,33±0,07	6,64±0,06*	7,38±0,07	6,44±0,06* [#]
ФВ, %	56,00±0,48	55,00±0,51	56,00±0,49	56,00±0,51
V _{CF} ^{c-1} , м/с	0,81±0,04	0,91±0,05	0,83±0,04	0,93±0,05
КДР, см	5,39±0,05	5,30±0,04	5,39±0,05	5,18±0,04
КСР, см	3,69±0,03	3,58±0,03	3,65±0,03	3,50±0,03
ТЗСЛЖ _д , см	1,34±0,05	1,28±0,02	1,34±0,05	1,17±0,02
ТМЖП _д , см	1,21±0,04	1,14±0,02	1,21±0,04	1,03±0,02
ММЛЖ, г	226,90±2,04	192,30±2,04*	226,90±2,02	180,80±2,01* [#]
ИММЛЖ, г/м ²	123,30±0,63	104,50±0,45*	123,30±0,64	98,30±0,42* [#]
ОТСЛЖ	0,47±0,02	0,45±0,01	0,47±0,02	0,42±0,01

стые заболевания и другие патологические состояния определяет широту их использования в клинической практике, в том числе и при заболеваниях печени [26, 27].

В результате проведенных исследований у больных в динамике лечения определена степень выраженности лечебного эффекта в каждой подгруппе. Применение энап-Н, квадроприла, диротона у больных 1-й подгруппы каждой группы способствовало нормализации АД, ЧСС и улучшению структурно-функционального состояния миокарда. Однако полного восстановления уровня исследуемых показателей у них не наблюдалось.

Применение энап-Н у больных 1-й группы побочных эффектов не вызывало, за исключением трех человек, у которых наблюдались нарушение стула, тошнота, небольшой кашель. Уменьшение дозы препарата способствовало устранению нежелательных эффектов.

Применение квадроприла больными 2-й группы переносилось хорошо, но у двух больных отмечались слабость и сухой кашель. Уменьшение дозы препарата сопровождалось устранением побочных эффектов.

Применение диротона больными 3-й группы переносилось хорошо, и лишь у одного больного наблюдалась диарея. Уменьшение дозы препарата способствовало восстановлению стула.

Сочетанное применение ингибиторов АПФ (энап-Н, квадроприла, диротона) с эссенциале-Н и лецитином у больных 2-й подгруппы каждой группы достоверно повыша-

ло лечебный эффект, что проявлялось восстановлением исследуемых показателей в большем количестве случаев, чем у больных 1-й подгруппы. Надо полагать, что повышение лечебного эффекта у больных 2-й подгруппы было обусловлено улучшением функционального состояния печени под влиянием эссенциале форте-Н, обладающего гепатопротекторным действием. Эссенциале активно участвует во внутриклеточном дыхании и биологическом окислении, улучшает окислительное фосфорилирование в энергетическом обмене клеток, повышает дифференциацию и регенерацию клеток, благоприятно влияет на улучшение метаболических процессов в печени. Кроме того, применение пищевой добавки лецитина способствует восстановлению липидного и углеводного обменов, а также метаболических процессов в организме. Таким образом, комбинированная терапия ГБ с применением препаратов, улучшающих функцию печени, позитивно влияла на АД, ЧСС и структурно-функциональные параметры миокарда левого желудочка.

Выводы

1. Включение в схему лечения больных ГБ II стадии наряду с ингибиторами АПФ эссенциале-форте Н и лецитина позволило добиться более выраженного антигипертензивного эффекта.

2. Назначение препаратов, улучшающих функциональное состояние печени и метаболические процессы в организме, благоприятно влияет на структурно-функциональные параметры миокарда.

Литература

1. Рекомендации по ведению больных с артериальной гипертензией Европейского общества по борьбе с гипертензией и Европейского кардиологического общества, 2003. Серце і судини 2003; 3: 14–26.
2. Мареев В.Ю., Сиренко Ю.Н., Амосова Е.Н. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента с позиции доказательной медицины. Ліки України 2004; 4 (81): 1, 78–81.
3. Журавльова Л.В. Функціональний стан печінки у хворих на гіпертонічну хворобу. Лаб. діагностика 2005; 3 (33): 9–11.
4. Дрозд Т.Н., Левадная М.Г., Бекетова Т.П. Изменения печени при некоторых других заболеваниях и патологических состояниях: Морфологическая диагностика заболеваний печени. Под ред. В.В. Серова, К. Лапиша. М.: Медицина, 1989: 249–259.
5. Журавлева Л.В. Показатели липидного обмена, уровень желчных кислот, эхокардиографические параметры у больных гипертонической болезнью и при сопутствующих хронических заболеваниях печени. Сучасна гастроентерологія, гепатологія 2005; 6 (26): 28–35.
6. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.S. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J. Amer. Coll. Cardiol. 1992; 19: 1550–58.
7. Ивашкин В.Т., Кузнецов Е.Н. Современные принципы антигипертензивной терапии. Терап. архив 2001; 1: 59–62.
8. Ковальова О.М., Шаповалова С.О. Шляхи оптимізації лікування хворих на гіпертонічну хворобу з ознаками гіпертрофії міокарда. Клін. фармація 1999; 3, 1: 33–36.
9. Задионченко В.С., Хруленко С.Б., Адашева Т.В., Погонченко И.В. Применение эналаприла у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Кардиология 2000; 10: 38–41.
10. Полимбетов Д.С., Крайсман В.А., Исаева Б.Г., Алиев Ф.Р. Эффективность квадроприла (спираприла) и каптоприла при эссенциальной гипертонии. Терап. архив 2000; 72, 10: 18–20.
11. Дзяк Г.В., Колесник Т.В. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – спираприл в кардиологии. Укр. кардиол. журн. 2001; 3: 1–7.

12. Амосова Е.Н. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии. Спироприл (квадроприл) – новый препарат с улучшенной переносимостью. Там же: 15–20.
13. Беловол А.Н., Князькова И.И., Горб Ю.Г. Влияние спиропрिला на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с артериальной гипертензией. Матер. науч.-практ. конф. «Щорічні терапевтичні читання: терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров'я». Харків, 2006: 8.
14. Журавлева Л.В. Гормональный статус у больных гипертонической болезнью и сопутствующими хроническими заболеваниями печени. Врач. практика 2005; 3: 32–37
15. Журавлева Л.В. Оксидантный стресс, состояние антиоксидантной системы и их взаимосвязь с геометрическими параметрами миокарда у больных гипертонической болезнью и при сопутствующих хронических заболеваниях печени. Медицина сегодня и завтра 2005; 3: 26–32.
16. Журавлева Л.В. Иммунные нарушения у больных гипертонической болезнью и сопутствующими хроническими заболеваниями печени. Медицина сегодня и завтра 2005; 4: 40–44.
17. Харченко Н.В., Анохина Г.А., Харченко В.В., Черненко В.В. Препараты эссенциальных фосфолипидов в лечении токсических поражений печени: 36. науч. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. К., 2000; 9, кн. 4: 190–194.
18. Амосова К.М., Гуляев-Зайцев С.С., Карел Н.О. та ін. Влияние соевого белка на показатели липидного обмена в сыворотке крови больных с гиперлипидемией на тлі хронічної ішемічної хвороби серця (подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження). Серце і судини 2004; 2 (6): 32–38.
19. Сидорова Л.Л., Сидорова Н.Н., Шамугія Б.К. Влияние препарата Непар Compositum на состояние сердечно-сосудистой системы у больных с мягкой артериальной гипертензией. Биол. терапия 2003; 2: 42–50.
20. Сіренко Ю.М., Граніч В.М. Оцінка антигіпертензивного ефекту лізиноприлу у хворих м'якою та помірною артеріальною гіпертензією. Укр. кардиол. журн. 2002; 4: 63–68.
21. Korner I.P., Lennings G. Assessment of prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertension. J. Hypertension 1998; 16: 715–723.
22. Смирнова Л.Г. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на гипертрофию левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Матер. XIV з'їзду терапевтів України. К., 1998: 252–253.
23. Бобров В.О., Жаринов О.Й. Стандарт лікування артеріальної гіпертензії на основі досягнень «доказової медицини»: узгоджені та суперечливі позиції. Укр. кардиол. журн. 2001; 3: 6–14.
24. 1999 WHO-ISH guidelines for the management of hypertension. J. Hypertension 1999; 11: 151–183.
25. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія 2002. 2-ге вид., доп. К.: МОРІОН, 2002: 134–139.
26. Панченко Г.Ю., Рудик Ю.С., Бабак М.О. др. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, содержащих карбоксильную группу, на артериальную гипертензию у больных с неалкогольным стеатогепатитом. Матер. науч.-практ. конф. «Щорічні терапевтичні читання: терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров'я». Харків, 2006: 116.
27. Шустваль Н.Ф., Малый В.П., Пеньков Д.Б. Опыт применения диротона (лизиноприла) и эналаприла малеата для лечения мягкой артериальной гипертензии у больных с хроническим гепатитом. Укр. мед. часопис 2004; 1: 45–50.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА СПОСОБІВ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ II СТАДІЇ З УРАХУВАННЯМ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ

Л.В. Журавльова

Обстежено 185 хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, довільно розподілених на три групи по дві рівноцінні підгрупи, котрих лікували по різних схемах. Включення в схему лікування хворих поряд з інгібіторами АПФ есенціале-форте Н і лецитину дозволило одержати більш виражений антигіпертензивний ефект, а також сприяло поліпшенню структурно-функціональних параметрів міокарда.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ремоделювання міокарда, лікування.

COMPARATIVE ESTIMATION OF THE METHODS TO CURE HYPERTENSION II STAGE CONSIDERING ALSO THE LIVER FUNCTIONAL STATUS

L.V. Zhuravlyova

185 H-patients II stage were examined. The patients were arbitrary subdivided into 3 groups. Consequently each group was subdivided into two similar Sub-groups with different methods to cure. Inclusion of Essenciale forte-H and Lecithin simultaneously with inhibitor APF into the treatment regimen of H-patients, II stage, helped receive a more expressed antihypertensive effect and also favorably influenced the structural and functional parameters of myocardium.

Key words: hypertension, myocardium remodelling, treatment.

Поступила 12.06.06

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Н.А. Алексеенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Проведено исследование по оценке иммунновоспалительной активности (клеточного и гуморального звеньев иммунитета, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и СРБ) при различных типах постинфарктного ремоделирования, осложненного ХСН, у 115 больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Показано, что концентрическая и эксцентрическая гипертрофии миокарда ЛЖ сердца сопровождаются достоверным увеличением уровня ИЛ-1 β при сравнении с группой больных с нормальной геометрией сердца. Эксцентрическая гипертрофия характеризуется увеличением общего количества лимфоцитов, Т- и В-лимфоцитов.

Ключевые слова: клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, провоспалительные цитокины, постинфарктное ремоделирование.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – широко распространенный патологический синдром, который является наиболее частой причиной инвалидности и смертности больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Количество пациентов, страдающих ХСН, стремительно растет, несмотря на успехи, достигнутые в последние десятилетия в этой области [1]. Утрата части функционирующего миокарда вследствие инфаркта, повторяющихся ишемий, воспалительного процесса, а также хроническая перегрузка сердца объемом и/или давлением сопровождаются комплексом структурных изменений, которые называются ремоделированием [2]. Ремоделирование часто предшествует появлению клинических симптомов ХСН, может усугубить систолическую и диастолическую дисфункцию желудочков и отрицательно влиять на выживаемость больных [3].

Достижения в области иммунологии и молекулярной биологии свидетельствуют о важной роли иммунной активации в патогенезе ремоделирования при ХСН. В связи с особенностями патогенеза ХСН у больных с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией сердца, включая тесную взаимосвязь иммунных воспалительных реакций, необходимо разработать надежные и чувствительные маркеры инициации и прогрессирования данного состояния [4]. Наиболее важными факторами иммунной системы, вовлеченными в ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) сердца, являются провоспалительные цитокины [5]. Молекулярные патогене-

тические механизмы, лежащие в основе цитокин-индуцированных нарушений инотропной функции сердца, ишемической дисфункции ЛЖ, ремоделирования миокарда у больных ишемической болезнью сердца, остаются на сегодняшний день недостаточно ясными.

Целью исследования явилось изучение диагностической и прогностической значимости активации провоспалительных цитокинов и показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы в патогенезе ремоделирования у больных постинфарктным кардиосклерозом, течение которого осложнилось ХСН.

Материал и методы. Обследовано 115 больных с ХСН, перенесших 6 недель назад острый инфаркт миокарда, в возрасте от 39 до 80 лет, средний возраст – (57,72 \pm 9,97) лет. В исследование не включали пациентов с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, иммунокомплексными заболеваниями и хроническими заболеваниями в стадии обострения.

По типу гипертрофии миокарда ЛЖ сердца [6] все больные были разделены на три группы наблюдения: 1-я (17 чел.) – пациенты с нормальной геометрией сердца, то есть те, у которых индекс относительной толщины (ИОТ) миокарда ЛЖ был равен 0,45 и индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ был меньше 80 г/м²; 2-я (61 чел.) – больные с ИОТ > 0,45 и ИММ > 80 г/м², то есть с концентрической гипертрофией; 3-я (37 чел.) – больные с ИОТ < 0,45 и ИММ > 80 г/м², то есть с эксцентрической гипертрофией миокарда.

Обследование больных включало общеклинические методы, определение уровней С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухолей α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ) 1 β и 6, оценку иммунологического статуса, электрокардиографию, ультразвуковое исследование сердца.

Сывороточные концентрации СРБ, ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 определяли твердофазовым иммуноферментным методом («Протеиновый контур», Россия). Клеточное звено иммунитета оценивали путем определения основных популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови с использованием панели моноклональных антител («Клоноспектр», Россия) методом непрямой реакции поверхностной иммунофлуоресценции. О состоянии гуморального иммунитета судили по определению содержания В-лимфоцитов, иммуноглобулинов основных классов (IgG, IgA, IgM) в сыворотке крови методом простой радиальной иммунодиффузии (по Манчини) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом осаждения 3,5%-ным полиэтиленгликолем с последующим фотоколориметрированием.

Морфофункциональное состояние ЛЖ сердца изучали методами одно-, двухмерной и доплер-эхокардиографии в импульсном режиме датчиком 3,5 МГц в четырех сердечных циклах из стандартных доступов на аппарате «SIM-5000 Plus» фирмы «Biomedica» (Италия). Верификация функционального класса ХСН проводилась с использованием теста с 6-минутной ходьбой. Полученные результаты обработали с помощью непараметрических методов статистики.

Результаты и их обсуждение. При анализе полученных данных (табл. 1) отмечено повышенное содержание СРБ в группе больных с эксцентрической гипертрофией миокарда ЛЖ сердца, но достоверно этот показатель не отличался от аналогичного показателя в группах с нормальной геометрией сердца ($p_{н-э} > 0,1$) и концентрической гипертрофией ($p_{к-э} > 0,1$). Группы наблюдения с концентрической гипертрофией и нормальной геометрией сердца имели практически равные значения СРБ ($p_{н-к} > 0,1$).

Медианы ФНО- α в группах наблюдения достоверно не различались между собой ($p > 0,05$), но отмечено, что максимальный уровень ФНО- α был у пациентов с концентрической гипертрофией миокарда.

Уровень ИЛ-1 β при концентрической ($p_{н-к} = 0,02$) и эксцентрической ($p_{н-э} = 0,04$) гипертрофии достоверно превышал таковой группы пациентов с нормальной геометрией сердца, но между собой медианы ИЛ-1 β указанных групп наблюдения достоверно не различались ($p > 0,05$). Закономерностей в динамике ИЛ-6 в зависимости от типа ремоделирования выявлено не было, но прослеживалось недостоверное ($p > 0,05$) снижение уровня этого показателя у больных с концентрической и эксцентрической гипертрофией миокарда ЛЖ сердца.

Таким образом, концентрическая и эксцентрическая гипертрофии миокарда ЛЖ сердца сопровождалась достоверным увеличением уровня ИЛ-1 β в сыворотке крови больных постинфарктным кардиосклерозом с ХСН, что подтверждает влияние системы иммунного воспаления, прежде всего ИЛ-1 β , на процессы постинфарктного ремоделирования и придает ИЛ-1 β диагностическую ценность.

Предполагается, что деградация фибриллярного коллагена при ХСН связана со способностью провоспалительных цитокинов регулировать экспрессию тканевого ингибитора металлопротеиназ [7]. Доказано, что активация матрикса металлопротеиназ вовлечена в патогенез ремоделирования ЛЖ при ХСН. Продемонстрировано уменьшение степени ремоделирования ЛЖ на экспериментальной модели ХСН у крыс [8] при терапии ингибиторами матрикса металлопротеиназ. Известно, что миоциты обладают способностью активировать ген ФНО- α и самостоятельно продуцировать ФНО- α [9]. Предполагается, что ФНО- α и другие провоспалительные цитокины могут выступать в качестве биохимических посредников между растяжением и ремоделированием ЛЖ сердца [10]. Остается невыясненным, является ли миокардиальная продукция провоспалительных цитокинов первичной или вторичной.

Таблица 1. Содержание СРБ и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных постинфарктным кардиосклерозом в зависимости от типа ремоделирования, $Me (Me_n - Me_e)$

Показатель	Нормальная геометрия сердца (n=17)	Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (n=61)	Эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (n=37)
СРБ, мг/л	4,46 (3,47–7,34)	4,40 (3,30–6,48)	5,15 (3,60–8,17)
ФНО- α , пг/мл	123,96 (73,70–272,60)	155,51 (51,80–223,20)	108,30 (72,38–309,90)
ИЛ-1 β , пг/мл	96,13 (54,50–150,40)	189,60 (133,05–275,45)	165,40 (114,63–357,91)
ИЛ-6, пг/мл	108,77 (73,10–128,50)	97,36 (75,0–186,0)	88,94 (60,81–142,17)

Также известно, что провоспалительные цитокины, в частности ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, стимулируют синтез оксида азота в кардиомиоцитах путем стимуляции индуцированной синтазы. Оксид азота оказывает прямое токсическое действие на миокардиоциты, активирует процессы интерстициального роста и фиброза, потенцирует отрицательное инотропное действие провоспалительных цитокинов и апоптоз [4].

Содержание провоспалительных цитокинов у больных ХСН взаимосвязано с состоянием других факторов иммунной системы: функциональной активностью клеточного звена иммунитета, продукцией хемоаттрактантов и экспрессией молекул адгезии [7]. Провоспалительные цитокины продуцируются в основном макрофагами, активированными моноцитами разного происхождения, кератоцитами, фибробластами, эндотелиоцитами, а также Т- и В-лимфоцитами, натуральными киллерами и нейтрофилами [11]. Было отмечено максимальное относительное число общих лимфоцитов у больных с эксцентрической гипертрофией миокарда ЛЖ, их медиана была достоверно ($p_{к-а}=0,04$) выше таковой больных с концентрической гипертрофией миокарда ЛЖ. Аналогичная динамика отмечена для Т- и В-лимфоцитов. Так, при эксцентрической гипертрофии медиана Т-лимфоцитов была достоверно ($p_{к-а}=0,04$) выше, чем у больных с концентрической гипертрофией, но существенно не отличалась от таковой группы пациентов с нормальной геометрией сердца. Уровни же В-лимфоцитов при концентрической и эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ были достоверно ($p_{н-к}=0,0303$, $p_{н-а}=0,04$) повышенными по сравнению с таковыми группы с нормальной

геометрией сердца, но между собой статистически значимых отличий не имели.

Исходя из полученных нами данных, можно предположить, что источниками провоспалительных цитокинов при концентрической и эксцентрической гипертрофии миокарда у больных постинфарктным кардиосклерозом с ХСН скорее всего являются лимфоциты, что подтверждается найденными в повышенном количестве уровнями Т- и В-лимфоцитов.

В то же время провоспалительные цитокины обладают способностью стимулировать продукцию иммунокомпетентных клеток [12]. Их особенностью является большой и во многих случаях перекрещивающийся спектр действия, а именно активация лимфоцитарного звена иммунитета и, как следствие, пролиферация и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов; усиление цитотоксичности; воздействие на продукцию иммуноглобулинов; повышение функциональной активности нейтрофилов, остеокластов и фибробластов и, как следствие, усиление фагоцитоза; стимуляция синтеза клетками печени белков острой фазы; активация других макрофагов, синтез и секреция последними ИЛ-1 и ФНО. У больных с концентрической и эксцентрической гипертрофией миокарда ЛЖ были отмечены повышенные значения фагоцитарного числа (ФЧ) и фагоцитирующих нейтрофилов (ФН) по сравнению с больными с нормальной геометрией сердца, но достоверных отличий ($p>0,05$) данные показатели не имели (табл. 2).

Таким образом, активация системы цитокинов с повышением уровня ИЛ-1 β , а также увеличение содержания Т- и В-лимфоцитов, ФН и ФЧ играют важную роль в процессах ремоделирования миокарда у больных постинфарктным кардиосклерозом с ХСН.

Таблица 2. Основные показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных постинфарктным кардиосклерозом с ХСН в зависимости от типа ремоделирования, Me ($Me_n - Me_e$)

Показатель	Нормальная геометрия сердца (n=17)	Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (n=61)	Эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (n=37)
Отн. количество общих лимфоцитов, %	42,00 (29,0–43,1)	39,31 (30,0–42,0)	43,36 (40,00–46,15)
Т-лимфоциты, %	53,00 (49,0–66,7)	50,00 (43,22–57,87)	56,53 (53,0–62,0)
Т-супрессоры, %	24,00 (16,41–31,00)	21,00 (19,8–27,0)	20,40 (19,2–23,6)
В-лимфоциты, %	4,95 (4,0–5,0)	7,78 (6,29–8,00)	6,38 (5,0–9,0)
ФН, %	94,00 (94,0–97,2)	94,00 (88,00–98,63)	95,27 (92,00–97,75)
ФЧ	2,97 (2,9–4,4)	3,13 (2,6–3,5)	3,33 (3,12–3,60)
ЦИК, усл.ед.	80,00 (71,0–88,0)	79,00 (78,0–110,0)	83,00 (69,0–103,0)
IgG, г/л	10,80 (8,9–11,7)	10,70 (9,46–11,80)	9,95 (9,04–11,70)
IgA, г/л	1,92 (1,50–2,05)	2,08 (1,28–3,06)	2,21 (1,7–3,0)
IgM, г/л	0,65 (0,62–0,73)	0,78 (0,64–0,85)	0,68 (0,55–0,80)

Примечание. ФН – фагоцитирующие нейтрофилы; ФЧ – фагоцитарное число.

Иммуновоспалительная теория патогенеза и прогрессирования ХСН и ремоделирования является сравнительно новым направлением в современной кардиологии, что обуславливает необходимость дальнейшего и более глубокого ее изучения для оптимизации диагностики, лечения и профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы

1. Эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка сердца, развившаяся у

больных с ХСН на фоне постинфарктного кардиосклероза, сопровождается более существенными изменениями в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, которые характеризуются статистически значимым увеличением общего числа лимфоцитов, Т- и В-лимфоцитов.

2. Концентрическая и эксцентрическая гипертрофии миокарда левого желудочка у больных постинфарктным кардиосклерозом с ХСН характеризуются достоверным увеличением уровня ИЛ-1 β .

Литература

1. Дзяк Г., Васильева Л., Ханюков А. Хроническая сердечная недостаточность: современные представления. Доктор 2001; 4 (8): 8–10.
2. Ускова О.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Ремоделирование левого желудочка у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность 2004; 5, 3: 137–139.
3. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической сердечной недостаточности кровообращения. Кардиология 1997; 5: 63–70.
4. Тепляков А.Т., Дебилов М.М., Болотская Л.А., Степачева Т.А. Роль активации провоспалительных цитокинов и продукции аутоиммунных комплексов в патогенезе сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца. Клини. медицина 2004; 82, 8: 15–20.
5. Bachetti T., Ferrari R. The dynamic balance between heart function and immune activation. Eur. Heart J. 1998; 19: 681–682.
6. Сучасна діагностика та лікування гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію: Метод. рекомендації АМН України. К., 2002. 24 с.
7. Кремнева Л.В., Абатурова О.В. Молекулярно-клеточные механизмы ремоделирования миокарда при сердечной недостаточности. Клини. медицина 2003; 2: 4–7.
8. Dollery C.M., McEwan J.D., Henney A.M. Matrix metalloproteinase and cardiovascular disease. Circ. Res. 1995; 77: 863–868.
9. Kapadia S., Lee J.R., Torre-Amione G. et al. Tumor necrosis factor gene and protein expression in adult feline myocardium after endotoxin administration. J. Clin. Invest. 1995; 96: 1042–52.
10. Oral H., Sivasubramanian N., Dyke D.B., Mehta R.H., Grossman P.M. et al. Myocardial proinflammatory cytokine expression and left ventricular remodeling in patients with chronic mitral regurgitation. Circulation 2003; 107: 831.
11. Галактионов В.Г. Иммунология. М.: Нива России, 2000. 488 с.
12. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999: 308–313.

ІМУНОЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ПОСТІНФАРКТНИЙ КАРДІОСКЛЕРОЗ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Н.О. Алексєєнко

Проведено дослідження іммунозапальної активності (клітинного і гуморального імунітету, ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та С-реактивного білка) при різних типах постінфарктного ремоделювання, що ускладнилося ХСН, у 115 хворих, котрі перенесли гострий інфаркт міокарда. Показано, що концентрична та ексцентрична гіпертрофії міокарда лівого шлуночка серця супроводжуються достовірним збільшенням рівня ІЛ-1 β у порівнянні з хворими з нормальною геометрією серця. Також ексцентрична гіпертрофія характеризується підвищеними рівнями загальної кількості лімфоцитів, Т- та В-лімфоцитів.

Ключові слова: клітинний імунітет, гуморальний імунітет, прозапальні цитокини, постінфарктне ремоделювання.

IMMUNE INFLAMMATORY ACTIVITY AT VARIOUS TYPES OF LEFT VENTRICULAR REMODELLING OF HEART IN PATIENTS WITH POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS AND CHRONIC HEART FAILURE

N.A. Alekseenko

We studied immune inflammatory activity (cellular and humoral parts of immunity, TNF- α , IL-1 β , IL-6 and C-reactive protein) at various types of left ventricular remodelling, which was complicated chronic heart failure. We have examined 115 patients. It has established that concentric and eccentric hypertrophies of a myocardium of a left ventricle of heart were accompanied by authentic increase in level IL-1 β than into group of patients with normal geometry of heart. The eccentric hypertrophy was characterized also by increase in levels of general lymphocytes, T-lymphocytes and B-lymphocytes.

Key words: cellular immunity, humoral immunity, proinflammatory cytokines, postinfarction remodelling.

Поступила 10.04.06

ВЛИЯНИЕ ПРОЦЕДУР ЛЕЧЕБНОЙ ГИМНАСТИКИ НА ОТДЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

М.П. Кириченко

Харьковский государственный медицинский университет

Устанавливали полезные эффекты комбинированной терапии, включающей специальную лечебную гимнастику, у больных артериальной гипертонией. Отмечена корригирующая активная эффективность такого лечения, которая была более выраженной по сравнению с самостоятельной фармакотерапией. В случаях гипокинетического и эукинетического типов гемодинамики отмечалось увеличение сердечного выброса и уменьшение периферического сосудистого сопротивления, в случае с гипокинетическим типом – уменьшение ударного объема с компенсаторным повышением сосудистой резистентности. Изменения гемодинамики в процессе лечения обусловили снижение как систолического, так и диастолического давления.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, функциональная диагностика, лечебная гимнастика.

Артериальная гипертония (АГ) является широко распространенным заболеванием и основным фактором риска смерти от сердечно-сосудистой патологии [1]. Это заболевание характеризуется изменениями центральной и периферической гемодинамики, способствующими его прогрессированию. Коррекция гемодинамических нарушений является одной из основных задач при лечении АГ и важнейшим условием эффективности терапии таких больных [2–4].

В клинической практике все большая роль отводится применению физических факторов как методов функциональной регуляции организма. Положительный эффект от применения комплексов лечебной гимнастики обусловлен активацией механизмов саногенеза, при этом уменьшается выраженность побочных влияний лекарственных средств, повышаются адаптивные реакции организма [5–8].

Целью данного исследования было изучение влияния на гемодинамику больных АГ комплексной терапии с включением комплексов лечебной гимнастики.

Материал и методы. Обследовали 135 больных АГ (104 женщины и 31 мужчина) в возрасте от 24 до 59 лет, средний возраст (41,5±0,8) года. Критерием включения в исследование явилась диагностированная эссенциальная АГ (по данным тонометрии, электрокардиографии, офтальмоскопии, эхокардиографии, анализа мочи, уровня мочевины и креатинина крови). Критериями исключения были симптоматическая АГ, некупированный гипертонический криз, ост-

рый инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия, желудочковая экстрасистолия IV и V классов по В. Lown, атриовентрикулярная блокада II и III степени.

Классификация АГ осуществлялась на основании рекомендаций ВОЗ/МОГ 1999 г. согласно отечественному пересмотру с учетом уровня АД, наличия критериев риска сердечно-сосудистых осложнений. АГ I степени диагностирована у 32 %, II степени – у 68 % пациентов. Наиболее распространенными факторами риска являлись гиподинамия, отягощенная наследственность по АГ, ожирение.

Фармакотерапия проводилась всем больным дифференцированно, с учетом сопутствующей патологии, наличия показаний и противопоказаний к применению определенных групп препаратов. Преимущественно использовались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики, антагонисты кальция, β-блокаторы.

В зависимости от применявшихся методов лечения все больные АГ методом случайной выборки были разделены на группы. В основную группу вошли 93 больных, получавших медикаментозную антигипертензивную терапию в комплексе с процедурами лечебной гимнастики; группу сравнения составили 42 больных, получавших только медикаментозную терапию. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени АГ, риску сердечно-сосудистых осложнений и получаемой медикаментозной терапии.

Процедуры лечебной гимнастики назначались больным с их согласия на 2–3-й день

пребывания в стационаре после проведения обследования с целью исключения симптоматической АГ, купирования осложнений. Процедуры проводили в первой половине дня, через 3–4 ч после приема больными утренней дозы препаратов. В ходе каждой процедуры контролировали самочувствие больных, АД (до и после процедуры).

Программа исследования включала определение уровня базального АД методом тонометрии; уровня АД непосредственно до и после процедур лечебной гимнастики, при отсутствии процедур ежедневно через 3–4 ч после приема утренней дозы препаратов; исследование гемодинамики методом эходоплерокардиографии (ЭхоДКГ) с помощью ультразвукового аппарата ACUSON 128-P10M.

Результаты. За время прохождения курса лечения отмечено достоверное снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) базального АД у больных обеих групп. У больных основной группы САД снизилось на 23,1 % ($p < 0,001$), ДАД – на 17,4 % ($p < 0,001$), в группе сравнения – на 16,4 % ($p < 0,001$) и 8,4 % ($p < 0,001$) соответственно. Уровень САД и ДАД после лечения в основной группе был достоверно ниже, чем в группе сравнения. После курса терапии с использованием лечебной гимнастики значения САД и ДАД были ниже, чем у больных группы сравнения.

С целью выявления гемодинамических механизмов полученного гипотензивного эффекта у больных исследовали параметры гемодинамики в начале и конце курса лечения. Обследовано 95 (70,4 %) из 135 пациентов: в основной группе ЭхоДКГ проведена 63 (46,7 %) больным, в группе сравнения – 32 (23,7 %).

Сопоставление значений минутного объема крови (МОК) и периферического сопротивления сосудов (ПСС) позволило выделить у обследуемых три типа гемодинамики: эукинетический (ЭТГ) – при нормальном значении МОК и соответственно сердечного индекса (СИ) и повышенном ПСС; гиперкинетический (ГТГ) – при повышенном значении СИ и различном ПСС, а также гипокинетический (гипоТГ) – при пониженном значении СИ и высоком ПСС. Наиболее часто у больных АГ регистрировался ЭТГ – у 52,3 %; ГТГ встречался у 25,4 %, гипоТГ – у 22,3 % больных.

У пациентов, получавших процедуры лечебной гимнастики, после курса лечения произошло снижение удельного ПСС (УПСС) до нормальных значений (на 23,4 %; $p < 0,01$). Кроме того, повысилась контрактильная способность миокарда, о чем свидетельствовало увеличение ударного индекса (УИ) на

19,3 % ($p < 0,01$), снижение конечного систолического объема (КСО), индекс конечного систолического размера левого желудочка (ИКСРЛЖ) уменьшился на 11,3 % ($p < 0,05$). Соответственно указанным изменениям повысилась и фракция выброса (ФВ) на 15,7 % ($p < 0,05$), при этом значение ФВ после лечения в основной группе было достоверно выше, чем в группе сравнения. Снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 8,6 % ($p < 0,05$) при использовании в комплексном лечении процедур лечебной гимнастики у больных обусловило сохранение нормальных значений СИ, несмотря на увеличение УИ, что характеризовало оптимальное функционирование кровообращения.

В группе сравнения у больных с ЭТГ также отмечена тенденция к снижению УПСС, что, вероятно, и обусловило гипотензивный эффект лечения. Однако это изменение было недостоверным, и уровень УПСС после лечения оставался выше нормальных значений. У пациентов группы сравнения после курса лечения отмечено повышение инотропного резерва сердца, о чем свидетельствовало увеличение УИ на 13,0 % ($p < 0,05$). Однако значение УИ после лечения в группе сравнения было достоверно ниже, чем у больных основной группы. Остальные показатели в группе сравнения изменились недостоверно. В процессе лечения у всех больных с ЭТГ произошла благоприятная гемодинамическая перестройка в пределах данного типа.

У больных с ГТГ после курса лечения с применением лечебной гимнастики произошло снижение СИ на 19,6 % ($p < 0,01$) как за счет уменьшения инотропизма сердца (УИ уменьшился на 21,9 %; $p < 0,01$), так и за счет урежения сердечного ритма (ЧСС снизилась на 10,4 %; $p < 0,01$), табл. 1. Снижение УИ произошло на фоне уменьшения конечного диастолического объема (КДО) и тенденции к повышению КСО сердца, о чем свидетельствует достоверное снижение индекса конечного диастолического размера левого желудочка (ИКДРЛЖ) и недостоверное повышение ИКСРЛЖ за время курса лечения. Это обусловило сохранение значения ФВ на должном уровне. Кроме того, у пациентов основной группы с ГТГ отмечено повышение УПСС в пределах принятой нормы, что можно расценивать как явление компенсаторного характера в ответ на снижение сердечного выброса.

У больных с ГТГ, лечившихся другими методами, достоверно снизился УИ, но его значение после лечения было достоверно выше соответствующего параметра у больных основной группы. Наряду с этим, у больных группы сравнения с ГТГ достоверно повыси-

Таблица 1. Изменение параметров ЭхоДКГ у больных АГ с исходным гиперкинетическим типом гемодинамики при различных методах лечения ($X \pm t$)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИКДРЛЖ, см/м ²	2,99±0,11	2,64±0,10	2,86±0,14	2,68±0,13
ИКСРЛЖ, см/м ²	1,72±0,08	1,76±0,06	1,73±0,11	1,76±0,12
УИ, мл/м ²	52,90±2,30	41,30±1,80*	53,40±2,20	47,20±1,86*#
ФВ, %	58,40±2,54	60,54±2,46	58,20±2,54	57,60±2,42
ЧСС, мин ⁻¹	80,60±1,80	72,20±1,60*	77,40±1,80	73,20±1,60
СИ, л·мин ⁻¹ ·м ⁻²	4,85±0,25	3,90±0,21	4,82±0,26	4,45±0,25
УПСС, дин·с·см ⁻⁵ /м ²	2060,60±102,00	2482,50±112,40*	2112,20±105,40	2528,60±116,80*

Примечание. *, # $p < 0,05$; достоверность по сравнению с показателем до лечения и показателем у больных основной группы после лечения. Здесь и в табл. 2.

лось УПСС, остальные параметры значимо не изменились.

У больных с гипотГ УИ, ФВ была ниже, чем у пациентов с другими гемодинамическими типами, более высоким был ИКСРЛЖ, уровень УПСС значительно превосходил таковой у пациентов с другими гемодинамическими типами (табл. 2).

достоверных изменений не произошло, после лечения значения УИ и ФВ были достоверно ниже, чем у больных основной группы.

В результате благоприятных гемодинамических сдвигов к концу курса лечения в основной группе доля больных с ЭТГ повысилась с 52,15 до 63,00 %. В группе сравнения существенного изменения соотношения

Таблица 2. Изменение параметров ЭхоДКГ у больных АГ с исходным гипокинетическим типом гемодинамики при различных методах лечения ($X \pm t$)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИКДРЛЖ, см/м ²	2,94±0,12	2,62±0,10*	2,90±0,21	2,70±0,20
ИКСРЛЖ, см/м ²	2,26±0,10	1,90±0,08*	2,30±0,20	2,10±0,18
УИ, мл/м ²	32,25±1,80	40,16±2,10*	32,00±2,00	34,10±2,00#
ФВ, %	45,10±2,12	54,60±2,25*	44,50±2,10	47,90±2,20#
ЧСС, мин ⁻¹	65,80±1,20	64,60±1,24	64,20±1,40	62,60±1,10
СИ, л·мин ⁻¹ ·м ⁻²	2,11±0,08	2,59±0,12*	2,17±0,16	2,32±0,14
УПСС, дин·с·см ⁻⁵ /м ²	4185,50±252,00	3176,00±224,00*	4170,60±261,00	3580,00±256,00

У пациентов с гипотГ, проходивших лечебную гимнастику, после курса УПСС снизилось на 24,1 % ($p < 0,05$), однако его уровень по-прежнему превышал норму. Наряду с этим, у больных улучшилась пропульсивная способность миокарда, о чем свидетельствовало увеличение УИ на 19,7 % ($p < 0,05$). При неизменной ЧСС это обусловило повышение СИ на 18,5 % ($p < 0,01$). ФВ возросла на 17,4 % ($p < 0,01$). Об усилении инотропизма сердца свидетельствовало также уменьшение КДО и КСО, выразившееся в снижении ИКСРЛЖ (на 15,9 %; $p < 0,05$) и ИКДРЛЖ (на 19,8 %; $p < 0,05$).

В группе сравнения у пациентов с гипотГ при сходных с основной группой тенденциях

типов гемодинамики за курс лечения не произошло.

Особенности специфической адаптации, развивающиеся под влиянием тренировки, обусловлены выбором не только определенного типа упражнений, но и конкретных характеристик физической нагрузки. В зависимости от избранного сочетания основных характеристик нагрузки формируется срочный тренировочный эффект, определяемый величиной и направленностью происходящих в организме физиологических изменений. При достаточном числе повторений нагрузки с определенным срочным тренировочным эффектом в организме возникают специфические адаптационные изменения, ко-

торые и проявляются в кумулятивном эффекте определенного вида.

Общая направленность воздействия нагрузки, зависящая от избранных дозировок ее основных характеристик, наиболее полно проявляется в величине и характере происходящих при работе биоэнергетических сдвигов. Скорость преобразования энергии в различных метаболических процессах зависит от относительной мощности выполняемого упражнения. Количественные критерии с успехом могут быть использованы при оценке кумулятивного воздействия нагрузок, применяемых в течение длительного периода времени.

Адаптационные изменения в отдельных органах и их функциях, наблюдаемые в ответ на применяемые формы интервальной процедуры, происходят гетерохронно, то есть не одновременно, с разной скоростью и степенью интенсивности. Явление гетерохронизма адаптационных перестроек в организме хорошо прослеживается по показате-

лям как срочного, так и кумулятивного эффектов процедуры лечебной гимнастики.

Выводы

1. Комплексная терапия с применением лечебной гимнастики оказывает более выраженное корригирующее влияние на гемодинамику больных АГ, чем использование только фармакотерапии.

2. Направленность изменений определяется исходным состоянием кровообращения: при гипокINETическом и эукинетическом типах гемодинамики происходит увеличение сердечного выброса, снижение периферического сопротивления сосудов; при гиперкинетическом типе гемодинамики – снижении УИ и СИ, компенсаторное повышение сосудистого сопротивления.

3. Изменения гемодинамики за курс лечения приводят к снижению показателей как САД, так и ДАД и переходу у 11 % больных «крайних» типов гемодинамики в эукинетический.

Литература

1. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. Новое в диагностике и лечении. Клиническая оценка причин и механизмов развития. М., 1997. 400 с.
2. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия): причины, механизмы, клиника, лечение. СПб., 1995. 311 с.
3. Дядык А.И., Багрий А.Э., Лебедь И.А. Стресс-эхокардиография. Кардиология 1996; 36, 2: 59–62.
4. Смаль В.Д. Физическая реабилитация студентов с артериальной гипертензией. Тез. докл. V съезда физиотерапевтов и курортологов УССР (октябрь 1991 г.). Одесса, 1991: 118–119.
5. Белова Е.В. Участие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в повышении АД под влиянием эмоциональной нагрузки при гипертензии. Кардиология 1993; 31, 6: 37–40.
6. Вечерин О.К., Ермоленко Ф.М. Особенности личности больных гипертонической болезнью и физические тренировки низкой интенсивности. Клиническая медицина 1995; 73, 5: 73–74.
7. Кочаров А.М., Бритов А.Н., Коваль А.И. Влияние различных режимов физической тренировки на динамику артериального давления и физической работоспособности лиц с «мягкой» артериальной гипертензией. Терап. архив 1991; 63, 12: 57–60.
8. Козулица Г.С., Кельцев В.А. Механизмы регуляции сердечной деятельности на разных этапах одновременной адаптации к физическим нагрузкам. Кардиология 1991; 31, 8: 53–54.

ВПЛИВ ПРОЦЕДУР ЛІКУВАЛЬНОЇ ГІМНАСТИКИ НА ОКРЕМІ ПОКАЗНИКИ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

М.П. Кириченко

Визначали корисні ефекти комбінованої терапії, яка включала спеціальну лікувальну гімнастику у хворих на артеріальну гіпертензію. Відмічена коригуюча активна ефективність такого лікування, яка була більш значною у порівнянні із самостійною фармакотерапією. У випадках гіпокінетичного та еукінетичного типів гемодинаміки відзначалося збільшення серцевого викиду та зменшення периферичного судинного опору, у випадку з гіпокінетичним типом – зменшення ударного об'єму з компенсаторним підвищенням судинної резистентності. Зміни гемодинаміки зумовили зниження як систолічного, так і діастолічного тиску.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, функціональна діагностика, лікувальна гімнастика.

INFLUENCE OF PROCEDURE OF THERAPEUTIC PHYSICAL TRAINING ON SOME INDEXES OF HAEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

M.P. Kirichenko

It was carried out the determination of useful effects of combined therapy including special therapeutic physical training in hypertensive patients. There was corrective haemodynamic efficacy of such treatment which was more expressed than pharmacotherapy alone. In cases of hypokinetic and eukinetic types of haemodynamics there were increase of cardiac output and decrease of cardiac stroke compensatory increase of vascular resistance. The treatment changes resulted in decline of both systolic and diastolic pressure.

Key words: essential hypertension, functional diagnostic, therapeutic physical training.

Поступила 04.04.06

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДЛИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА КРОВИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Е.М. Кривоносова

Харьковский государственный медицинский университет

Изучали влияние комплексной терапии больных сахарным диабетом с заболеваниями гастродуоденальной зоны на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Показано значительное возрастание антиоксидлительного потенциала и торможение аутоиммунных процессов при применении антиоксидантных, метаболических и иммуноотропных препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет, перекисное окисление липидов, гастродуоденальная система, лечение.

Проявления инсулинозависимого сахарного диабета (ИЗСД) носят полиорганый характер, демонстрируя системные изменения в организме больного. Являясь изначально заболеванием с метаболическими расстройствами, ИЗСД по мере прогрессирования болезни вовлекает в патологический процесс большинство органов и систем диабетика [1–6]. Современная медицина обладает широким спектром препаратов, нормализующих углеводный гомеостаз, улучшающих гемодинамические процессы, микроциркуляцию и реологические свойства крови, стимулирующих репаративные процессы [1, 3, 6]. Тем не менее до сих пор ни один из разработанных комплексных подходов к лечению больных ИЗСД не позволяет значительно улучшить прогноз и качество жизни при этом заболевании.

Необходим поиск новых путей оптимизации патогенетической терапии ИЗСД. Недостатком звеном может быть коррекция состояния органов гастродуоденальной зоны, которые осуществляют регуляторные влияния на углеводный обмен путем изменения скорости всасывания глюкозы [3, 5–7]. ИЗСД отрицательно сказывается на моторике желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), замедляя опорожнение желудка. Пониженная гастродуоденальная моторика приводит к возрастанию постпрандиальной гипергликемии, ухудшая гликемический контроль. Диабетическая гастропатия (ДГ) является проявлением полинейропатии в проекциях на моторно-эвакуаторную функцию желудка. Большинство гастроэнтерологов считают ее исключительно функциональным феноменом. Тем не менее вызывают интерес состояние слизистой оболочки же-

лудка и ДПК у больных ИЗСД, а также возможные механизмы ее поражения. Разработан комплекс прокинетической (мотилиум), метаболической (эспа-липон) и иммуноотропной (циклоферон) терапии.

Целью исследования было определение влияния комплексной терапии заболеваний желудка и ДПК на фоне ИЗСД с применением прокинетических, метаболических и иммуноотропных препаратов в сочетании с антигеликобактерной терапией на состояние антиоксидлительного потенциала крови.

Материал и методы. Обследовано 210 пациентов, находившихся на лечении в эндокринологическом и гастроэнтерологическом отделениях областной клинической больницы г. Харькова. Все больные были разделены на клинические группы: 1-я – 25 больных хроническим гастритом (ХГ), 2-я – 38 больных ИЗСД с ДГ, 3-я – 62 больных с ХГ на фоне ИЗСД, 4-я – 30 больных язвенной болезнью ДПК (ЯБДПК), 5-я – 25 больных ИЗСД с ЯБДПК. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц призывного возраста, находившихся на обследовании, сопоставимых по возрасту и полу.

Диагноз ХГ и ЯБДПК верифицировался на основании клинико-лабораторного и инструментального обследования согласно приказу МОЗ Украины № 271 и унифицированной клинико-статистической классификации заболеваний органов пищеварения (Киев, 2004). Диагноз СД формулировался согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999).

Больные ХГ (1-я группа), наряду с индивидуальной диетой, получали базисную терапию, включающую комплекс «тройной» антигеликобактерной терапии (в Нр-позитивных

случаях) в течение 7 дней: рабепразол (париет) – 40 мг в сутки, амоксициллин – 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин – 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней, симптоматическую терапию (в Нр-негативных случаях).

Больные ЯБДПК (4-я группа), помимо индивидуальной диеты, принимали комплекс «тройной» антигеликобактерной терапии в течение 7 дней (при Нр-позитивных язвах) с последующим применением антисекреторных препаратов в течение двух недель.

Все группы больных ИЗСД были дополнительно разделены на две подгруппы в зависимости от способа лечения: первая подгруппа (А) – больные, леченные традиционным способом, вторая (Б) – больные, леченные предложенным способом.

Больные 2А подгруппы (ИЗСД с ДГ, 19 чел.) получали традиционное лечение в виде диетотерапии, режима 3- или 4-кратных болюсов инсулинов короткого действия в сочетании с 1- или 2-кратными болюсами пролонгированных инсулинов, антигеликобактерной терапии. Больным 2Б подгруппы (19 чел.) дополнительно к традиционной терапии назначали мотилюм по 10 мг 3 раза в сутки, альфа-липовую кислоту (эспа-липон) – 600 мг

внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора 1 раз в сутки и циклоферон 2 мл внутримышечно через день.

Больные 3А подгруппы (ИЗСД с ХГ, 31 чел.) получали комплекс лечения, включающий диету-, инсулино- и антигеликобактерную терапию. Больные 3Б подгруппы (31 чел.) дополнительно принимали мотилюм, эспа-липон, циклоферон в указанных выше дозировках.

Больные 5А подгруппы (ИЗСД с ЯБДПК, 13 чел.) принимали традиционное лечение, состоящее из дието-, инсулино- и антигеликобактерной терапии, антисекреторных препаратов, а 12 больным 5Б подгруппы к указанным препаратам дополнительно назначали мотилюм, эспа-липон, циклоферон в указанных дозировках.

Для оценки ПОЛ использовали биохимические и физико-химические методы. Уровень конечного продукта ПОЛ – МДА определяли в сыворотке крови и мембранах эритроцитов по методу М.С. Гончаренко и А.М. Латинской с использованием 2-тиобарбитуровой кислоты. Применяли и метод учета биофлуоресценции сыворотки крови, основанный на регистрации электромагнитных

Таблица 1. Показатели ПОЛ и АОЗ у больных

Показатель	1-я группа (n=25)	
	до лечения	после лечения
МДА сыворотки крови, ммоль/л	1,09±0,04	0,96±0,08
МДА в эритроцитах, ммоль/л	13,60±0,42	12,30±0,31
Пероксидаза, ммоль/(мин·л)	244,00±3,88	258,0±3,94
Каталаза, мг	14,80±0,33	15,90±0,18*
SH-группы общие, ммоль/л	1,77±0,15	2,23±0,16
Небелковые SH-группы, ммоль/л	0,62±0,05	0,77±0,06
Белковые SH-группы, ммоль/л	1,15±0,06	1,46±0,09*

Показатель	3-я группа	
	3Б (n=32)	
	до лечения	после лечения
МДА сыворотки крови, ммоль/л	1,36±0,08	0,96±0,06*
МДА в эритроцитах, ммоль/л	18,90±0,55	12,40±0,28**
Пероксидаза, ммоль/(мин·л)	229,0±3,53	259,00±3,21**
Каталаза, мг	13,50±0,21	15,90±0,18**
SH-группы общие, ммоль/л	1,21±0,12	2,32±0,16*
Небелковые SH-группы, ммоль/л	0,41±0,04	0,72±0,06*
Белковые SH-группы, ммоль/л	0,80±0,04	1,60±0,09*

Примечание. p<0,05, * достоверно при сравнении идентичных показателей в одной подгруппе;

излучений оптического диапазона, которые образуются при неферментативном свободнорадикальном окислении липидов сыворотки крови с помощью хемиллюминетра ХЛМ1Ц-01. Определяли следующие показатели: спонтанную биофлуоресценцию (СХЛ), индуцированную Fe^{2+} биофлуоресценцию (ХЛ Fe^{2+} , светосумма и вспышка) и индуцированную перекисью водорода биофлуоресценцию (ХЛ H_2O_2 , светосумма и вспышка). Состояние антиоксидантной системы защиты оценивали по пероксидазной активности согласно методике Т.П. Попова, Л.П. Нейковой и по определению каталазы в крови по методике Баха. Для определения сульфгидрильных групп белковых и небелковых соединений использовали фотокolorиметрический ультрамикрометод количественного определения [8, 9].

Результаты обработали с помощью методов параметрической статистики.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у больных ИЗСД были достоверные отличия в состоянии системы ПОЛ и АОЗ в виде возрастания свободнорадикальных процессов (увеличение концентрации МДА сыворотки крови и МДА в эритроци-
1-й-5-й групп в динамике лечения ($M \pm m$)

тах) и снижения антиокислительного потенциала крови (уменьшение активности пероксидазы и каталазы, уровня SH-групп) как по сравнению с контролем, так и с группой больных ХГ и ЯБДПК ($p < 0,05$).

Под влиянием проведенного лечения отмечалось торможение процессов ПОЛ у обследованных больных ИЗСД (табл. 1, 2). Назначение комплексной терапии приводило к достоверному уменьшению концентрации МДА в сыворотке крови и МДА в эритроцитах больных 2-й (ИЗСД с ДГ), 3-й (ИЗСД с ХГ) и 5-й (ИЗСД с ЯБДПК) групп. При этом отмечались достоверные различия уровня МДА в эритроцитах между пациентами 2А и 2Б, 3А и 3Б, 5А и 5Б подгрупп. Это можно расценивать как следствие значительного позитивного мембранотропного эффекта терапии, повышающего антиоксидантный потенциал форменных элементов крови, в подгруппах больных, получавших в комплексе терапии мотилюм, эспа-липон и циклоферон. Концентрация продуктов АОЗ в сыворотке крови под влиянием лечения достоверно отличалась от начальных значений только в 2Б, 3Б и 5Б подгруппах ($p < 0,05$). При этом возрастание активности каталазы, пе-

2-я группа (n=38)				3-я группа (n=62)	
2А (n=19)		2Б (n=19)		3А (n=30)	
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1,21±0,06	0,98±0,09	1,23±0,06	0,92±0,09*	1,34±0,08	1,05±0,07
15,80±0,46	12,80±0,31*	15,60±0,44	11,50±0,20*#	18,70±0,53	13,90±0,34*
236,00±2,82	251,00±3,22*	238,00±2,84	268,00±0,33*#	227,00±3,51	241,00±2,87*
13,70±0,26	15,20±0,17*	13,90±0,24	16,20±0,19*#	13,70±0,22	14,70±0,16*
1,41±0,13	2,11±0,13*	1,43±0,15	2,35±0,15*	1,23±0,12	2,07±0,15*
0,45±0,04	0,63±0,05*	0,47±0,04	0,77±0,07*	0,43±0,04	0,61±0,05
0,97±0,05	1,48±0,08*	0,95±0,05	1,58±0,09*	0,80±0,04	1,46±0,09*

Продолжение табл. 1

4-я группа (n=30)		5-я группа (n=25)			
		5А (n=13)		5Б (n=12)	
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1,22±0,07	0,99±0,09	1,55±0,07	1,22±0,06*	1,57±0,09	1,07±0,08*
19,50±0,34	13,70±0,33*	21,20±0,36	14,20±0,35*	21,40±0,38	13,30±0,31*
227,70±3,22	253,00±3,82*	213,00±2,69	233,00±2,61*	211,00±2,67	255,00±3,17*#
13,30±0,18	15,10±0,17*	12,00±0,15	14,20±0,15*	12,20±0,16	15,40±0,17*#
1,21±0,11	2,18±0,15*	0,81±0,08	2,03±0,13*	0,03±0,08	2,27±0,14*
0,51±0,05	0,73±0,06	0,31±0,03	0,44±0,05	0,33±0,03	0,68±0,06*#
0,70±0,05	1,45±0,09*	0,48±0,04	1,59±0,08*	0,50±0,04	1,59±0,08*

при сравнении показателей после лечения между подгруппами.

Таблиця 2. Показатели биохемилюминесценции крови у больных ИЗСД под влиянием проведенного лечения

Показатель	Контроль	2-я группа (n=38)		3-я группа (n=64)		5-я группа (n=25)	
		2А (n=19)	2Б (n=19)	3А (n=32)	3Б (n=32)	5А (n=13)	5Б (n=12)
СХЛ, имп/с	28±2	49±3*	28±2	54±5*	29±2	61±4*	29±2
ХЛ Н ₂ О ₂ , имп/с (вспышка)	2970±30	3640±60*	2980±35	3830±60*	2984±64	3920±70*	2988±65
ХЛ Н ₂ О ₂ , имп/с (светосумма)	1176±30	1450±30*	1185±30	1590±50*	1190±40	1690±50*	1195±40
ХЛ Fe ²⁺ , имп/с (вспышка)	606±18	750±20*	610±15	754±20*	612±15	760±25*	614±20
ХЛ Fe ²⁺ , имп/с (светосумма)	91±4	130±6*	92±4	145±18*	93±4	152±9	95±5

* p<0,05; по сравнению с контрольной группой.

роксидазы и содержания сульфгидрильных групп у этого контингента больных также имело достоверные отличия по сравнению с подгруппами пациентов с ИЗСД, получавших традиционное лечение. Возможно, что предложенный метод терапии способствует уменьшению активности ПОЛ в сыворотке крови благодаря мощному антиоксидантному эффекту, выражающемуся в возрастании активности окислительно-восстановительных процессов. Это особенно важно, так как автономная полинейропатия во многом определяется токсическим воздействием продуктов гипоксического распада на клетки нервных сплетений желудка и ДПК, индуцирующим аутоиммунные процессы.

Показатели биохемилюминесценции у больных ИЗСД, получавших комплексную терапию, под влиянием проведенного лечения также демонстрировали восстановление антиокислительного потенциала крови (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о нормализации значений СХЛ, а также хемилюминесценции, индуцированной как Н₂О₂, так и Fe²⁺, у пациентов 2Б, 3Б и 5Б подгрупп. В противоположность этому аналогичные показатели у больных ИЗСД, которым назначали традиционное лечение, были характерными для сохраняющегося оксидативного стресса. По-видимому, предложенный метод комплексной терапии больных ИЗСД способствует восстановлению устойчивого обмена водородсодержащих структур мембран клеток, что обеспечивает стабильное энергообеспечение и репаративные процессы и на тканевом уровне. Следовательно, в основе предложенного метода лечения лежит необходимость торможения процессов ПОЛ

Литература

1. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами альфа-липоевой кислоты. Проблемы эндокринологии 2005; 51, 3: 22–33.

и коррекция последствий полинейропатии у больных ИЗСД. Применение прокинетики является перспективным методом коррекции расстройств углеводного обмена. На фоне применения мотилиума моторно-эвакуаторная функция желудка повышалась не только вследствие прямого тономоторного эффекта, но и благодаря снижению уровня постпрандиальной гипергликемии.

Полученные результаты позволяют считать, что применение комплексной терапии ИЗСД способствует уменьшению тканевой гипоксии, процессов ПОЛ и нормализации функционального состояния желудка и ДПК. Возможно, широкое внедрение разработанной стратегии лечения больных ИЗСД с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны позволит улучшить качество жизни обширному контингенту пациентов.

Выводы

1. Течение инсулинозависимого сахарного диабета в сочетании с поражением органов гастродуоденальной зоны сопровождается развитием оксидативного стресса.

2. Комплексное использование иммунотропных, метаболических и прокинетики препаратов в сочетании с антигеликобактерной терапией способствует повышению лечебного эффекта с улучшением антиокислительного потенциала у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом с заболеваниями гастродуоденальной системы.

3. Улучшение функционального состояния желудка и двенадцатиперстной кишки у больных инсулинозависимым сахарным диабетом способствует компенсации углеводного обмена с восстановлением метаболических процессов в организме.

2. Ефимов А.С., Орленко В.Л., Соколова Л.К. Сахарный диабет и его осложнения. Журн. практ. лікаря 2003; 2: 34–40.
3. Кирилюк Д.Б., Шишкин А.Н. Диабетическая гастропатия (обзор литературы). Вестник С.-Пб. ун-та. Сер. Медицина 2006; 1: 5–15.
4. Федорченко Ю.А. Хронические гастродуоденальные язвы у больных сахарным диабетом. Проблемы эндокринологии (Хабаровск) 2003; 49, 1: 7–12.
5. Bredenoord A.J., Chial H.J., Camilleri M. et al. Gastric accommodation and emptying in evaluation of patients with upper gastrointestinal symptoms. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2003; 1, 4: 264–272.
6. Mukhopadhyay P., Basu K. Management of diabetic gastroparesis. J. Indian Med. Assoc. 2005; 103, 3:184–186.
7. Ткач С.М., Макаренко Г.І., Ефімов А.С. Порушення моторно-евакуаторної функції шлунка у хворих на цукровий діабет I типу і їх зв'язок зі станом автономної нервової системи. Журн. АМН України 2004; 10, 4: 783–790.
8. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. Под ред. акад. АМН Украины Ю.А. Зозули. К.: Чернобыльинтеринформ, 1997; 2. 167с.
9. Флеров М.А., Смирнова И.И., Светлова З.В. Перекисное окисление белков плазмы крови больных сахарным диабетом типа I. Проблемы эндокринологии 2003; 49, 4: 3–4.

СТАН АНТИОКСИДУВАЛЬНОГО ПОТЕНЦІАЛУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ З ЗАХВОРЮВАННЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ПІД ВПЛИВОМ КОРИГУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ

О.М. Кривonosova

Вивчали вплив комплексної терапії хворих на цукровий діабет з захворюваннями гастродуоденальної зони на стан перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи. Показано значне зростання антиокислювального потенціалу та гальмування аутоімунних процесів при застосуванні антиоксидантних, метаболічних та імунотропних препаратів.

Ключові слова: цукровий діабет, перекисне окиснення ліпідів, гастродуоденальна система, лікування.

ANTIOXYDATIVE PROPERTIES CONDITION IN DIABETIC PATIENTS WITH GASTRODUODENAL LESIONS IN THE PROCESS OF TREATMENT

E.M. Krivosova

The investigation of diabetic patients with immunity gastric and duodenal lesions complex therapy influence on lipid peroxidation condition was performed. The significant increase of antioxidative potential braking of oxydative stress was proved during application of antioxidative, metabolic and immunotropic preparations.

Key words: diabetes mellitus, lipid peroxidation, gastroduodenal system, treatment.

Поступила 14.06.06

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛОТКИ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ФАРИНГИТА

А.С. Журавлев, Н.О. Шушляпина, Т.П. Якимова

Харьковский государственный медицинский университет

Изучены особенности патоморфоза хронического атрофического фарингита у ликвидаторов аварии на ЧАЭС до и после лечения. После лечения атрофического фарингита 2% -ной мазевой формой тиотриазолина в комплексе с 1% -ным раствором тиотриазолина, введенным парентерально в количестве 1 мл 2 раза в день, выявлено снижение активности хронического процесса с уменьшением частоты и интенсивности инфильтрации слизистой оболочки глотки нейтрофильными гранулоцитами и лимфоидными клетками, уменьшением интенсивности эксфолиации клеток шиповатого слоя, количества случаев лейкоплакии и исчезновение дисплазии. Противовоспалительное действие тиотриазолина распространяется прежде всего на стафилококки, диплококки и клостридии, но он не влияет на лептотрихии, стрептобациллы и активизирует дифтероиды.

Ключевые слова: хронический атрофический фарингит, патоморфоз, ликвидаторы аварии на ЧАЭС, лечение тиотриазолином.

В связи с повышением радиационной загрязненности окружающей среды, особенно после аварии на Чернобыльской АЭС, с момента которой минуло 20 лет, значительно увеличилась распространенность хронического фарингита, и многие его клинико-морфологические аспекты патогенеза на протяжении последних лет практически не изучались, что обусловило сложность выбора рационального лечения заболевания [1, 2]. Для лечения больных с данной патологией предложено большое количество средств и методов, однако в большинстве случаев они приводили лишь к краткой ремиссии, а не к стойкому выздоровлению.

При ретроспективной оценке имеющихся в литературе данных становится очевидным, что за последние 20 лет успешно развивалась локальная иммунофармакотерапия, основанная на воздействии иммуномодуляторов для лимфоглочного кольца [3, 4], а в последующем для других структур верхних дыхательных путей [5]. К группе используемых препаратов можно отнести тиотриазолин, обладающий способностью активировать регенерацию в клетках эпителия [6, 7], а также модулировать активность различных лимфоцитов [4].

В настоящее время в Украине внедрен новый препарат 2% -ной мазевой формы тиотриазолина, обладающий высокой иммуномодулирующей и регенеративной активностью при местном применении. В доступной нам литературе мы не нашли сообщений о его применении в ЛОР-практике вообще и для лечения хронического фарингита в частности.

Целью нашей работы явилась оптимизация эффективности лечения на основе системной и локальной фармакотерапии тиотриазолином больных хроническим фарингитом, имевших в анамнезе патогенетически значимый контакт с радиационным облучением в результате аварии на ЧАЭС.

Материал и методы. Морфологические исследования на клеточном уровне проводили при изучении цитологических микропрепаратов, приготовленных из мазков (соскобов), взятых с поверхности слизистой оболочки глотки у 20 ликвидаторов аварии на ЧАЭС, страдающих хроническим атрофическим фарингитом и пролеченных 2% -ной мазевой формой тиотриазолина в течение 10 дней в сочетании с системным применением 1% -ного раствора тиотриазолина, вводимого внутримышечно в количестве 1 мл 2 раза в день в течение 5 дней, затем по 1 таблетке 3 раза в день в течение двух недель.

Цитологические микропрепараты окрашивали по методу Паппенгейма с использованием фиксатора Май-Грюнвальд и краски азур-эозин по Романовскому [8]. Каждый мазок рассматривали не менее чем в 10 полях зрения микроскопа, где дифференцированно подсчитывали количество клеток из различных слоев многослойного плоского эпителия глотки: поверхностного, шиповатого, базального и безъядерных чешуек. Клетки базального слоя, как правило, самостоятельно отторгаются в единичных экземлярах, поэтому их наличие расценивали как уменьшение толщины вышележащих слоев. Кроме подсчета клеточных элементов эпите-

лиального пласта, отдельно учитывали наличие и подсчитывали количество клеток с избыточным ороговением, то есть в состоянии гиперкератоза, характерных для лейкоплакии. Все количественные показатели рассчитывали на одно поле зрения микроскопа. Помимо количественных критериев, характеризующих состояние дифференцировки эпителиоцитов и формирование эпителиального пласта слизистой оболочки глотки, обращали внимание на качественные изменения клеток, характеризующие их размерами, величиной ядра, ядерно-цитоплазматическими соотношениями, структурой хроматина, что позволяет выявить нарушение созревания и дифференцировки эпителиоцитов, то есть дисплазию. Во внимание принимали три степени дисплазии:

первой степени (ДI) – слабо выраженная, характеризовалась синхронным увеличением размеров ядра и цитоплазмы без нарушения ядерно-плазматического соотношения, иногда встречались клетки с двумя ядрами;

второй степени (ДII) – умеренно выраженная, характеризовалась появлением одиночных атипичных клеток более крупных размеров с крупными ядрами и даже с наличием ядрышек. Кроме того, может быть гетерохромия, то есть полиморфизм окраски ядра и цитоплазмы. В зависимости от уровня нарушения созревания клеток умеренную степень дисплазии относят к факультативным предракам;

третьей степени (ДIII) – выраженная, характеризуется наличием многих атипичных

клеток с крупными ядрами и ядрышками, с нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения, но с ровным контуром ядра. Такая дисплазия относится к облигатным предракам.

Кроме морфологического изучения состояния слизистой оболочки на клеточном уровне, обращали внимание на наличие бактериальных возбудителей и интенсивность бактериальной загрязненности, которую выражали в усл. ед.

Степень I бактериального загрязнения слизистой оболочки глотки (слабое обсеменение) – при наличии диффузного расположения бактерий до 50 экз. в поле зрения микроскопа – 1 усл. ед. Степень II бактериального загрязнения мазка (умеренное обсеменение) – при частой встречаемости по 50 бактерий как отдельно лежащих, так и небольших скоплений в каждом поле зрения микроскопа – 2 усл. ед. Степень III загрязнения слизистой оболочки глотки (значительное обсеменение) – при наличии колоний микроорганизмов скоплений на 1/4–1/2 поля зрения микроскопа – 3 усл. ед.

Результаты и их обсуждение. Результаты изучения патоморфоза хронического атрофического фарингита у 20 ликвидаторов аварии на ЧАЭС после лечения приведены в табл. 1.

Исследованиями установлено, что после санации слизистой оболочки глотки 2%-ной мазевой формой тиотриазолина в комплексной терапии с 1%-ным раствором тиотриазолина, вводимого парентерально в количестве

Таблица 1. Динамика клеточного состава мазков слизистой оболочки глотки при хроническом атрофическом фарингите (ХАФ) у ликвидаторов аварии на ЧАЭС до и после лечения

Показатель	Больные ХАФ (ликвидаторы)				Абс. кол-во клеток в пзм, (M±m) усл. ед.	
	абс. ч.		%		до лечения	после лечения
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
Эпителий						
плоский	24	20	100	100	14,50±6,50	9,39±3,90
безъядерный	18	20	75	100	3,56±0,18**	2,50±0,12
поверхностный	22	19	91,67	95	4,95±0,39*	3,63±0,37
шиповатый	22	20	91,67	100	6,19±0,44**	3,19±0,23
базальный	14	14	58,33	70	1,81±0,09	1,87±0,24
Лейкоциты	18	12	75	60	8,50±1,55*	2,08±0,11
Лимфоциты	7	1	29,17	5	1,29±0,05	0,5±0
Лейкоплакия	12	8	50	40	1,59±0,15*	1,08±0,04
Дисплазия	3	0	12,5	0	0,87±0,02	0

Примечания: 1. пзм – поле зрения микроскопа.

2. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; достоверность разницы показателей до и после лечения.

1 мл, общее количество клеток плоского эпителия в мазках снизилось до $(9,39 \pm 3,9)$ экз., у нелеченных – $(14,5 \pm 6,5)$ экз., что можно объяснить как снижением интенсивности воспаления и степени лейкоцитарной инфильтрации, так и уменьшением дистрофических изменений в эпителиоцитах, воспалительного отека и эксфолиации.

Частота случаев гнойного экссудата и обострения уменьшилась лишь на 15 %, а интенсивность лейкоцитарной инфильтрации снизилась в 4 раза и стала минимальной. Количество лейкоцитов составило в среднем $(2,08 \pm 0,11)$ экз., у нелеченных – $(8,50 \pm 1,55)$ экз.

Увеличились частота и степень выраженности клеток поверхностного слоя, а безъядерные чешуйки регистрировались у 100 % больных. Несмотря на то, что у большинства больных после лечения в мазках выявили шиповатый и базальный эпителий, количество клеток шиповатого слоя уменьшилось в 2 раза, в то время как клеток базального эпителия в абсолютных цифрах оставалось таким же, как и до лечения. Это можно объяснить снижением интенсивности воспалительных изменений, с одной стороны, и наличием атрофии слизистой – с другой. Присутствие в мазках значительного количества шиповатого и базального эпителия также свидетельствует об атрофических изменениях в слизистой оболочке глотки.

После лечения хронического атрофического процесса значительно снизилось число лиц с наличием в мазках со слизистой оболочки глотки лимфоцитов, которые играют основную роль в разрушении морфологических структур органа, и это следует считать положительным признаком эффективности лечения хронического атрофического фарингита. Случаев дисплазии после лечения не

обнаружено, но лейкоплакия осталась еще у 40 % больных.

Таким образом, патогенетическая терапия хронического атрофического фарингита является эффективной и к уменьшению количества больных с активным воспалительным процессом в глотке и ликвидирует обострение на 15 %, несколько активизирует вызревание слоев многослойного плоского эпителия и угнетает интенсивность хронического иммунного воспаления.

Снижение активности воспалительного процесса и развитие ремиссии приводят к стабилизации клинко-морфологической картины патологического процесса и в некоторых случаях к восстановлению нормальной морфологической структуры, устраняя условия развития лейкоплакии и дисплазии. Это обстоятельство диктует необходимость более длительного патогенетического лечения для полного устранения случаев лейкоплакии.

Что касается бактериального загрязнения, то следует отметить значительное уменьшение количества больных с наличием контаминации слизистой оболочки глотки и значительное снижение интенсивности ее загрязнения (табл. 2).

Как следует из табл. 2, диплококки выявлены у 25,0 % больных, тогда как до лечения они регистрировались у 41,67 % больных, а интенсивность загрязнения слизистой оболочки глотки после лечения снизилась в 1,23 раза. Инфицирование слизистой оболочки глотки лептотрихиями после лечения хронического атрофического фарингита снизилась на 23,0 %, но интенсивность контаминации приобрела тенденцию к усилению. Значительно снизилось число больных, инфицированных стафилококковой и клостридиальной инфекцией (соответственно на 29,17 и 16,70 %). Вместе с тем умень-

Таблица 2. Динамика бактериальной контаминации слизистой оболочки глотки у ликвидаторов аварии на ЧАЭС до и после лечения хронического атрофического фарингита (ХАФ)

Возбудители	Больные ХАФ (ликвидаторы)				Интенсивность контаминации, (M±m) усл. ед.	
	абс. ч.		%		до лечения	после лечения
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
Диплококки	10	5	41,67	25	1,16±0,11	0,94±0,05
Лептотрихии	8	2	33,33	10	1,34±0,13	1,45±0,80
Стрептобациллы	3	3	12,50	15	1,41±0,14	1,37±0,15
Дифтероиды	4	7	16,67	35	1,65±0,11*	0,69±0,04
Клостридии	10	5	41,67	25	1,65±0,90	1,22±0,10
Стафилококки	13	5	54,17	25	1,60±0,12	1,22±0,90

* $p < 0,01$; достоверность разницы показателей до и после лечения.

пение количества больных, инфицированных названными бактериями после лечения, не снижает интенсивность загрязнения слизистой оболочки глотки. В частности, это касается стрептобацилл. Загрязненность слизистой оболочки глотки, а также интенсивность загрязнения дифтероидами после лечения несколько усилилась.

Таким образом, патогенетическая санация хронического атрофического фарингита 2%-ной мазевой формой тиотриазолина приводит к снижению количества гнойных осложений на 15 %, полностью восстановлению эпителиального пласта у 3,0 %, частичному

восстановлению эпителия глотки у 8,0 % и подавлению клеточных иммунных реакций, играющих основную роль в прогрессировании атрофических процессов, на 24,0 %. Количество случаев гиперкератоза после лечения снижается на 10 %, а дисплазия исчезает вообще. Снижение полимикробной контаминации после лечения достигает желаемого эффекта, однако, наряду с угнетением одних микроорганизмов, сопровождается активацией других, таких как дифтероиды, что диктует необходимость длительного многопланового патогенетически обусловленного лечения.

Литература

1. *Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., Волощук М.М. и др.* Клинико-иммунологическое обоснование и эффективность иммунотерапии больных хроническим фарингитом, постоянно проживающих в зоне повышенной радиации. *Сучасні проблеми отоларингології*. К., 1993: 338–342.
2. *Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., Самбур М.Б. та ін.* Обґрунтування та ефективність імуно-реабілітації у хворих на запальні захворювання верхніх дихальних шляхів із радіогенним імунодефіцитом. *Журн. АМН України* 1996; 1, 2: 100–108.
3. *Мельников О.Ф., Самбур М.Б., Розенфельд Л.Г.* Динаміка стану імунної системи у мешканців міста Києва після аварії на ЧАЕС. *Укр. радіол. журн.* 1993; 2: 81–84.
4. *Потапов Э.В.* Клинико-экспериментальное обоснование локального применения тиотриазолина в лечении детей с хроническим аденоидитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2003. 25 с.
5. *Купчик О.Л.* Клинико-імунологічна оцінка ефективності застосування карофлава при хронічному атрофічному фарингіті: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2001. 15 с.
6. *Мельников О.Ф., Заболотный Д.И., Потапов Э.В.* Иммуностропное действие тиотриазолина на клетки глоточной миндалины in vitro. *Журн. вушних, носових, горлових хвороб* 2002; 4: 29–32.
7. *Пиняжко О.Р.* Репаративные и нефропротекторные свойства тиотриазолина и его новых лекарственных форм: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2002. 25 с.
8. *Якимова Т.П., Якимов Д.Ю., Шевченко О.В.* Цитологическая диагностика ЛОР органов. Под ред. докт. мед. наук, проф. Т.И. Якимовой. Харьков: ИКФ «Гриф», 2003. 272 с.

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ГЛОТКИ У ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО АТРОФІЧНОГО ФАРИНГІТУ

А.С. Журавльов, Н.О. Шушляпіна, Т.П. Якімова

Вивчено особливості патоморфозу хронічного атрофічного фарингіту у ліквідаторів аварії на ЧАЕС до та після лікування. Після лікування атрофічного фарингіту 2%-вою мазевою формою тиотриазоліну в комплексі з 1%-вим розчином тиотриазоліну, введеного парентерально в кількості 1 мл двічі на день, виявлено зниження активності хронічного процесу із зменшенням частоти і інтенсивності інфільтрації слизової оболонки глотки нейтрофільними гранулоцитами і лімфоїдними клітинами, зменшенням інтенсивності екस्фоціації клітин шипуватого шару, кількості випадків лейкоплакії і зникнення дисплазії. Протизапальна дія тиотриазоліну розповсюджується перш за все на стафілококи, диплококи і клостридії, але він не впливає на лептотрихії, стрептобацили і активізує дифтероїди.

Ключові слова: хронічний атрофічний фарингіт, патоморфоз, ліквідатори аварії на ЧАЕС, лікування тиотриазоліном.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE PHARYNGEAL MUCOSA OF LIQUIDATORS OF THE CHERNOBYL ACCIDENT WHEN TREATING CHRONIC ATROPHIC PHARYNGITIS

A.S. Zhuravliov, N.O. Shushliapina, T.P. Yakimova

The treatment of atrophic pharyngitis with 2% ointment form of thiotriazoline in a combined use with 1% solution of parenteral thiotriazoline, administered 2 times a day by 1 ml, demonstrated a reduction in the activity of the chronic process with a decrease in the rate and intensity of infiltration of the pharyngeal mucosa with neutrophilic granulocytes and lymphoid cells, a lower intensity of exfoliation of the spinous layer cells, a less number of leukoplakia cases, and disappearance of dysplasia. An antiinflammatory effect of thiotriazoline spread first of all on Staphylococci, Diplococci and Clostridia, but it did not influence Leptotrichia, Streptobacilli, and activated diphtheroids.

Key words: chronic atrophic pharyngitis, pathomorphism, liquidators of catastrophe at Chernobyl power plant, treatment with thiotriazoline.

Поступила 31.05.06

СОСТОЯНИЕ ИСКУССТВЕННОГО АКТИВНОГО ИММУНИТЕТА К КОРИ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРЕВЕНТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

А.В. Сирица, Т.А. Чумаченко

Харьковский государственный медицинский университет

Приведены результаты исследования состояния поствакцинального иммунитета к кори у детей, получающих превентивное лечение туберкулеза. Детей обследовали до начала курса профилактического лечения и по окончании. Состояние специфического иммунитета к кори оценивали методом иммуноферментного анализа и в реакции пассивной гемагглютинации. Выявили негативное влияние превентивного лечения туберкулеза на напряженность искусственного активного иммунитета к кори, что следует учитывать в случае осложнения эпидемиологической ситуации в отношении данной инфекционной болезни.

Ключевые слова: *корь, специфический иммунитет, туберкулез, превентивная химиотерапия, иммуноферментный анализ, реакция пассивной гемагглютинации.*

Оценка динамики эпидемического процесса кори в Украине на фоне проведения иммунопрофилактики свидетельствует о зависимости уровня заболеваемости от охвата профилактическими прививками населения. Однако, кроме увеличения удельного веса привитых лиц, важны качество и эффективность иммунопрофилактики.

В Украине, согласно данным серологического мониторинга, в 2002–2004 гг. доля серонегативных в иммунологической структуре населения существенно увеличилась. Снижение популяционного иммунитета к кори привело к эпидемическому подъему заболеваемости корью. В 2005 г. по сравнению с 2004 г. показатель заболеваемости корью в стране увеличился в 16,2 раза (5,04 и 0,31 на 100 тыс. населения соответственно). В тот же период времени среди детей до 14 лет этот показатель увеличился в 6,7 раза (в 2004 г. интенсивный показатель составил 0,7 и в 2005 г. – 4,6 на 100 тыс. населения) [1].

Среди причин, ведущих к снижению популяционного иммунитета в первую очередь выделяют качество вакцины, нарушение схемы иммунизации, влияние на поствакцинальный иммунитет различных заболеваний, перенесенных как в ранние, так и в отдаленные после прививки сроки [2, 3]. Помимо названных причин, на формирование искусственного активного иммунитета, его напряженность и продолжительность может влиять антибиотикотерапия [4, 5].

Ухудшение эпидемиологической ситуации в отношении туберкулеза [6] привело к увеличению доли детей, получающих превентивное лечение туберкулеза, что и обуслови-

ло интерес к изучению состояния поствакцинального иммунитета к кори у данного контингента.

Целью настоящей работы явилась оценка состояния поствакцинального иммунитета к кори у детей, получающих превентивную химиотерапию туберкулеза.

Материал и методы. На базе областного детского туберкулезного клинического санатория (ОДТКС) и городской санитарно-эпидемиологической станции (горСЭС) г. Харькова проведена оценка состояния специфического иммунитета к вирусу кори у 108 детей в возрасте 7–14 лет, ранее вакцинированных и ревакцинированных живой коревой вакциной в соответствии с календарем профилактических прививок.

Первую группу (группа наблюдения) составили дети (54 чел.), длительно инфицированные микобактериями туберкулеза (МБТ), с гиперэргической реакцией на туберкулин и с выражом реакции Манту, направленные в ОДТКС для прохождения курса превентивной химиотерапии туберкулеза. Детей обследовали до начала и по окончании курса профилактического лечения (продолжительность курса варьировала от 2 до 3 месяцев). Вторую группу (группа сравнения) составили практически здоровые дети (54 чел.), длительно инфицированные МБТ с реакцией Манту, не превышающей 15 мм.

Состояние противокорьевого иммунитета оценивали двумя методами: методом иммуноферментного анализа (ИФА) по методике скрининга (измерение сыворотки в одном разведении) с использованием тест-систем «ВектоКорь-IgG-стрип» (Россия) и в реак-

ции пассивной гемагглютинации (РПГА) с использованием коммерческого коревого эритроцитарного диагностикума.

Учитывая последние тенденции в клинической практике – достижение методической простоты и однозначности трактовки результатов анализа, методом ИФА измерили оптическую плотность (ОП) исследуемой сыворотки в одном разведении; параллельно в том же разведении были измерены ОП входящих в состав набора положительных и отрицательных контрольных сывороток. В качестве критерия уровня противокоревых антител (Ат) использовали индекс позитивности I_p – отношение регистрируемой ОП исследуемой сыворотки к рассчитанному в соответствии с инструкцией критическому значению ОП. Уровень Ат оценивали в зависимости от значения I_p . При $I_p < 1$ уровень Ат считали ниже защитного, при $I_p = 1,0$ – минимальным защитным, при I_p от 1,1 до 1,9 – низким, при I_p от 2,0 до 2,9 – средним и при $I_p = 3$ и более – высоким.

Постановку РПГА, определение уровня антител и интерпретацию результатов серологических исследований осуществляли согласно «Инструкции по применению диагностикума эритроцитарного коревого антигенного сухого для РПГА». Степень достоверности результатов исследования оценивали путем вычисления для каждой относительной и средней величины (средней арифметической величины и средней геометрической титра, СГТ) соответствующей средней ошибки. Различия между полученными величинами определяли с помощью коэффициента достоверности (t).

Результаты и их обсуждение. Удельный вес детей, восприимчивых к кори, до начала курса превентивной химиотерапии туберкулеза в группе наблюдения и в группе сравнения существенно не различался ($p > 0,05$), табл. 1.

В первой группе после проведения курса профилактического лечения отмечено снижение напряженности специфического иммунитета к вирусу кори у ($53,0 \pm 6,8$) % (29) детей; ($15,00 \pm 4,85$) % (8) детей утратили за-

щитный уровень противокоревых антител. Это привело к изменению процентного соотношения серопозитивных и серонегативных в группе наблюдения, удельный вес детей с защитным уровнем антител снизился с ($76,0 \pm 5,8$) до ($63,0 \pm 6,6$) %.

Таким образом, после курса превентивной химиотерапии туберкулеза в первой группе доля детей, восприимчивых к кори, достоверно превысила соответствующий показатель во второй группе ($p \leq 0,01$). Кроме того, в группе наблюдения по окончании курса профилактического лечения отмечено снижение среднего значения I_p в 1,3 раза ($p \leq 0,05$).

Следовательно, у детей, которые получили профилактическое лечение туберкулеза, методом ИФА выявлено снижение напряженности специфического иммунитета к кори.

При анализе состояния противокореевого иммунитета с использованием РПГА установлено, что уровень серонегативных в группе наблюдения был достоверно выше, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$), как до начала, так и по окончании курса превентивного лечения туберкулеза. Среди детей, поступивших в ОДТКС для получения курса превентивной химиотерапии туберкулеза, было выявлено ($29,3 \pm 7,1$) % восприимчивых к кори. По окончании курса профилактического лечения доля детей, восприимчивых к кори, несколько увеличилась и составила ($34,1 \pm 7,4$) % ($p > 0,05$). Удельный вес детей, в сыворотках крови которых определялись антитела в титре 1:20 (средний титр антител), во второй группе был достоверно выше, чем в первой ($p \leq 0,05$), табл. 2.

Доля детей с высокими титрами противокоревых антител, а также с минимальным защитным уровнем антител в обеих группах достоверно не различалась.

Результаты исследования, полученные методом РПГА, существенно отличались от результатов, полученных методом ИФА. Несмотря на достаточно высокую чувствительность и специфичность, РПГА не позволяет выявить весь спектр антител к вирусу кори, что снижает его информативность [6–9].

Таблица 1. Оценка состояния поствакцинального иммунитета к кори методом ИФА у детей, получающих превентивное лечение туберкулеза

Группа и срок исследования	Кол-во обследованных	Доля лиц с I_p , %					Среднее значение I_p
		менее 1,0	1,0	1,1–1,9	2,0–2,9	3,0 и более	
Группа наблюдения							
до начала курса терапии	54	24	3,7	42,6	13,0	16,7	$1,80 \pm 0,15$
по окончании курса терапии	54	37	5,6	40,7	9,3	7,4	$1,40 \pm 0,12$
Группа сравнения	54	13	5,5	50,0	31,5		$1,60 \pm 0,08$

Таблиця 2. Оценка состояния поствакцинального иммунитета к кори методом РПГА у детей, получающих превентивное лечение туберкулеза

Группа и срок исследования	Кол-во обследованных	Доля лиц с титрами антител, %								СГТ, log ₂
		0	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	
Группа наблюдения										3,9±0,4
до начала курса терапии	41	29,3	14,6	19,5	7,3	9,8	12,2	–	7,3	(1:15)
по окончании курса терапии	41	34,1	7,3	17,1	2,4	12,2	12,2	4,9	9,8	4,10±0,52 (1:17)
Группа сравнения	54	13,0	7,4	37,0			42,6			4,10±0,23 (1:17)

Весь спектр антител к различным антигензначимым белкам вируса позволяет выявить метод ИФА. ИФА обладает высокой специфичностью, дает возможность получать объективные результаты, методически прост, может быть использован для проведения иммунологического мониторинга.

Выводы

1. Результаты серологических исследований, полученные методом ИФА, позволили выявить снижение напряженности специфического иммунитета к кори у детей, которые прошли курс профилактического лечения туберкулеза. В группе наблюдения по окончании курса превентивной химиотерапии туберкулеза доля детей, восприимчивых к ко-

ри, достоверно превысила соответствующий показатель в группе сравнения ($p \leq 0,01$), а по окончании курса профилактического лечения туберкулеза отмечено снижение среднего значения I_r в 1,3 раза ($p \leq 0,05$).

2. Метод ИФА по сравнению с методом РПГА позволил получить более полное представление о состоянии поствакцинального иммунитета к кори у детей, получающих превентивное лечение туберкулеза.

Таким образом, дети, получающие профилактическую химиотерапию туберкулеза, могут формировать группы риска по кори, что следует учитывать в случае осложнения эпидемиологической ситуации в отношении данной инфекционной болезни.

Литература

1. Чудна Л.М., Брижата С.І., Красюк Л.С. та ін. Епідемічна ситуація з кору в Україні у 2003–2005: Матер. наук.-практ. конф. «Вакцинопрофілактика керованих інфекцій та її безпека». К.: Ін-т епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України, 2006: 22–23.
2. Фисенко Ю.Ю. Анализ противокоревой серопротекции у детей раннего возраста, вакцинированных против кори: Матер. конгресса «Актуальные вопросы инфекционной патологии и детей. Инфекция и иммунитет». СПб.: Спец. литература, 2004: 243.
3. Кульнева Г.М., Минева М.М. Состояние поствакцинального противокорьевого иммунитета у детей. Педиатрия 1995; 5: 46–47.
4. Лысых Н.Н. Влияние некоторых антибиотиков на активный искусственный иммунитет к дифтерии в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1963. 15 с.
5. Ладный И.Д. Влияние пенициллина, стрептомицина и биомицина на антитоксический противостолбнячный иммунитет в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одесса, 1962. 15 с.
6. Сирица А.В. Проявления эпидемического процесса туберкулеза в городе Харьков. Медицина сьогодні і завтра 2005; 4: 99–102.
7. Юминова Н.В., Зверев В.В. Роль лабораторной диагностики кори в выполнении программы элиминации кори в РФ. Вакцинация 2002; 5: 11–14.
8. Юминова Н.В. Клеточный и гуморальный иммунитет при кори. Вопросы вирусологии 1996; 2: 81–84.
9. Мамаева Т.А. Противокоревые антигемолизины и методы их выявления: Автореферат дис. ... канд. биол. наук. М., 1987. 21 с.

СТАН ШТУЧНОГО АКТИВНОГО ІМУНІТЕТУ ПРОТИ КОРУ У ДІТЕЙ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ПРЕВЕНТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Г.В. Сіріца, Т.О. Чумаченко

Наведено результати дослідження стану поствакцинального імунітету проти кору серед дітей, які отримують превентивне лікування туберкульозу. Дітей було обстежено до початку курсу профілактичного лікування та по закінченні. Стан специфічного імунітету проти кору визначали методом імуноферментного аналізу та в реакції пасивної гемаглютинації. Отримані дані свідчать про негативний вплив превентивного лікування туберкульозу на напруженість штучного активного іму-

нітету проти кору, що слід ураховувати у випадках ускладнення епідеміологічної ситуації відносно даної інфекційної хвороби.

Ключові слова: кір, специфічний імунітет, туберкульоз, превентивна хіміотерапія, імуноферментний аналіз, реакція пасивної гемаглютинації.

STATE OF MEASLES ACTIVE ARTIFICIAL IMMUNITY IN CHILDREN AGAINST A BACKGROUND OF PREVENTIVE TREATMENT OF TUBERCULOSIS

A.V. Siritsa, T.A. Chumachenko

Findings of investigation of measles vaccine-induced immunity in children against a background of preventive treatment of tuberculosis are presented. Children were examined before and after course of preventive treatment. State of measles specific immunity was estimated with the help of enzyme-linked immunosorbent assay and passive hemagglutination test. Findings are evidence of negative influence on measles active artificial immunity with preventive treatment. It's important to keep in mind in cases of complication of measles epidemiological situation.

Key words: measles, specific immunity, tuberculosis, preventive chemotherapy, enzyme-linked immunosorbent assay, passive hemagglutination test.

Поступила 05.06.06

НАПРЯЖЕННОСТЬ ИММУНИТЕТА К ГЕПАТИТУ А И НЕКОТОРЫЕ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЖИТЕЛЕЙ г. ОДЕССЫ

*К.Г. Васильев, Е.В. Козишкурт, А.В. Мякина**

Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса

**Харьковский государственный медицинский университет*

Изучали иммуноструктуру 275 жителей Одессы к вирусному гепатиту А (ГА). Установлено закономерное увеличение частоты антиВГА с возрастом. Получена отрицательная корреляционная связь между количеством серопозитивных лиц и заболеваемостью лиц разных возрастных групп. Значительный процент антиВГА-положительных детей имеет низкое количество антител, что указывает на перенесение стертых форм инфекции, характерное для детского возраста. Результаты фенотипирования лиц по системе АВО свидетельствуют о том, что наиболее защищены от ГА лица астенического соматотипа.
Ключевые слова: гепатит А, соматотип, напряженность иммунитета.

Предрасположенность организма человека к отдельным заболеваниям конституционно детерминирована. По мнению многих авторов, конституциональные особенности предшествуют болезни, а не являются ее результатом. Дальнейшее изучение связи типов конституции с заболеваниями внутренних органов создает предпосылки для понимания существенных звеньев этиологии и патогенеза, лежащих в основе предрасположенности или стойкости к факторам, вызывающим то или иное заболевание и особенности их течения [1–5]. К одним из абсолютных признаков – маркерам наследственной детерминированности относят клеточные факторы и сывороточные группы крови, в частности группы крови системы АВО. К отнесенным относят признаки, изменяющиеся в пределах геномных законов реагирования, в частности соматотип человека [6].

Учитывая имеющиеся в литературе сведения о том, что у больных с тяжелыми и затяжными формами гепатита В чаще определялась группа крови А (II), что может являться прогностическим неблагоприятным критерием при развитии вирусной патологии печени [7], мы изучали конституциональные особенности лиц из тех возрастных групп, которые наиболее подвержены заболеваемости гепатитом А (ГА), а также степень напряженности иммунитета к ГА.

Материал и методы. Иммуноструктуру к ГА изучали у 483 жителей г. Одессы в возрасте от 1 до 49 лет за последние 10 лет путем серологического исследования крови на наличие антител к ГА–антиHAV IgG – методом иммуноферментного анализа (ИФА). У 275 лиц возрастных групп 7–14 и 15–

19 лет изучали конституциональные особенности. Исследование включало определение соматотипа по методу Хит–Картера (1990) и группы крови системы АВО по общепринятой методике. Частоту заболеваемости и репрезентативность числа случаев оценивали по общепринятым методикам.

Результаты и их обсуждение. Результаты анализа динамики заболеваемости ГА в 1994–2004 гг. представлены на рис. 1. Процент сероположительных на антиHAV IgG лиц в 1994 г. составлял 54,0; в 2004 г. – 32,5.

Как свидетельствуют многие авторы, антитела к ГА (антиHAV IgG) появляются уже с 5-месячного возраста [8].

Одной из таких категорий лиц, подверженных повышенному риску заражения ГА, являются дети и подростки, находящиеся в коллективах. Нами на наличие антиHAV IgG были обследованы сыворотки крови 34 детей в возрасте от 1 до 2 лет и 30 – в возрасте от 3 до 6 лет. У 18 из 34 детей были обнаружены антитела к ГА, что составило (52,9±8,6) %. Среди 3–6-летних положительные результаты получены у 13 детей – (43,3±9,1) %. Возрастные группы 7–14, 15–19 и 20–29 лет были обследованы особо, с учетом изменения возрастной структуры заболевших ГА за последние несколько лет (табл. 1). Количество обследованных в указанных возрастных группах было примерно в 2–3 раза больше, чем в остальных.

Из приведенных результатов исследования следует, что значительная часть населения, проживающего в г. Одессе, встречалась с вирусом ГА. Более всего иммунных по отношению к ГА среди лиц старше 30 лет – в среднем (72,3±6,1) %.

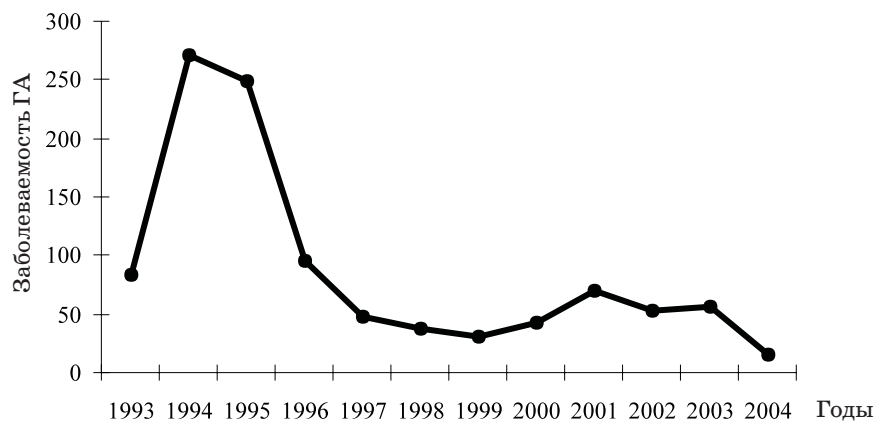


Рис. 1. Заболєваемість ГА на 100 тис. населення г. Одеси

Таблиця 1. Іммуноструктура населення г. Одеси к ГА (2004 г.) і рівень антиHAV IgG (в титрах) у лиць різних вікових груп

Вісн-на група, лет	Кол-во обслєдованих	Кол-во сероположител-ных лиць	Колїчество лиць, титр			Удельный вес, (M±m) %
			низкий (1:100–1:400)	средний (1:800–1:3200)	высокий (1:6400 и выше)	
1–2	34	18	7	2	9	52,9±8,6
3–6	30	13	5	1	7	43,3±9,1
7–14	140	31	9	9	13	22,1±3,5
15–19	135	26	15	4	7	19,3±3,4
20–29	90	30	3	0	27	33,3±5,0
30–39	27	22	5	5	12	81,5±7,5
40–49	27	17	3	0	14	63,0±9,3
Всего	483	157	47	21	89	33,6±2,1

На рис. 2 представлєны вісн-на заболєваемість ГА і іммуноструктура населєния Одеси в 2004 г. Между колїчеством сероположител-ных лиць і заболєваемість лиць різних вісн-ных груп установлєна отрицательная коррєляционная зависимость ($r = -0,9$; $p < 0,05$).

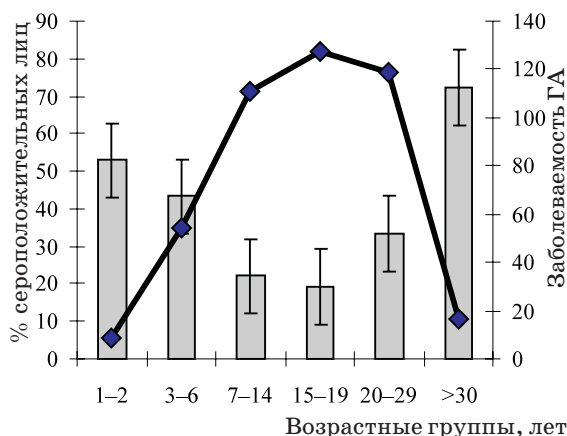


Рис. 2. Вісн-на заболєваемість ГА на 100 тис. населєния (кривая) і іммуноструктура населєния г. Одеси (2004 г.)

В последние годы было показано, что защита организма человека от заражения вирусом ГА возможна только при определенном количественном содержании антител к возбудителю. Уровень титров антител отражает напряженность иммунитета к возбудителю ГА: 1:100–1:400 диагностируется как низкий и говорит о недостаточной напряженности иммунитета к ГА, 1:800–1:3200 – средний и 1:6400 и выше – высокий (табл. 1).

Иммунитет считается напряженным к ГА, если количество антител определяется в пределах среднего уровня и выше и, возможно, свидетельствует о перенесенном заболевании ГА. Напряженность иммунитета к ГА в различных возрастных группах колебалась в довольно широких пределах (от 1:100 до 1:12800). При оценке количественного содержания антиВГА в исследованных образцах установлено, что у (29,9±6,7) % обследованных титр антител оказался ниже защитного уровня. В связи с этим защищенными от ГА могли быть признаны (70,1±3,6) % жителей. В зависимости от количества антител обследуемые лица были разде-

лены на три группы. В группе детей от 1 года до 2 лет низкий уровень антител обнаружен у 7 [(38,9±18,4) %] из 18 детей, средний и высокий – у 11 [(61,1±14,7) %] среди сероположительных лиц. У 3–6-летних детей низкий уровень отмечен у 5 [(38,5±21,8) %], достаточный – у 8 [(61,5±17,2) %]. Среди 7–14-летних у 9 [(29,0±15,1) %] детей определяется низкий уровень напряженности иммунитета к ГА, достаточный – у 22 [(71,0±9,7) %]. В группе 15–19-летних молодых людей у большей части лиц – у 15 [(57,7±12,8) %] обнаружен низкий уровень напряженности иммунитета, у 12 [(42,3±14,3) %] – достаточный. Среди 20–29-летних лиц подавляющая часть (27 чел.) имела достаточный уровень напряженности иммунитета к ГА, что составило (90,0±5,5) %. Среди лиц 30–39 лет достаточный уровень напряженности иммунитета определен у 17 [(77,3±10,2) %], среди 40–49-летних – у 14 [(82,4±10,2) %]. Таким образом, значительная доля антиВГА-позитивных детей и молодых взрослых имеет низкое количественное содержание антител, что, по-видимому, указывает на то, что перенесение стертых форм инфекции не всегда завершается формированием полноценного иммунитета к ГА. Сероэпидемиологическое наблюдение за ГА является необходимым звеном эпидемиологического надзора, позволяет получить реальное представление об интенсивности эпидемического процесса и его особенностях и заблаговременно планировать целенаправленные профилактические мероприятия, в том числе с использованием средств специфической профилактики.

Таблица 2. Уровень иммунитета к ГА у представителей различных фенотипов по системе АВО

Фенотип системы АВО	Всего обследовано		Лица, не имеющие антител к ГА		Лица, имеющие низкий уровень антител к ГА	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
<i>Дети 7–14 лет</i>						
О(I)	54	38,6	43	39,5	5	55,6
А(II)	48	34,3	40	36,7	2	22,2
В(III)	24	17,1	14	12,8	2	22,2
АВ(IV)	14	10,0	12	11,0	0	0
Всего	140	100,0	109	100,0	9	100,0
<i>Дети 15–19 лет</i>						
О(I)	56	41,5	46	42,2	8	57,1
А(II)	48	35,5	36	33,0	4	28,6
В(III)	24	17,8	21	19,3	2	14,3
АВ(IV)	7	5,2	6	5,5	0	0
Всего	135	100	109	100	14	100

Результаты изучения фенотипов детей и подростков 7–14 лет и молодых взрослых 15–19 лет по системе АВО представлены в табл. 2. Среди 140 обследованных группа крови О(I) определялась у 54 (38,6 %), группа крови А(II) – у 48 (34,3 %), группа крови В(III) – у 24 (17,1 %) и АВ(IV) – у 14 (10,0 %). У 109 обследованных не были обнаружены антитела к ГА. Среди них было 43 (39,5 %) лица с группой крови О(I), 40 (36,7 %) – с группой крови А(II), 14 (12,8 %) – с группой В(III) и 12 (11,0 %) – с группой АВ(IV). У 31 представителя возрастной группы 7–14 лет обнаружены антитела к ГА, однако у 9 обследованных уровень антиНАВ IgG был низким, недостаточным. Среди этих лиц фенотип О(I) определялся у 5 (55,6 %), А(II) – у 2 (22,2 %) и В(III) – у 2 (22,2 %) человек.

В группе молодых людей 15–19 лет группа крови О(I) определялась у 56 (41,5 %), группа крови А(II) – у 48 (35,5 %), группа крови В(III) – у 24 (17,8 %) и АВ(IV) – у 7 (5,2 %) человек. Среди лиц, не имеющих антител к ГА, было 46 (42,2 %) представителей с фенотипом О(I), 36 (33,0 %) – с А(II), 21 (19,3 %) – с В(III) и 6 (5,5 %) – с АВ(IV). У 26 обследованных обнаружены антиНАВ IgG. Однако у 14 (53,8 %) из них уровень антител оказался недостаточным. Группа крови О(I) определена у 8 (57,1 %), группа А(II) – у 4 (28,6 %) и группа В(III) – у 2 (14,3 %) человек.

Таким образом, полученные результаты фенотипирования 275 лиц по системе АВО свидетельствуют о том, что среди жителей г. Одессы в возрасте от 7 до 19 лет преобладают лица с группой крови О(I) – 110 чело-

век (40 %), далее по численности следуют лица с группой А(II) – 96 (34,9 %), группа крови В(III) определена у 48 (17,5 %) и АВ(IV) – у 21 человека (7,6 %). Недостаточный уровень антиHAV IgG определялся чаще у лиц с группой крови О(I) – у 14 из 24, что составило 58,3 %, у 6 лиц с группой А(II), что составило 25,0 %, и 4 лиц с группой В(III), что составило 16,7 %.

Отмеченная тенденция может свидетельствовать о повышенном риске заболеваемости ГА лиц, обладающих фенотипом О(I) по системе АВО, меньший риск отмечен для лиц с группой крови А(II).

Развитие традиции У. Шелдона предложено в конституциональной системе Б. Хит и Л. Картера (1990). Метод основан на расчете стандартных уравнений множественной регрессии между соматотипом и антропометрическими размерами тела и призван более прямолинейно соотносить компоненты с такими общепринятыми признаками, как длина тела, вес, толщина жировых складок и ширина кости, используется весоростовой индекс. Указанный метод, по мнению многих авторов, является «универсальным соматотипологическим методом» и позволяет описывать конституцию «людей всех нацио-

нальностей и рас, любого возраста и пола» [1, 6, 9]. Наряду с определением напряженности иммунитета к ГА и фенотипов по системе АВО, проведено соматотипирование 275 лиц указанных возрастных групп по методу Хит–Картера [10] (табл. 3).

Как видно из табл. 3, подавляющее число лиц относится к мезоморфному соматотипу (нормостеническому по схеме Б.А. Никитюка – А.И. Козлова) [6]. Представители эктоморфного соматотипа (астенического) представлены в меньшем количестве, и в наименьшем – эндоморфы.

Анализ частоты встречаемости групп крови у лиц различных соматотипов (табл. 4) показал, что среди 7–14-летних с эктоморфным соматотипом практически половина имела группу крови О(I). Почти равное количество лиц, обладающих мезоморфным соматотипом, имели группы крови О(I) и А(II). Среди эндоморфов группы крови О(I), А(II) и В(III) встречались с одинаковой частотой. Среди лиц с группой крови АВ(IV) преобладали мезоморфы. Таким образом, большинство обследованных детей 7–14 лет имели мезоморфный соматотип и группы крови О(I) и А(II) и эктоморфный соматотип и группу крови О(I).

Таблица 3. Типы конституции по методу Хит–Картера у жителей г. Одессы

Тип конституции	Возрастные группы, лет				Всего	
	7–14		15–19			
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Эктоморфы (астеники)	40	28,6	44	32,6	84	30,5
Мезоморфы (нормостеники)	79	56,4	73	54,1	152	55,3
Эндоморфы (гиперстеники)	21	15,0	18	13,3	39	14,2
Всего	140	100,0	135	100,0	275	100,0

Таблица 4. Частота встречаемости групп крови у лиц различных типов конституции

Тип конституции	Группы крови								Всего
	О(I)		А(II)		В(III)		АВ(IV)		
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
<i>Дети 7–14 лет</i>									
Эктоморфы	19	47,5	9	22,5	9	22,5	3	7,5	40
Мезоморфы	28	35,5	32	40,5	8	10,1	11	13,9	79
Эндоморфы	7	33,3	7	33,3	7	33,4	0	0	21
Всего	54	38,6	48	34,3	24	17,1	14	10,0	140
<i>Дети 15–19 лет</i>									
Эктоморфы	18	40,9	22	50,0	3	6,8	1	2,3	44
Мезоморфы	31	42,5	21	28,8	15	20,5	6	8,2	73
Эндоморфы	7	38,9	5	27,8	6	33,3	0	0	18
Всего	56	41,5	48	35,3	24	17,8	7	5,1	135

В возрастной группе 15–19 лет среди представителей эктоморфного соматотипа распределение групп крови О(І) и А(ІІ) было практически равным, среди мезоморфов преобладали лица с группой крови О(І), в меньшем количестве – с группой крови А(ІІ), в то же время вдвое возрос удельный вес лиц с группой крови В(ІІІ) по сравнению с группой 7–14 лет. Распределение групп крови среди эндоморфов остается практически равным. Среди молодых людей 15–19 лет, обладающих эктоморфным соматотипом, возрастает удельный вес лиц с группой крови А(ІІ) по сравнению с предыдущей группой, в группе мезоморфов уменьшается удельный вес лиц с группой А(ІІ) и увеличивается – с группой крови В(ІІІ).

Сопоставление соматотипов с уровнем антител к ГА (рис. 3) показало, что наиболее защищенными от ГА являются лица эктоморфного соматотипа (астеники) в возрасте 7–14 лет, удельный вес которых составил 22,5 %. Для подтверждения полученных результатов необходимы более обширные исследования на большей выборке людей.

Современные особенности эпидемического процесса при ГА характеризуются смещением возрастного состава заболевших на более старшие группы, низким уровнем напряженности иммунитета в тех же группах.

Выводы

1. Наименее защищенными от ГА оказались возрастные группы 7–14 и 15–19 лет, у подростков 7–14 лет в (22,1±3,9) % случаев обнаружены антиНАV IgG, у лиц старше 15 лет – в (19,3±3,6) % случаев. Среди лиц старше 30 лет большинство населения является иммунным по отношению к ГА – в среднем (70,1±3,6) %. Наблюдалось закономерное увеличение частоты антиВГА с возрастом.

Литература

1. Koleva M., Nacheva A., Boev M. Somatotype and disease prevalence in adults. Rev. Environ Health 2002; 17 (1): 65–84.
2. Koleva M., Nacheva A., Boev M. Somatotype, nutrition, and obesity. Rev. Environ Health 2000; 15 (4): 389–398.
3. Susanne C., Bodsar E.B., Castro S. Factor analysis and somatotyping, and these two physique classification methods comparable? Ann Hum Biol. 1998; 25 (5): 405–414.
4. Valkov J., Matev T., Hristov I. Relationship between somatotype and some risk factors for ischemic heart disease. Folia Med. (Plovdiv) 1996; 38 (1): 17–21.
5. Williams S.R., Goodfellow J., Davies B. et al. Somatotype and angiographically determined atherosclerotic coronary artery disease in men. Amer. J. Human Biol. 2000; 12 (1): 128–138.
6. Генетические маркеры в антропогенетике и медицине. Тез. докл. 4-го Всесоюз. симпозиума. Хмельницкий, 1988. 280 с.
7. Гавура В.В. Изучение генетических маркеров крови в качестве прогностических критериев при вирусном гепатите. Тез. докл. 4-го Всесоюз. симпозиума. Хмельницкий, 1988: 220–221.
8. Айдинов Г.Т., Швагер М.М., Рыжков В.Ю., и др. Эпидемический процесс и вакцинопрофилактика вирусного гепатита А в Ростовской области. Леч. врач 2002; 3: 30–33.
9. Журавлева А.И., Граевская Н.Д. Спортивная медицина и лечебная физкультура: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1993. 520 с.
10. Heath B., Carter L. A modified somatotype. Am.J. Physical Anthropology 1967; 27: 54–74.

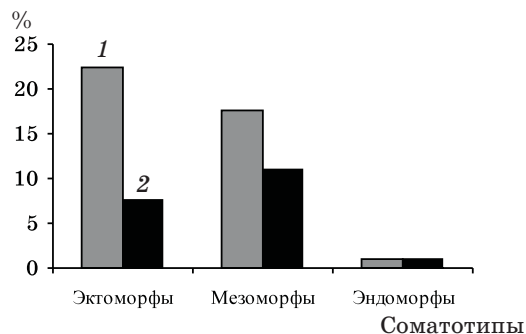


Рис. 3. Лица различных соматотипов, имеющих напряженный иммунитет к ГА:
1 – 7–14; 2 – 15–17 лет

2. Получена отрицательная корреляционная зависимость между количеством сероположительных лиц и заболеваемостью лиц разных возрастных групп ($r = -0,9$; $p < 0,01$).

3. Значительная доля антиВГА-позитивных детей имеет низкое количественное содержание антител, что, по-видимому, указывает, что перенесение стертых форм инфекции, характерное для детского возраста, не всегда завершается формированием полноценного иммунитета к ГА. Доля антиВГА-позитивных лиц с низким титром антител была существенно больше у лиц 7–14 и 15–19 лет ($p < 0,01$).

4. Результаты фенотипирования 275 лиц по системе АВО свидетельствуют, что среди жителей г. Одессы в возрасте от 7 до 19 лет преобладают лица с группой крови О(І). Недостаточный уровень антиНАV IgG определялся чаще у лиц с группой крови О(І), в меньшей степени – у лиц с группой А(ІІ) и еще в меньшей степени – с группой В(ІІІ). Выявлено, что наиболее защищенными от ГА являются лица эктоморфного соматотипа (астеники) в возрасте 7–14 лет.

НАПРУЖЕНІСТЬ ІМУНІТЕТУ ДО ГЕПАТИТУ А ТА ДЕЯКІ КОНСТИТУЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ МЕШКАНЦІВ м. ОДЕСИ***К.Г. Васильєв, О.В. Козішкурт, О.В. М'якіна***

Вивчали імуноструктуру 275 мешканців Одеси до ГА. Встановлено закономірне збільшення частоти антиВГА з віком. Одержано негативний кореляційний зв'язок між кількістю серопозитивних осіб і захворюваністю осіб різних вікових груп. Значний відсоток антиВГА-позитивних дітей має низьку кількість антитіл, що вказує на перенесення стертих форм інфекції, що характерні для дитячого віку. Результати фенотипування осіб за системою АВО свідчать про те, що найбільш захищеними від ГА є особи астеничного соматотипу.

Ключові слова: вірусний гепатит А, соматотип, напруженість імунітету.

IMMUNITY TO HVA AND SOME CONSTITUTIONAL PECULIARITIES AMONGST THE RESIDENTS OF ODESSA***K.G. Vasiliev, O.V. Kozishkurt, O.V. Myakina***

It was studied HVA immunostructure of 275 residents of Odessa. There was observed the gradual increase of anti-HAV with age. There was got the negative correlation between the number of seropositive persons and the incidence amongst the different age group. The significant part of anti-HVA positive children has low titres of the antibodies, this could indicate the latent forms of infection which are characteristic for childhood. The results of phenotyping of persons by the ABO system discovered that the persons of ectomorphic somatotype (asthenics).

Key words: HVA, somatotype, immunity to HVA.

Поступила 25.04.06

ГЕНЕТИКА

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АСПЕКТ АГРЕССИВНОСТИ ЧЕЛОВЕКА
(СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ)

*Л.А. Атраментова, О.В. Филипцова**

*Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Большинство работ по генетике агрессивности выполнены зарубежными исследователями. В бывшем СССР изучение агрессивности человека с позиций генетики не проводилось по идеологическим причинам. Зная природу агрессивности и генетический контроль ее физиолого-биохимических механизмов, можно найти способы управлять ею в позитивном смысле. Такие исследования в Украине важны широкому кругу специалистов (криминологам, психиатрам, социологам) для решения практических задач, а также в теоретическом плане, так как пополнят банк мировых данных по этому вопросу.

Ключевые слова: агрессивность, генетика, популяция, Украина.

Упоминания об агрессивности, как личностной черте, относятся еще к древности [1]. Имеется огромное число работ, посвященных биологическим исследованиям агрессивности как животных, так и человека [2–4]. Признано, что человек по своей биологической природе – существо весьма агрессивное и эта агрессивность обусловлена самой эволюцией Homo sapiens как биологического вида. Считается, что в человеке заложены способности как к просоциальному поведению, высшей формой проявления которого является альтруизм, так и к антисоциальному поведению, крайней формой проявления которого является агрессивность. Агрессивность человека является видовой характеристикой в том смысле, что человек обладает физической, когнитивной и эмоциональной системами, способными к причинению намеренного вреда другим людям. У животных и у человека агрессивность является врожденной ответной реакцией на потенциальную угрозу или провокацию. Этот вывод сделан на основе работ многих выдающихся этологов, антропологов и психологов – К. Лоренца, Э. Уилсона, З. Фрейда, Р. Бэрона, Д. Ричардсона и др. [5–7]. Но такое понимание свойственно западной мысли. В бывшем СССР тема агрессивности человека считалась епархией обществоведов, идеологов, а на биологические исследования этого явления был наложен негласный запрет, причину которого можно объяснить только теперь, когда мы смотрим на общество, из которого мы вы-

шли, уже со стороны. Оказывается, изучая агрессивность индивидов, можно перейти к агрессивности отдельных групп людей, а от них к обществу в целом и обнаружить ненароком, что агрессивным было все государство. Власть сама хотела управлять агрессивными инстинктами людей, направляя их на выдуманных внутренних и внешних врагов. Идеологи, служа власти, манипулировали сознанием народа, оберегали тему агрессивности от биологического исследования. Объективное знание о природе агрессивности необходимо социологам, воспитателям, управленцам и др. Познав природу агрессивности, генетический контроль ее физиолого-биохимических механизмов, можно найти способы управлять ею в позитивном смысле. Под агрессивностью психологи подразумевают поведение с нанесением умышленного вреда одним человеком (агрессором) другому человеку (жертве). Выделяют физическую агрессию (удар), психологическую (словесное оскорбление) и непрямую (повреждение собственности жертвы) [8].

Интерес к изучению агрессивности обусловлен рядом причин. Прежде всего агрессивность, поскольку она инициирует конфликты, связывают с преступностью. Считается, что именно эта личностная черта лежит в основе многих видов криминального поведения. Кроме того, с агрессивностью ассоциированы различные личностные свойства и когнитивные способности (уровень самооценки [9], тревожность, мотивация одоб-

рения, раздражительность, эмоциональная чувствительность [7], интеллект [10]). Так, между показателем интеллектуального развития IQ и вероятностью совершения жестоких преступлений существует обратная зависимость [11]. Считается, что низкий уровень умственного развития стимулирует агрессивное поведение, которое тормозит прогресс в интеллектуальной сфере. Дети с низким уровнем IQ испытывают трудности в решении повседневных проблем, что, в свою очередь, приводит к возрастанию их агрессивности. Агрессивность нарушает отношения со сверстниками и учителями, что влечет за собой плохую успеваемость в школе, а значит, и снижение возможностей развивать интеллектуальные способности [12].

Систематические исследования агрессивности начались после того, как были разработаны методики ее количественной оценки, созданы тесты личностных свойств. Впервые это попытался сделать Вудворт [13]. Наиболее часто используется тест на агрессивность Басса–Дарки, разработанный в 1957 г. [14–17], и тест ММРІ-2 [18, 19]. Результаты, полученные с помощью названных тестов, свидетельствуют, что уровень агрессивности онтогенетически довольно стабильный [20]. Показатели агрессивности, полученные с помощью этих тестов, используются в генетическом анализе. Если уровень агрессивности выражают количественно, то его генетическую характеристику выражают показателем наследуемости. Величину наследуемости определяют с помощью генеалогического и близнецового методов, при изучении приемных детей [2].

Наследуемость агрессивности, как и других количественных признаков, имеет разное значение в разных группах и меняется в зависимости от условий среды [21]. По результатам многочисленных исследований, наследуемость агрессивности, то есть генетический компонент, составляет от 44 до 72 % [22]. Как любой признак, если его рассматривают генетики, агрессивность представляет собой продукт взаимодействия наследственности и среды. К социальным факторам, способствующим проявлению агрессивности, относят бедность, проживание в неблагополучных районах, наличие приятелей с девиантными формами поведения, отсутствие социальной защиты [23]. При анализе температурного режима за последние примерно 100 лет установлено, что люди, проживающие в городах с более высокой температурой, совершают больше тяжких преступлений, а уровень преступности возрастает в более теплые годы, сезоны, месяцы и дни [24].

С появлением молекулярных методов генетические исследования агрессивности перешли на уровень ДНК и генных продуктов. Для понимания физиолого-биохимических механизмов агрессивности изучали нейромедиаторы и другие биологически активные вещества, влияющие на поведение. В этом отношении наиболее изучена серотониновая система, которая модулирует активность ингибиторных зон префронтальной коры и передней поясной коры мозга, участвующих в проявлении агрессивного поведения. Показано, что ранние постнатальные повреждения префронтальной коры, особенно орбитальных участков, могут приводить к антисоциальному и агрессивному поведению во взрослой жизни [25]. Обнаружено, что в спинномозговой жидкости у лиц с повышенной агрессивностью снижен уровень метаболита серотонина 5-гидроксииндолуксусной кислоты [26, 27].

Норадренергическая и дофаминергическая системы также играют роль в агрессивном поведении. Снижение пресинаптической концентрации катехоламинов, в частности норадреналина, связанное со сверхчувствительностью постсинаптических рецепторов, повышает раздражительность в ответ на стресс [27]. Важную роль в развитии агрессивности играет вазопрессин. Между концентрацией вазопрессина в спинномозговой жидкости и уровнем агрессивности, наблюдаемой на протяжении жизни, имеется положительная корреляционная связь [27, 28]. Имеется немало данных о влиянии стероидов на развитие агрессивности. Вот некоторые из них. Уровень стероидов, в частности тестостерона, связан с агрессивным поведением как у нормальных индивидов, так и среди лиц с психическими заболеваниями и преступников. Преступники, совершившие тяжкие преступления, имеют более высокий уровень тестостерона, чем преступники, совершившие менее тяжкие преступления. Спортсмены, использующие анаболические стероиды, являющиеся синтетическими производными тестостерона, становятся более агрессивными. Кастрация преступников-мужчин снижает у них уровень тестостерона и ослабляет половое влечение и вероятность совершения преступления на сексуальной почве [6]. Транссексуалы женского пола после терапии тестостероном становятся более агрессивны [29]. Некоторым женщинам для сохранения беременности назначают синтетический аналог тестостерона. Дети, рожденные у них, более агрессивны, чем их сибсы, рожденные у тех же женщин, но которые во время беременности не принимали подобные гормональные препараты [6].

Метаболизм веществ, влияющих на агрессивное поведение, находится под контролем генов. Для познания физиологических и биохимических механизмов агрессивного поведения исследуют гены, под контролем которых находятся метаболические процессы. Обычно изучают ферменты, контролирующие синтез биологически активных веществ и рецепторов этих веществ. Наиболее изучена в этом отношении, как уже указывалось, серотониновая система. Ее элементы (фермент триптофан гидроксилаза (ТРН), рецепторы 5-НТ_{1В}, 5-НТ_{2А} и 5-НТ_{1А}) оценивались у людей с разным уровнем агрессивности. Установлено, что полиморфизм по гену ТРН связан с «жестокими» суицидальными попытками и импульсивной агрессивностью [30, 31]. Показана связь между аллелями рецептора 5-НТ_{1В}, который модулирует пресинаптическое выделение серотонина, и аллелями гена рецептора 5-НТ_{2А}, с одной стороны, и импульсивной агрессивностью, с другой стороны [32]. Секвенирование генома человека позволило изучать полиморфизм ДНК. В частности, установлена связь между ДНК-маркером для гена DRD4, кодирующего рецептор дофамина D4, и такой личностной чертой, как поиск новизны. Для лиц с высоким уровнем поиска новизны характерна импульсивность, вспыльчивость, непостоянство, экстравагантность. ДНК-маркеры включают 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 повторов последовательности из 48 пар оснований в гене, который расположен в хромосоме 11, кодирует рецептор D4 и экспрессирует преимущественно в лимбической системе мозга. Количество повторов влияет на структуру рецепторов. Так, «короткий» аллель (с 2, 3, 4 или 5 повторами) кодирует рецепторы, которые более эффективно связываются с дофамином, чем рецепторы, кодируемые «длинным» аллелем (с 6, 7 или 8 повторами) [33, 34]. Лица с «длинным» аллелем испытывают психический дискомфорт, связанный с недостатком действия дофамина. По этой причине у них формируется стремление к но-

визне, во время поиска которой усиливается выработка дофамина. Частота «коротких» аллелей гена DRD4 в изученной популяции составляет 0,85, «длинных» – 0,15. Тестирование лиц по шкале «поиск новизны» показывает, что высокие баллы положительно коррелируют с присутствием «длинных» аллелей (6–8 повторов), а низкие и средние баллы ассоциированы с «короткими» аллелями (2–5 повторов). Этот же самый ДНК-маркер имеет отношение к гиперактивности («длинные» аллели гена DRD4 связаны с высоким риском гиперактивности) и к пристрастию к героину.

Как видно из приведенного обзора, большинство работ по генетике агрессивности выполнены зарубежными исследователями. Подобные исследования начаты в России [35]. Причины, по которым у нас имеется отставание в этой области, уже указаны. Тем не менее немногочисленные исследования украинских ученых [36, 37] свидетельствуют о позитивных сдвигах. Но ситуация в отечественной науке пока еще не позволяет нашим ученым проводить исследования на уровне, который доступен большинству генетиков Запада – изучение полиморфизма ДНК. Несмотря на это, и мы можем сказать свое слово в этой важной области. Несомненный научный интерес для мирового научного сообщества представляют популяционно-генетические исследования при условии их корректного проведения. Популяционно-генетическое изучение населения Украины важно по ряду причин. Прежде всего оно свидетельствует о зарождении психогенетической школы, ранее не существовавшей в стране. Кроме того, психогенетическая информация о собственном населении нужна широкому кругу специалистов (воспитателям, криминологам, психиатрам, социологам) для решения конкретных практических задач. Результаты психогенетических исследований украинского населения важны и в теоретическом плане, так как пополняют банк мировых данных по этому вопросу.

Литература

1. Boring E., Bryan A., Doll E. et al. Psychology as a science and profession. Psych. Bull. 1942; 39: 761–772.
2. Rushton J.P., Fulker D.W., Neale M. et al. Altruism and aggression: the heritability of individual differences. J. Personality and Social Psychology 1986; 50: 1192–1198.
3. Malamuth N., Heilmann M. Evolutionary psychology and sexual aggression: C.B. Crawford, D. Krebs (Eds.) Handbook of Evolutionary Psychology: Ideas, issues and applications. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1998: 515–542.
4. Buss D.M., Kenrick D.T. Evolutionary social psychology. Chapter 37. D.T. Gilbert, S.T. Fiske, G. Lindzey (Eds.). Handbook of Social Psychology. N. Y.: McGraw-Hill, 1998; II: 868–912.
5. Лоренц К. Агрессия (так называемое «зло»). М., 1994. 269 с.
6. Sdorow L.H. Psychology. McGraw-Hill, 1998. 670 p.
7. Бэрон Р., Ричардсон Д. Агрессия. СПб.: Питер, 2001. 352 с.

8. *Anderson C.A.* Violence and aggression. Chapter A.E. Kazdin (Ed.) *Encyclopedia of Sociology*. D.C.: Oxford University Press and the American Psychological Association, N. Y.–Washington 2000; 8: 162–169.
9. *Bushman B.J., Baumeister R.F.* Threatened egotism, narcissism, self-esteem, and direct and displaced aggression: Does self-love or self-hate lead to violence? *J. Personality and Social Psychology* 1998; 75: 219–229.
10. *Dionne G., Tremblay R., Boivin M. et al.* Physical Aggression and Expressive Vocabulary in 19-Month-Old Twins. *Developmental Psychology* 2003; 39, 2: 261–273.
11. *Wilson J.Q., Herrnstein R.J.* *Crime and human nature*. N. Y.: Simon & Schuster, 1985. 639 p.
12. *Huesmann L.R.* An information processing model for the development of aggression. *Aggressive Behavior* 1988; 14: 13–24.
13. *Sokal M.* Approaches to the history of psychological testing. *Hist. of Educ. Quart.* 1984; 24: 419–430.
14. *Buss A.H., Durkee A.* An inventory for assessing different kinds of hostility. *J. Consult. Psychol.* 1957; 21: 343–349.
15. *Buss A.H., Perry M.* The Aggression Questionnaire. *J. Personality and Social Psychology* 1992; 63: 452–459.
16. *Coccaro E.F., Bergeman C.S., Kavoussi R.J., Seroczynski A.D.* Heritability of aggression and irritability: a twin study of the Buss-Durkee aggression scales in adult male subjects. *Biol. Psychiatry* 1997; 41: 273–284.
17. *Гарсна-Лейна А., Рейес Г., Вила Ж. et al.* The Aggression Questionnaire: A Validation Study in Student Samples. *Spanish J. Psychology* 2002; 5, 1: 45–53.
18. *Huesmann L.R., Lefkowitz M.M., Eron L.D.* The sum of MMPI scales F, 4, and 9 as a measure of aggression. *J. Consulting and Clinical Psychology* 1978; 46, 5: 1071–78.
19. *Lubin B., Larsen R.M., Matarazzo J.D., Seever M.* Psychological test usage patterns in five professional settings. *Amer. Psychologist* 1985; 40: 857–861.
20. *Huesmann L.R., Eron L.D., Lefkowitz M.M., Walder L.O.* The stability of aggression over time and generations. *Developmental Psychology* 1984; 20: 1120–34.
21. *Miles D.R., Carey G.* Genetic and environmental architecture of human aggression. *J. Personality and Social Psychology* 1997; 72: 207–217.
22. *Bergeman C.S., Seroczynski A.D.* Genetic and environmental influences on aggression and impulsivity: Neurobiology and Clinical Views on Aggression and Impulsivity. Ed. by M. Maes, E.F. Coccaro. Chichester, UK, Wiley, 1998: 63–80.
23. *Breaking the cycle of genocidal violence: healing and reconciliation: John H. Harvey (Ed.). Perspectives on Loss: A Sourcebook.* Philadelphia: Brunner/Mazel, 1998: 231–238.
24. *Anderson C.A., Anderson K.B.* Temperature and aggression: Paradox, controversy, and a (fairly) clear picture. Chapter R. Geen & E. Donnerstein (Eds.) *Human aggression: Theories, research and implications for policy*. San Diego, CA: Academic Press, 1998: 247–298.
25. *Bechara A., Dolan S., Denburg N. et al.* Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia* 2001; 39, 4: 376–389.
26. *Berg M., Traksman L., Thoren P.* 5-HIAA in the cerebral fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch. Gen. Psychiatry* 1976; 33, 10: 1193–97.
27. *Coccaro E.F., Siever L.J.* Pathophysiology and treatment of aggression: Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress, K. Davis, D. Charney, J. Coyle et al. Eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 1709–23.
28. *Coccaro E.F., Kavoussi R.J., Hauger R.L. et al.* Cerebrospinal fluid vasopressin levels: correlates with aggression and serotonin function in personality-disordered subjects. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998; 55, 8: 708–714.
29. *Van Goozen S.H.M., Frijda N.H., Van de Poll N.E.* Anger and aggression during role-playing: Gender differences between hormonally treated male and female transsexuals and controls. *Aggressive Behavior* 1995; 21: 257–273.
30. *New A.S., Gelernter J., Yovell Y.* Tryptophan hydroxylase genotype is associated with impulsive aggression measures: a preliminary study. *Am. J. Med. Genet.* 1998; 81, 1: 13–17.
31. *Nielsen D.A., Virkkunen M., Lappalainen J. et al.* A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998; 55, 7: 593–602.
32. *New A.S., Hazlett E.A., Bushsbaum M.S. et al.* Blunted prefrontal cortical 18-fluorodeoxyglucose positron emission response to metachloro-phenylpiperazine in impulsive aggression. *Arch. Gen. Psychiatry* 2002; 51, 7: 621–629.
33. *Benjamin J., Greenberg B., Murphy D.L. et al.* Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nat. Genet.* 1996; 12: 81–84.
34. *Ebstein R.P., Novick O., Umansky R. et al.* Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with human personality trait of novelty seeking. *Nat. Genet.* 1996; 12: 78–80.
35. *Алфимова М.В., Трубников В.И.* Психогенетика агрессивности. *Вопросы психологии* 2000; 6: 112–121.
36. *Шустикова М.В., Кочарян А.С., Атраментова Л.А.* Генетический анализ агрессивности у человека: Актуальные проблемы современной психологии. Харьков, 1993: 368–369.
37. *Шустикова М.В.* Генетические и средовые детерминанты агрессивного поведения. *Вісник Харк. нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна. Сер. Біологія*, 2005; 709, 1–2: 111–115.

ГЕНЕТИЧНИЙ АСПЕКТ АГРЕСИВНОСТІ ЛЮДИНИ (СТАН ПРОБЛЕМИ)*Л.О. Атраментова, О.В. Філіпцова*

Більшість робіт з генетики агресивності виконані закордонними дослідниками. У колишньому СРСР вивчення агресивності людини з позицій генетики не проводилося з ідеологічних причин. Знаючи природу агресивності і генетичний контроль її фізіолого-біохімічних механізмів, можна знайти способи керувати нею в позитивному сенсі. Такі дослідження в Україні важливі широкому колу фахівців (кримінологам, психіатрам, соціологам) для рішення практичних задач, а також у теоретичному плані, тому що поповнять банк світових даних з цього питання.

Ключові слова: *агресивність, генетика, популяція, Україна.*

GENETIC ASPECT OF HUMAN AGGRESSION (PROBLEM STATE)*L.A. Atramentova, O.V. Filiptsova*

Majority of research on genetics of aggression is made by the foreign scientists. In the former USSR the study of human aggression from genetics positions was not conducted for the ideological reasons. Knowing the aggression nature and the genetic control of its physiological and biochemical mechanisms one can find ways to control it in a positive sense. Such research in Ukraine is important for broad circle of the experts (criminologists, psychiatrists, sociologists) for the practical problems solution, and also in the theoretical plan, as it will supplement world data bank on this problem.

Key words: *aggression, genetics, population, Ukraine.*

Поступила 10.05.06

ПЕДІАТРІЯ

РОЛЬ ФАКТОРІВ АНТЕНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ
ТА ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ В ДІАГНОСТИЦІ
ТА ПРОГНОЗУВАННІ ПОРУШЕНЬ СТРУКТУРНО-
ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ*Т.В. Фролова**Харківський державний медичний університет*

За результатами комплексного обстеження (клініко-анамнестичного тестування та ультразвукової кісткової денситометрії) 310 дітей та їх сімей вивчено частоту факторів антенатального періоду та першого року життя, діагностичну цінність і прогностичне значення цих факторів. Обґрунтовано алгоритм оцінки ризику розвитку остеопенії у дітей, який може застосовуватися у системі ранньої діагностики, при формуванні груп динамічного спостереження та для клініко-інструментальної верифікації порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини.

Ключові слова: діти, прогнозування, рання діагностика, остеопенія.

Відомо, що антенатальний період і дитинство, у першу чергу перший рік життя, є критичними для формування усіх систем і органів дитини, у тому числі й кісткової тканини [1–3]. У формуванні кісткової тканини визначальними є три фактори: генетичний (визначає 50–80 % її щільності), рівень фізичної активності дитини, кількість кальцію, який вона споживає з їжею. Для оптимального розвитку кісткової тканини у дітей найбільше значення мають добове споживання кальцію і вітаміну D з їжею, фізична активність, рівень продукції гормонів, функціональний стан шлунково-кишкового тракту тощо. У разі дотримання усіх зазначених умов ризик остеопоротичних порушень, у тому числі й переломів, зменшується на 50 % [4, 5]. Отже, проблемна ситуація щодо ефективної оцінки ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей може бути розв'язана у разі комплексного врахування факторів антенатального періоду та першого року дитини у системі ранньої діагностики шляхом формування груп діагностичної активності і динамічного спостереження за дітьми [6, 7].

Мета дослідження полягала у вивченні частоти окремих факторів антенатального періоду і факторів першого року життя дитини з визначенням їх діагностичної цінності та прогностичного значення щодо формування порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей.

Матеріал і методи. Обстежено 310 дітей віком від 9 до 17 років та їх сімей методом експедиційних досліджень. Програма експедиційного обстеження складалась із клініко-анамнестичного тестування, оцінки фізичного розвитку, вивчення аліментарного забезпечення нутрієнтного гомеостазу, кількісної денситометрії. При проведенні дослідження були виконані вимоги міжнародних стандартів щодо інформування і згоди батьків на участь їхньої дитини в обстеженні. Порівняльний аналіз розподілу окремих факторів у групах порівняння дозволив з позицій доказової медицини і з застосуванням сучасних методів клініко-статистичного аналізу (дисперсійний, кореляційний аналіз) і методів прогнозування визначити по кожному із факторів діагностичну цінність (I_2 , біт), прогностичне значення за наявності та при відсутності фактора, його силу впливу на розбіжність показників двох порівнюваних груп дітей (η^2 , %), показники правдоподібності і прогностичні коефіцієнти (ПК, пат).

Результати та їх обговорення. Фактори антенатального періоду визначали шляхом обстеження батьківської сім'ї із застосуванням стандартизованого опитувальника серед 97 сімей, діти з яких мали ознаки остеопенії різного ступеня (дослідна група), та 223 сімей групи контролю за даними денситометрії.

Ускладнений перебіг вагітності у дослідній групі з'ясовано з достовірно більшою частотою [(70,1±4,6) %, $p < 0,001$], ніж у групі

контролю [(46,6±3,3) %]. Щодо застосування цього фактора в алгоритмі оцінки формування остеопенії у дітей шкільного віку, то він є впливовим ($\eta^2=4,0$ %) і діагностично значущим ($I_{29}=0,503$ біт). Серед ускладнень вагітності загрозу її переривання мали (55,7±5,0) % матерів дітей дослідної групи та (39,9±3,3) % матерів дітей контрольної групи. Наявність загрози переривання вагітності виявилась впливовим і значущим фактором ($\eta^2=2,0$ %) з достатньою діагностичною цінністю ($I_{31}=0,104$ біт) і прогностичним значенням щодо оцінки ризику розвитку остеопенії.

Наявність гестозу ($\eta^2=2,0$ %) з'ясовано серед (33,0±4,8) % матерів дослідної та (19,7±2,7) % матерів контрольної групи ($p<0,010$), що також дозволяє віднести цей фактор антенатального періоду розвитку до значущих індикаторів оцінки ризику розвитку остеопенії ($I_{33}=0,200$ біт). У значній частині випадків пологи закінчувалися народженням недоношеної дитини: у дослідній групі у (19,6±4,0) %, у контрольній – у (9,4±2,0) % випадків, а перебіг пологів супроводжувався асфіксією дитини у (18,6±3,9) та (10,8±2,1) % випадків відповідно ($p<0,05$). Перелічені фактори антенатального періоду достовірно відрізняють дві групи та є достатньо інформативними ($I=0,107\div 0,188$ біт) і прогностично значущими щодо їх застосування у системі оцінки ризику і формування остеопенії у дітей.

Вивчення характеру вигодовування на першому році життя показало, що з тих чи інших причин штучне вигодовування мало місце достовірно ($p<0,0001$) частіше серед дітей дослідної групи – (80,4±4,0) %, тоді як у контрольній групі – у (47,5±3,3) % дітей (табл. 1). Висока діагностична цінність ($I_{35}=1,079$ біт) і значний вплив ($\eta^2=9,0$ %) вигодовування на першому році життя дозволяє вважати, що цей фактор є найбільш значущим (перше рангове місце) стосовно формування ризику остеопенії. Проаналізовано також частоту проявів рахіту: у дослідній групі дітей прояви були частішими ($p<0,003$) та мали місце серед (40,2±5,0) %, тоді як у контрольній групі – лише у (24,2±2,8) %, що може свідчити як про недостатню інсоляцію, так і про незбалансованість аліментарного забезпечення дітей у цей віковий період основними нутрієнтами та недостатнє фізичне навантаження дитини. Можливим клінічним еквівалентом дисбалансу нутрієнтного забезпечення у разі штучного вигодовування можна вважати ($\eta^2=4,0$ %) наявність у дітей дослідної групи проявів ексудативно-катарального діатезу – у (42,3±5,0) %, тоді як серед дітей контрольної групи його частота достовірно ($p<0,001$) та у два рази мен-

ша – (22,9±2,8) %. Достатньо висока інформативність ($I_{37}=0,381$ біт) і показники прогностичного значення дозволяють використовувати цей фактор у системі оцінки ризику розвитку остеопенії у дітей шкільного віку.

Аналіз частоти гострих респіраторно-вірусних захворювань (ГРВЗ) дозволив з'ясувати, що діти з остеопенією мають знижену резистентність ($\eta^2=6,0$ %), яка на першому році життя проявлялася частими ГРВЗ, що достовірно ($p<0,0001$) більше, ніж серед дітей групи контролю. Достатньо висока діагностична цінність фактора ($I_{38}=0,247$ біт) і значущі прогностичні показники дозволяють прогнозувати ризик остеопенії.

Наявність вад (аномалій) розвитку дитини також виявилась впливовим ($\eta^2=2,0$ %) і діагностично значущим фактором ($I_{34}=0,265$ біт), що зумовлено достовірно ($p<0,004$) більшою поширеністю серед дітей з остеопенією, ніж серед дітей контрольної групи.

За даними порівняльного вивчення частоти антенатальних факторів і факторів першого року життя щодо ризику розвитку порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини і з застосуванням стандартизованої процедури визначення діагностичної цінності та прогностичного значення кожного із них опрацьовано алгоритм прогнозування ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей. Він базується на використанні прогностичного значення діагностично цінних факторів антенатального і постнатального періоду розвитку і структурно має вигляд таблиці, яка включає індикатори оцінки, прогностичні коефіцієнти та шкалу оцінки результату (табл. 2).

До алгоритму внесені лише незалежні ознаки прогнозування. У випадках, коли сила кореляційного зв'язку ($\pm r_{xy}$) між факторами була більшою за $\pm 0,70$, то один із факторів виключався із переліку індикаторів. Застосування табличного алгоритму реалізує патометричний підхід до оцінки ризику розвитку остеопенії. Принцип прийняття прогностичного рішення в алгоритмі прогнозування досить простий і зводиться до додавання патометричних коефіцієнтів за умов додержання послідовності аналізу індикаторів – факторів антенатального та постнатального періоду розвитку. Алгоритм прогнозування не тільки враховує наявні індикатори, але й зводить до мінімуму кількість кроків прогностичної технології завдяки застосуванню інформативних критеріїв (табл. 2).

Приклад, який демонструє застосування алгоритму: Олена Н., 8 років. Під час планового медичного огляду проведено стандартизоване опитування матері щодо з'ясуван-

Таблиця 1. Значущі фактори ризику розвитку остеопенічних порушень антенатального періоду та першого року життя дитини

Фактор (індикатор)	Варіант оцінки	Група з остеопенією (n=97)		Практично здорові (n=223)		I, пат	I, біт	Сила впливу фактора, бал
		абс. ч.	(P±m) %	абс. ч.	(P±m) %			
Ускладнений перебіг вагітності $\eta^2=4, p<0,0001$	Так	68	70,1±4,6	104	46,6±3,3	+1,7	0,208	4
	Ні	29	29,9±4,6	119	53,4±3,3	-2,5	0,295	
	Всього	97	100,0	223	100,0	-	0,503	
Недоношеність дитини $\eta^2=2, p<0,01$	Так	19	19,6±4,0	21	9,4±2,0	+3,2	0,162	2
	Ні	78	80,4±4,0	202	90,6±2,0	-0,5	0,026	
	Всього	97	100,0	223	100,0	-	0,188	
Загроза переривання вагітності $\eta^2=2, p<0,009$	Так	54	55,7±5,0	89	39,9±3,3	+1,4	0,114	2
	Ні	43	44,3±5,0	134	60,1±3,3	-1,3	0,104	
	Всього	97	100,0	223	100,0	-	0,218	
Асфіксія в пологах $\eta^2=1, p<0,05$	Так	18	18,6±3,9	24	10,8±2,1	+2,4	0,092	1
	Ні	79	81,4±3,9	199	89,2±2,1	-0,4	0,015	
	Всього	97	100,0	223	100,0	-	0,107	
Наявність гестозу $\eta^2=2, p<0,010$	Так	32	33,0±4,8	44	19,7±2,7	+2,2	0,148	2
	Ні	65	67,0±4,8	179	80,3±2,7	-0,7	0,052	
	Всього	97	100,0	223	100,0	-	0,200	
Вади/аномалії розвитку на першому році життя $\eta^2=2, p<0,004$	Так	46	47,4±5,1	68	30,5±3,1	+1,9	0,162	2
	Ні	51	52,6±5,1	155	69,5±3,1	-1,2	0,103	
	Всього	97	100,0	223	100,0	-	0,265	
Вигодовування дитини $\eta^2=9, p<0,0001$	Природне	19	19,6±4,0	117	52,5±3,3	-4,3	0,703	9
	Штучне	78	80,4±4,0	106	47,5±3,3	+2,3	0,375	
	Всього	97	100,0	223	100,0	-	1,079	
Наявність проявів рахіту $\eta^2=2, p<0,003$	Так	39	40,2±5,0	56	24,2±2,8	+2,2	0,175	2
	Ні	58	59,8±5,0	175	75,8±2,8	-1,0	0,082	
	Всього	97	100,0	223	100,0	-	0,257	
Ексудативно-катаральний діатез $\eta^2=4, p<0,001$	Так	41	42,3±5,0	51	22,9±2,8	+2,6	0,256	4
	Ні	56	57,7±5,0	172	77,1±2,8	-2,6	0,122	
	Всього	97	100,0	223	100,0	-	0,381	
ГРВЗ (>4 разів на першому році життя) $\eta^2=6, p<0,0001$	Так	53	54,6±5,1	65	29,1±3,0	+2,8	0,348	6
	Ні	44	45,4±5,1	158	70,9±3,0	-2,9	0,247	
	Всього	97	100,0	223	100,0	-	0,595	

Примітка. ГРВЗ – гостре респіраторно-вірусне захворювання.

ня ризику розвитку остеопенічних порушень кісткової тканини та встановлено: патологія у матері та батька перебігала без ускладнень (ПК=-2,5), дівчинка знаходилась на природному вигодовуванні (ПК=-4,5), на першому році життя менше 4 разів хворіла на ГРВЗ (ПК=-2,9), проявів ексудативно-катарального діатезу на першому році життя не було (ПК=-2,6).

Процедуру прогнозування зупинено, оскільки досягнуто (порогова сума=+4,5+4,7+3,9+2,1+4,6=19,8) діагностичний поріг ДП>-13, тому можна з достатньою для клінічної діагностики достовірністю (при

ПС_{min}=-13, помилка не перевищує 5,0 %) констатувати наявність у Олени Н. мінімального ризику остеопенії.

Клінічну верифікацію розробленого алгоритму виконано серед дітей двох груп і з'ясовано, що частота помилок першого роду становить 3,0 %, помилок другого роду – 7,2 % [8]. Отже, специфічність прогностичного алгоритму становить 92,8 %, чутливість – 97,0 %, що дозволяє рекомендувати його в якості попереднього етапу при відборі дітей для інструментальної та клінічної діагностики порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини.

Таблиця 2. Алгоритм оцінки ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини за факторами антенатального періоду та першого року життя дитини

Послідовність коефіцієнтів	Фактор (індикатор)	Варіант оцінки	I, пат
1	Природне вигодовування дитини	Так	-4,3
		Ні	+2,3
2	Наявність ГРВЗ (>4 разів) на першому році життя	Так	+2,8
		Ні	-2,9
3	Ускладнений перебіг вагітності	Так	+1,7
		Ні	-2,5
4	Наявність ексудативно-катарального діатезу	Так	+2,6
		Ні	-2,6
5	Наявність проявів рахіту	Так	+2,2
		Ні	-1,0
6	Наявність загрози переривання вагітності	Так	+1,4
		Ні	-1,3
7	Наявність гестозу	Так	+2,2
		Ні	-1,0
8	Недоношеність дитини при народженні	Так	+3,2
		Ні	-0,5
9	Асфіксія дитини в пологах	Так	+2,4
		Ні	-0,4
10	Наявність аномалій розвитку на першому році життя	Так	+1,9
		Ні	-1,2

Примітка. Визначають наявність або відсутність кожного індикатора, а відповідні патометричні коефіцієнти додають; по досягненні порогової суми коефіцієнтів (-13 або +13) з використанням шкали визначають ризик.

Висновки

1. Опрацьовані фактори антенатального періоду та першого року життя дітей мають достатню діагностичну цінність і прогностичну значущість щодо застосування їх у клінічному алгоритмі оцінки ризику розвитку остеопенічних порушень.

2. Наведені дані щодо інформативності факторів дозволяють опрацювати інформаційну модель процесу дисметаболических порушень кісткової тканини з метою удосконалення їх ранньої діагностики.

3. Розроблений клінічний алгоритм оцінки ризику розвитку остеопенічних порушень у дітей сприятиме удосконаленню ранньої діагностики остеопенії та формуванню груп диспансерного спостереження.

4. Подальші дослідження впливу аліментарних факторів і факторів довкілля на формування порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей будуть сприяти удосконаленню системи діагностики та профілактики цих порушень у дитячому віці.

Література

1. Лук'янова О.М. Проблеми здоров'я здорової дитини та наукові аспекти профілактики його порушень: Мистецтво лікування 2005; 2: 6-15.
2. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті). У 2 т. К., 2004. Т. 1: 146-152.
3. Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика і лікування: Монографія. Под ред. проф. Н.А. Коржа, проф. В.В. Поворознюка. Харків: Золоті сторінки, 2002. 648 с.
4. Povoroznjuk V.V., Vilensky A.B., Grygoryeva N.V. Structural-functional of bone tissue in Ukrainian children and adolescents for results of ultrasound densitometry. XII Congress of the Polish Osteoarthrology Society. Osteoporosis International 2003; 14 (6): 32.
5. Поворознюк В.В. Костная ткань у девочек и подростков. Связь с половым и физическим развитием. ПАГ 2000; 2 (7): 88-95.

6. Лапшин В.Ф., Степанова Л.С. Оценка состояния здоровья детей и формирование групп риска болезни при проведении массовых скрининговых исследований у дошкольников. Вестн. физиотерапии и курортологии 2003; 2: 130–132.

7. Полунина Н.В., Нестеренко Э.И., Ашанина Н.М. Медико-социальные факторы риска и их профилактика. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001; 3: 10–12.

8. Гублер Е.В. Информатика в клинической медицине и педиатрии. Л.: Медицина, 1990. 200 с.

РОЛЬ ФАКТОРОВ АНТЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА И ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

Т.В. Фролова

По результатам комплексного обследования (клинико-anamnestического тестирования и ультразвуковой костной денситометрии) 310 детей и их семей изучены частота факторов антенатального периода и первого года жизни, диагностическая ценность, прогностическое значение этих факторов. Обоснован алгоритм оценки риска развития остеопении у детей, который может использоваться в системе ранней диагностики и формировании групп динамичного наблюдения и для клинико-инструментальной верификации нарушений структурно-функционального состояния костной ткани.

Ключевые слова: дети, прогнозирование, ранняя диагностика, остеопения.

ROLE OF ANTENATAL PERIOD AND FIRST YEAR AGE'S FACTORS IN DIAGNOSTICS AND PREDICTION OF DISORDERS OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF BONE TISSUE IN CHILDREN

T.V. Frolova

As a result of complex research (clinical and anamnestic testing and ultrasound bone densitometry) of 310 children and families the frequency of the factors of antenatal period and first year age, diagnostic value and prognostic importance of these factors were studied. The algorithm of estimation of osteopenia risk was grounded in children, and can be used in the system of early diagnostics and forming the groups of dynamic supervision and clinical and instrumental verification of violations of the structural and functional state of bone tissue.

Key words: children, forecasting, early diagnostic, osteopenia.

Поступила 01.06.06

ПОКАЗНИКИ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРІ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ

О.М. Ольховська

Харківський державний медичний університет

Проведено дослідження динаміки показників клітинного імунітету у 146 дітей раннього віку, хворих на бактеріальні кишкові інфекції, в різні періоди хвороби. Виявлено кореляційну залежність ступеня вираженості порушень імунної відповіді з тяжкістю хвороби. Період ранньої реконвалесценції кишкової інфекції у дітей перших років життя не завжди супроводжується відновленням імунного гомеостазу.

Ключові слова: показники імунітету, діти, гострі кишкові інфекції.

Однією з причин широкого розповсюдження кишкових захворювань серед дітей є відсутність специфічних методів профілактики хвороб і однобічний етіотропно-симптоматичний підхід до їх лікування. Інші ланки патогенезу цих інфекцій, зокрема імунний статус хворих, як правило, не враховуються. Це пов'язано із вкрай недостатнім висвітленням даної проблеми в літературі. Взагалі незначна кількість праць стосується вивчення імунологічних показників у дітей з інфекційною патологією, а ще менша – при ураженнях шлунково-кишкового тракту. Актуальним є дослідження імунологічних показників при різних кишкових інфекціях у дітей, особливо у світлі визначення здібності вірулентних шигел подавляти імунологічну пам'ять, вторинну імунологічну відповідь. Наявність імуносупресорної активності шигел доказана при експериментальному інфікуванні шигелами як тварин, так і людей [1]. Порушення імунологічної реактивності різного ступеня вираженості виявляються при кишкових інфекціях у дітей різного віку [2, 3]. В дея-

ких джерелах підкреслюється тісний зв'язок слизової оболонки кишечника з оточуючим середовищем і роль мікрофлори кишечника у функціонуванні імунокомпетентної системи, її становленні [4].

Одним із напрямків у вивченні імунної реактивності людини є визначення рівнів популяцій і субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові. Як правило, в практиці більшості клініко-діагностичних лабораторій використовується скорочена панель моноклональних антитіл для виявлення наступних CD-маркерів: CD3 (Т-клітини), CD4 (хелперні Т-клітини), CD8 (цитотоксичні Т-лімфоцити), CD19 (В-клітини), CD16 (NK-клітини), CD14 (моноцити/макрофаги). Чому саме ці маркери є особливо важливими в умовах інфекційної патології? CD3 та інші корецептори утворюють комплекс, який розпізнає чужорідний антиген в комплексі з головним комплексом гістосумісності класу I або II, у залежності від типу Т-клітин. Цей процес супроводжується проліферацією та секрецією цитокинів [5]. CD4

Таблиця 1. Вміст імунних показників крові дітей при бактеріальних кишкових

Нозологічна форма		CD3	CD4
Шигельоз (n=74)	Легка форма (n=4)	56,12±0,08	37,08±0,21
	Середньої тяжкості (n=45)	53,31±1,51*	34,45±1,07
	Тяжка форма (n=25)	50,32±1,41*	32,42±0,71*
Сальмонельоз (n=49)	Легка форма (n=4)	57,03±0,22	36,81±0,18
	Середньої тяжкості (n=34)	54,14±0,92*	38,25±0,82
	Тяжка форма (n=11)	52,27±0,61*	33,75±0,43
Ешерихіоз (n=23)	Легка форма (n=3)	56,98±0,12	36,25±0,08
	Середньої тяжкості (n=15)	54,07±1,24*	37,35±0,78
	Тяжка форма (n=5)	50,61±1,03*	33,12±1,19*
Контрольна група (n=30)		60,62±1,20	36,32±0,70

* p<0,05; у порівнянні з контрольною групою.

грають важливу роль практично в усіх імунних реакціях, які опосередковуються клітинами і антитілами. Визначення кількості CD4-клітин має значення в діагностиці станів, пов'язаних з дефектами антитілопродукції і реакцій клітинно-опосередкованого імунітету [6]. CD8 – молекула більшості цитотоксичних Т-лімфоцитів, які дозволяють встановити кількість клітин із цитолітичним потенціалом. Ще до недавнього часу вважалося, що CD8 мають супресорну активність, але зараз це повністю спростовано [7]. CD19 – ключова молекула трансдукції сигналів, які регулюють розвиток, активацію і диференціювання В-лімфоцитів. Процес продукування специфічних антитіл В-клітинами на більшість антигенів можливий тільки при тісній кооперації В-лімфоцитів із хелперними Т-клітинами. Це особливо важливо при бактеріальних і паразитарних інфекційних захворюваннях [8]. CD14 – молекула, яка є рецептором для ендотоксину (ліпополісахариду), вважається маркером для клітин макрофагально-моноцитарного ряду. Функціональну активність моноцитів і макрофагів визначають за фагоцитарною активністю, оцінкою продукції цитокінів тощо [9]. CD16 є маркером НК-клітин, особливої популяції великих гранулярних лімфоцитів. НК-клітини (поряд із фагоцитозом, ензиматичним каскадом комплементу) відносяться до системи вродженого імунітету, тому що їх літична активність проти клітин-мішеней проявляється при первинному контакті без попередньої сенсibilізації [5]. Саме вивчення цих показників є особливо важливим при кишкових інфекціях у дітей, але до цього часу вони залишаються мало дослідженими і тому потребують подальшого аналізу.

Матеріал і методи. В динаміці патологічного процесу нами досліджений імунологіч-

ний стан 146 дітей віком до трьох років, хворих на гострі бактеріальні кишкові інфекції. В гострому періоді та періоді реконвалесценції (додатково – при необхідності) методом непрямой імуофлюоресценції із використанням моноклональних антитіл до поверхневих антигенів лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD14, CD16, CD19 нами визначалися рівні популяцій та субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові хворих. У 74 (50,68 %) хворих клініко-лабораторними дослідженнями було встановлено шигельозну природу кишкової інфекції, у 49 (33,56 %) – сальмонельозну, у 23 (15,75 %) дітей причиною діареї були патогенні ешерихії. У 11 дітей хвороба перебігала в легкій формі (7,53 %), середньотяжку форму діагностовано у 94 (64,38 %), тяжку – у 41 пацієнта (28,08 %). Контрольну групу склали 30 здорових дітей, подібних за віком, статтю, преморбідним фоном.

Отримані результати статистично обробили.

Результати та їх обговорення. Вміст основних субпопуляцій лімфоцитів дітей, хворих на різні нозологічні форми кишкових інфекцій, наведено в табл. 1.

Як видно із табл. 1, у хворих на бактеріальні кишкові інфекції в цілому виявлено односпрямовані зміни імунологічних показників. Ці зміни суттєво не залежали від етіологічного фактора. При легких формах кишкових інфекцій, обумовлених групою патогенних ентеробактерій, в гострому періоді відмічено вірогідне зниження кількості CD19-клітин і підвищення кількості CD16-клітин. Коливання інших субпопуляцій лімфоцитів були несуттєвими, відмічена тенденція до зниження кількості CD3-лімфоцитів і підвищення кількості CD8-лімфоцитів. При середньотяжких формах сальмонельозу та ешерихіозу в гострому періоді хвороби відзнача-

інфекціях різного ступеня тяжкості, (M±m) %

CD8	CD4/ CD8	CD14	CD16	CD19
26,73±0,43	1,38±0,03	11,21±0,44	15,02±0,22*	13,14±0,17*
24,13±1,42	1,38±0,05	14,13±0,71	18,32±1,24*	17,82±1,07
23,02±1,05	1,19±0,07*	13,34±0,95	15,83±0,61*	10,81±0,46*
27,12±0,12	1,35±0,01	10,92±0,28	15,22±0,3*	14,08±0,12*
25,33±0,81	1,35±0,01	15,33±1,27	19,55±0,62*	17,55±1,51
24,21±0,31	1,21±0,10*	13,54±1,27	17,63±0,42*	11,63±1,08*
26,18±0,14	1,38±0,07	12,32±0,16	15,31±0,15*	13,78±0,19*
24,27±0,63	1,36±0,03	14,61±0,83	20,34±0,77*	17,71±0,91
23,45±0,83	1,26±0,13*	13,08±1,19	16,16±0,22*	12,09±1,25*
25,71±0,66	1,41±1,06	13,32±0,71	11,31±0,52	17,31±0,73

лось вірогідне зниження кількості Т-лімфоцитів (CD3), підвищення кількості Т-хел-

патологічного процесу при бактеріальних кишкових інфекціях у дітей (табл. 2).

Таблиця 2. Кількість субпопуляцій лімфоцитів крові дітей в різні періоди кишкової інфекції, ($M \pm m$) %

Маркер	Легка форма (n=11)		Середньотяжка форма (n=94)		Тяжка форма (n=41)	
	гострий період	реконвалесценція	гострий період	реконвалесценція	гострий період	реконвалесценція
CD3	56,83±0,27	57,11±0,12	55,64±0,35* [#]	58,48±0,64	52,05±0,58*	56,21±0,45
CD4	36,51±0,27	37,44±0,16	36,14±0,27	37,63±0,41	32,83±0,71 [#]	33,09±0,21 [#]
CD8	26,82±1,06	25,33±0,98	25,02±1,03	28,64±0,12 [#]	23,83±0,66 [#]	24,04±0,73
CD4 / CD8	1,36±0,08	1,36±0,08	1,35±0,05	1,31±0,02	1,23±0,07 [#]	1,30±0,07 [#]
CD14	11,92±0,41	12,04±0,35	14,71±0,31	14,37±1,04	13,33±1,04	13,92±0,77
CD16	15,56±0,37 [#]	16,07±0,21 [#]	19,67±0,64 [#]	19,77±0,46 [#]	16,63±0,82 [#]	17,02±0,91 [#]
CD19	13,97±1,12 [#]	14,71±1,09 [#]	17,78±1,04	19,44±0,62	11,56±0,93 [#]	13,44±0,97* [#]

* Достовірна різниця показників в динаміці; [#] достовірна різниця в порівнянні з контрольною групою.

перів (CD4) та зниження кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8) на фоні вірогідно підвищеного відсотка NK-клітин (CD16), незначне зниження показників імунорегуляторного індексу. Коливання кількості субпопуляцій CD19 у порівнянні із показниками здорових дітей було несуттєвим. Такі ж зміни імунних показників характеризували й шигельозну інфекцію, за винятком зниження рівня CD4 при середньотяжкій формі, яке вірогідно не відрізнялось від аналогічного показника у контрольній групі. При тяжких формах кишкових бактеріальних інфекцій спостерігалось вірогідне зниження кількості Т-лімфоцитів (CD3), включаючи Т-хелпери (CD4) та цитотоксичні Т-лімфоцити (CD8), зниження показників імунорегуляторного індексу, пригнічення гранулоцитарно-макрофагальної системи та зниження кількості CD19 у порівнянні з показниками хворих на середньотяжку форму.

Зниження відсотка Т-лімфоцитів відображує глибину вторинного дефіциту імунної системи, клітинний тип якої порушується при інфекційній патології шлунково-кишкового тракту і в більшій мірі проявляється при шигельозі. Підвищення або збереження на фізіологічному рівні кількості субпопуляції CD14, можливо, пояснюється тим, що саме вони причетні до активації клітин макрофагально-моноцитарного ряду й активують фагоцитоз. Незначне підвищення кількості CD19 при середньотяжких формах віддзеркалює причетність до захисту організму гуморальної ланки імунітету, яка в більшій мірі пригнічується при тяжкому перебігу хвороби.

Нами проведено дослідження кількості різних субпопуляцій лімфоцитів у динаміці

Аналіз вмісту імунних показників хворих у гострий період і період ранньої реконвалесценції виявив односпрямований характер змін при всіх кишкових інфекціях. Легкі форми супроводжувалися незначною динамікою імунних показників, більшість яких у період реконвалесценції наближалася до норми, за винятком CD19-лімфоцитів, показники яких залишалися низькими протягом хвороби. При середньотяжкому перебігу відзначалось підвищення кількості CD3- та CD19-лімфоцитів при збереженні підвищеної кількості CD16-лімфоцитів. Тяжкі форми супроводжувались суттєвим ($p < 0,05$) підвищенням кількості CD3-лімфоцитів і несуттєвим – решти імунних показників у період реконвалесценції, які все ж не досягали показників здорових дітей. Це свідчить про неповне відновлення імунних сил дитячого організму, збереження вторинного імунодефіцитного стану в період одужання.

Отже, шигельоз, сальмонельоз і ешеріхіоз у дітей супроводжуються розладами імунної реактивності організму, які суттєво не залежать від етіологічного чинника і є не останнім патогенетичним фактором перебігу патологічного процесу. Глибина змін імунологічних показників віддзеркалює ступінь тяжкості хвороби. Виявлено прямо пропорційну залежність змін імунної реактивності організму від тяжкості патологічного процесу. В період реконвалесценції у хворих не спостерігається повного відновлення імунного гомеостазу.

Висновки

1. Бактеріальні кишкові інфекції у дітей раннього віку супроводжуються односпрямованими змінами імунних показників.

2. Ступінь вираженості порушень показників імунного стану хворих на кишкову інфекцію корелює із тяжкістю хвороби.

3. Тяжкі бактеріальні кишкові інфекції (шигеліоз, сальмонельоз, ешерихіоз) пере-

бігають на тлі значного пригнічення імунних показників.

4. Період реконвалесценції кишкової інфекції супроводжується вторинним імунодефіцитним станом.

Література

1. Борисова Е.В. Иммуносупрессивное свойство вирулентных шигелл. Микробиология 2000; 62, 1: 64–72.
2. Моцич О.П., Крамарев С.О., Козут О.В., Шпак І.В. Цитокиновый статус (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6) при острых кишечных инфекциях у детей раннего віку. Інфекційні хвороби 2002; 4: 42–46.
3. Мотавкина Н.С., Чубенко Г.И., Сильчук Н.В. Иммунный статус детей с кишечной инфекцией различной этиологии. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2001; 2: 91–97.
4. Савченко А.А., Мартынова Г.П., Котова Я.А. Состояние иммунной системы и функциональной активности лейкоцитов крови при острых кишечных инфекциях у детей в возрасте 1–3 лет. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2002; 1: 60–61.
5. Royt A., Brostoff D., Mearl D. Иммунология. Пер. с англ. М.: Мир, 2000. 592 с.
6. Algeciras A., Dockrell D.H., Lynch D.H., Pava C.V. CD4 regulates susceptibility to Fas ligand and tumor necrosis factor-mediated apoptosis. J. Exp. Med. 1998; 187, 5: 711–720.
7. Плейфер Дж. Наглядная иммунология. М., 1998. 382 с.
8. Лесков В.П., Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Новоженев В.Г. Клиническая иммунология для врачей. М., 1997. 243 с.
9. Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Козлов И.Г. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий. Клини. лаб. диагностика 1999; 6: 25–32.

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО ОТВЕТА ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

О.Н. Ольховская

Проведено исследование динамики показателей клеточного иммунитета у 146 детей раннего возраста, больных бактериальными кишечными инфекциями, в разные периоды болезни. Выявлена корреляционная зависимость степени выраженности нарушений иммунного ответа с тяжестью заболевания. Период ранней реконвалесценции кишечной инфекции у детей первых лет жизни не всегда сопровождается восстановлением иммунного гомеостаза.

Ключевые слова: показатели иммунитета, дети, острые кишечные инфекции.

INDEXES OF IMMUNITY RESPONSIVENESS AT CHILDREN WITH ACUTE INTESTINAL DISEASES

O.N. Olkhovskaja

At 146 children of early age with bacterial intestinal infections in the different periods of disease the changes of cell's immunity were determined. The correlation between disorders of cell's immunity and severity of disease was revealed. The early convalescence stage of intestinal infections at children of the first years of life is not always accompanied by restoration of immunity homeostasis.

Key words: indexes of immunity, children, acute intestinal diseases.

Поступила 03.04.06

НЕВРОЛОГІЯ

ОСОБЛИВОСТІ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ
ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ З ПЕРВИННИМ ГІПОТИРЕОЗОМ
В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТИРЕОЇДНОГО СТАТУСУ В КРОВІ*І.А. Григорова, О.Л. Товажнянська, Н.П. Маклакова**Харківський державний медичний університет*

У хворих з первинним гіпотиреозом було визначено порушення біоелектричної активності головного мозку у вигляді згладженості регіональних відмінностей, зниження амплітуди і потужності спектра α - і β -ритмів, збільшення амплітуди та індексів повільнохвильової активності, формування переважно низько- і середньоамплітудних типів ЕЕГ. Розлади електрогенезу відображали наявність дисфункції кірково-підкірково-стовбурових структур, а в подальшому прогресуюче зниження їх функціональної активності, вираженість і стійкість яких залежали від тиреоїдного статусу і тривалості захворювання первинним гіпотиреозом.

Ключові слова: *первинний гіпотиреоз, неврологічні синдроми, біоелектрична активність головного мозку, електроенцефалографія.*

Останнім часом в Україні спостерігається значне зростання захворюваності гіпотиреозом. Гіпотиреοїдна нейропатія – найчастіше ускладнення первинного гіпотиреозу (ПГ), при якому вражаються практично всі рівні нервової системи [1–3]. В результаті цього типова картина ПГ доповнюється різноманітною неврологічною симптоматикою у вигляді синдрому вегетативної дисфункції, інтелектуально-мнестичного, депресивного, цефалгічного, екстрапірамідного, вестибулярно-атактичного, поліневропатичного, мієлітичного синдромів, внутрішньочерепної гіпертензії, патології нервово-м'язової системи.

Можливість впливу нестачі тиреоїдних гормонів на порушення церебрального біоелектрогенезу підтверджується виявленою негативною кореляційною залежністю між рівнем тиреотропного гормону в крові і швидкістю метаболізму глюкози в мозку, що багато в чому визначає мозкову активність [4]. Проте об'єктивні електрофізіологічні дані, котрі описують неврологічні порушення і характеризують стан біоелектричної активності головного мозку при первинному гіпотиреозі, мізерні й суперечливі. Тому метою нашого дослідження було вивчення особливостей спонтанної біоелектричної активності головного мозку при первинному гіпотиреозі в залежності від тривалості захворювання і тиреоїдного статусу.

Матеріал і методи. Функціональний стан головного мозку за даними електроенцефало-

графічного дослідження був вивчений у 193 хворих на первинний гіпотиреоз (144 жінки і 49 чоловіків) у віці від 35 до 58 років. Діагноз гіпотиреозу встановлювали на підставі клінічних даних і результатів гормональних досліджень (визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) та вмісту Т4). Серед обстежених первинний гіпотиреоз легкого ступеня зустрічався в 17,7 %, середньотяжкого ступеня – у 43,1 % і важкого ступеня – в 39,2 % хворих. Біоелектрична активність мозку реєструвалася на 12-канальному комп'ютерному електроенцефалографічному комплексі DX-NT32 (Україна) в стані спокійного неспання і при функціональних навантаженнях (ритмічна фотостимуляція і трихвилинна гіпервентиляція). Електроди накладалися за системою 10–20 в модифікації Юнга з референтним вушним електродом [5].

Статистична обробка результатів дослідження проведена з використанням стандартних методів.

Результати та їх обговорення. Виявлено, що вираженість впливу тиреоїдного статусу на фонову ритміку головного мозку у хворих з ПГ залежала від тривалості основного захворювання. У зв'язку з цим всі обстежені були розподілені на дві групи: 1-ша – 136 хворих з тривалістю захворювання ПГ до 15 років; 2-га – 57 пацієнтів з понад 15-річним стажем захворювання.

У хворих 1-ї групи електроенцефалографічна картина в цілому характеризувалася

дифузними змінами у вигляді порушення зональних відмінностей, появи домінуючої α -активності, зниження амплітуди α -ритму, збільшення індексу повільних хвиль θ -діапазону. При цьому простежувалася чітка залежність між спрямованістю і ступенем вираженості зміни ЕЕГ-показників і тиреоїдним статусом. Це дало підставу розподілити хворих 1-ї групи на підгрупи в залежності від рівня гормонів у крові для визначення ЕЕГ-патернів тиреоїдної дисфункції.

Зіставлення даних гормонального і ЕЕГ-досліджень в підгрупах у хворих з тривалістю захворювання до 15 років виявило, що при медикаментозній компенсації ПГ і вмісті в крові ТТГ в межах ($3,2 \pm 1,1$) МЕ/мл і Т4 в межах ($105,2 \pm 31,6$) нмоль/л (у 16 обстежених) ЕЕГ-показники практично не відрізнялися від показників у здорових осіб. При цьому на ЕЕГ на фоні збереження зональних відмінностей у середньозадніх відділах домінували коливання α -діапазону амплітудою 50–70 мкВ і частотою 9–10 кол/с, з нечітко вираженими модуляціями, малою кількістю β -коливань амплітудою до 7–8 мкВ, деяким збільшенням числа θ -коливань, індекс яких не перевищував 20 % від усього часу реєстрації, а амплітуда складала 20 мкВ. У передніх відділах переважав β -ритм з амплітудою до 9 мкВ і частотою 14–24 кол/с.

У 15 хворих з ПГ, у яких на фоні медикаментозної компенсації гіпотиреоїдного стану було відмічено зниження в крові ТТГ до ($1,0 \pm 0,9$) МЕ/мл і підвищення Т4 до ($144,3 \pm 23,5$) нмоль/л, на ЕЕГ з'являвся гіперсинхронний слабomodульований або модульований α -ритм амплітудою 80–110 мкВ і частотою 10–11 кол/с, котрий носив «поширений» характер і приводив до згладженості зональних відмінностей. У передніх відділах реєструвався β -ритм, перемежований з α -активністю. У лобово-тім'яних відведеннях відмічалось збільшення індексу хвиль θ -діапазону. У 30,6 % випадків на фоновій ЕЕГ реєструвалася пароксизмальна активність у вигляді білатерально-синхронних спалахів загострених α - або θ -волн, за амплітудою перевищуючих фонову активність. Отже, зниження вмісту ТТГ на фоні замісної терапії нижче вказаної величини у більшості хворих на ПГ приводило до появи гіперсинхронного α -ритму, пароксизмальної активності й активації афектної сфери, що клінічно проявлялося появою не характерних для гіпотиреозу тривожності, дратівливості, нервозності, розвитком у ряді випадків вегетативно-судинних пароксизмів.

Стадія медикаментозної субкомпенсації первинного гіпотиреозу з підвищенням рівнів ТТГ до ($9,9 \pm 5,2$) МЕ/мл і зниженням вмісту Т4 до ($48,9 \pm 11,7$) нмоль/л у крові

(у 43 хворих) супроводжувалася появою на ЕЕГ немодульованого α -ритму в зоні його звичного прояву амплітудою до 40–50 мкВ і частотою 8–9 кол/с, дезорганізованого хвилями θ -діапазону. У передніх відведеннях реєструвався β -ритм низької частоти з амплітудою до 7–8 мкВ. Індекс повільнохвильової активності був підвищений до 30 % від загального часу реєстрації.

У 35 хворих з декомпесованим ПГ, вміст ТТГ і Т4 в крові яких дорівнював ($23,7 \pm 8,5$) МЕ/мл і ($39,1 \pm 9,6$) нмоль/л відповідно, спостерігалися на фоні згладженості зональних відмінностей прогресуюче зниження амплітуди (до 25 мкВ) і частоти (8–9 кол/с) α -ритму, що реєструвався у середньозадніх відділах, виражена дезорганізація його повільнохвильовою активністю, збільшення індексу хвиль θ -діапазону до 30–45 % від усього часу реєстрації.

Подальше збільшення рівня ТТГ вище 37,0 МЕ/мл і зниження рівня Т4 нижче 32,8 нмоль/л у крові та посилення тяжкості ПГ (у 27 обстежених) приводили до домінування низькоамплітудної активності, появи одиничних спалахів хвиль α -діапазону амплітудою до 10 мкВ і частотою 7–8 кол/с, наявністю дифузної, поліморфної повільнохвильової активності зі збільшенням індексу хвиль θ -діапазону (понад 45 % від загального часу реєстрації) і появою у ряді випадків хвиль δ -діапазонів, індекс яких не перевищував 10 %. Зональні відмінності по лінії «лоб-потилиця» були відсутні.

У хворих 1-ї групи нормальна реакція на трихвилинну гіпервентиляцію у вигляді синхронізації α -ритму виявлялася у 24 % хворих. У 23 % обстежених спостерігалися ознаки дисфункціональної активності у вигляді білатерально-синхронних спалахів загострених α - або θ -хвиль, за амплітудою перевищуючих фонову активність. Посилення дезорганізації відмічено в 32 % випадків, і торпідність реакції на гіпервентиляцію виявлена у 21 % хворих. Проведення ритмічної фотостимуляції у хворих 1-ї групи виявило засвоєння ритму, що нав'язується, у 46 % хворих, реакцію десинхронізації у 15 % і відсутність засвоєння ритму в 39 % хворих.

Проведений кореляційний аналіз виявив зворотню пропорційну залежність між рівнем ТТГ і фоновими показниками амплітуди і частоти α -ритму ($r = -0,79$; $r = -0,57$) і прямо пропорційну залежність між вмістом Т4 в крові і амплітудою і частотою α -ритму ($r = -0,73$; $r = -0,52$) на фоновій ЕЕГ. Одержані дані вказували на наявність у хворих 1-ї групи ознак кірково-підкірково-стовбурової дисфункції мозку, вираженість якої залежала від тиреоїдного статусу в крові і була

потенційно обернена при корекції дефіциту тиреоїдних гормонів в організмі.

У хворих із стажем захворювання ПГ понад 15 років (2-га група) в цілому на ЕЕГ на перший план виступали ознаки десинхронізації основного ритму, домінування низької середньоамплітудної активності, без чіткого переважання будь-якого класу хвиль, збільшення індексу повільнохвильової активності до 30–45 % і вище, згладженість або відсутність зональних відмінностей по лінії «лоб–потилиця», збільшення питомої ваги ЕЕГ «плоского типу». Вказані зміни слабо залежали від тиреоїдного статусу в організмі, і достовірної кореляційної залежності між показниками ЕЕГ і рівнем гормонів у крові виявлено не було. Отже, при тривалості захворювання ПГ понад 15 років порушення церебрального біоелектрогенезу пов'язане вже не стільки з порушенням функції щитовидної залози, скільки з іншими патологічними процесами, що запускаються в організмі в гіпотиреоїдних умовах (оксидантний стрес, дисліпопротеїнемія, порушення церебральної гемодинаміки тощо).

Трихвилинна гіпервентиляція у хворих з ПГ 2-ї групи викликала збільшення амплі-

туди і індексу хвиль α -діапазону у 17 % обстежених, посилення дезорганізації основного ритму в 21 % і торпідність реакції у 62 % обстежених. Зниження індексу засвоєння ритму, що нав'язується, при проведенні ритмічної фотостимуляції було виявлено в 57 % пацієнтів.

Виявлені зміни біоелектричної активності мозку у хворих 2-ї групи мали стійкий характер і відображали різке зниження функціональної активності кори і підкіркових структур мозку.

Таким чином, дефіцит тиреоїдних гормонів в організмі приводить до порушення біоелектричної активності головного мозку, що на ЕЕГ виявляється у вигляді згладженості регіональних відмінностей, прогресуючого зниження амплітуди і потужності спектра α - і β -ритмів і збільшення амплітуди та індексу повільнохвильової активності. Вираженість і стійкість розладу церебрального електрогенезу залежать від тиреоїдного статусу і тривалості захворювання первинним гіпотиреозом і відображають, на наш погляд, порушення метаболічних і біоенергетичних процесів у мозку, що розвиваються в умовах зниження функції щитовидної залози.

Література

1. Калинин А.П., Котов С.В. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. М.: Медицина, 2001: 106–125.
2. Аверьянов Ю.Н. Неврологические проявления гипотиреоза. Неврол. журн. 1996; 1: 25–29.
3. Полторацкий Р.П. Неврологичні аспекти ендокринології (ендокринна невропатія). К.: Варта, 1998: 57–60.
4. Haggerty J., Prange A. Subclinical hypothyroidism: a review of neuropsychiatric aspects. Ann Rev. Med. 1995; 46: 37–46.
5. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). М.: МЕД-пресс-информ, 2001: 26–28.

ОСОБЕННОСТИ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА В КРОВИ

И.А. Григорова, Е.Л. Товажнянская, Н.П. Маклакова

У больных с первичным гипотиреозом было выявлено нарушение биоэлектрической активности головного мозга в виде сглаженности региональных различий, снижения амплитуды и мощности спектра α - и β -ритмов, увеличения амплитуды и индекса медленноволновой активности, формирование преимущественно низко- и среднеамплитудных типов ЭЭГ. Расстройства электрогенеза отражали наличие дисфункции корково-подкорково-стволовых структур, а в последующем прогрессирующее снижение их функциональной активности, выраженность и стойкость которых зависела от тиреоидного статуса и длительности заболевания первичным гипотиреозом.

Ключевые слова: первичный гипотиреоз, неврологические синдромы, биоэлектрическая активность головного мозга, электроэнцефалография.

FEATURES OF BRAIN BIOELECTRIC ACTIVITY AT PATIENTS WITH INITIAL HYPOTHYROIDISM DEPENDING ON THE THYROID STATUS IN A BLOOD

I.A. Grygorova, E.L. Tovazhnyanskaya, N.P. Maklakova

At patients with initial hypothyroidism the brain bioelectric activity infringement as regional differences smoothness, decrease of amplitude and capacity of the α - and β -rhythms spectrum, increase of slow-wave activity amplitude and indexes, EEG low and medium-peak types, mainly, formation has been determined. Electrogenesis disorders displayed the presence of dysfunction of cortico-subcortical structures and brainstem, and in the subsequent, progressing decreases of their functional activity, also it's expressiveness and resistance depend from the thyroid status and initial hypothyroidism duration.

Key words: initial hypothyroidism, neurological syndromes, bioelectric brain activity, electroencephalography.

Поступила 23.05.06

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ БОЛЬНЫХ АГОРАФОБИЕЙ С ПАНИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ И БЕЗ НИХ

С.П. Колядко

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

Проведен анализ ЭЭГ у больных агорафобией с паническими расстройствами и без них. У больных агорафобией без панических состояний выделены редуцированные пароксизмы альфа-тета в лобно-височных отделах мозга, однако эти пароксизмы на эмоционально значимые слова повышают свою амплитуду, имеют мозаичный характер. У больных агорафобией с паническими расстройствами преобладают высокоамплитудные пароксизмы, более выраженные справа. Эмоционально значимые слова усиливают возникновение бета-веретен, то есть способность мозга к arousal, и провоцируют пароксизмальную активность, которая является динамической, мозаичной с последовательным «сцеплением» пароксизмов. После предъявления функциональных нагрузок (эмоционально значимых слов) пароксизмы принимают упорядоченный характер. Сделан вывод, что пароксизмы являются результатом напряжения эмоциональных структур: неокортикально-гиппокампальных и ретикулогипоталамических, они провоцируют пароксизмальную активность и трансформируют ее в обратимые пароксизмальные состояния.

Ключевые слова: агорафобия, пароксизмы, электрическая активность мозга.

Пароксизмальное состояние, или пароксизм, – это приступ в виде внезапного обострения болезни или бурной эмоции (гнева, агрессии, эйфории). Для него свойственна не только внезапность появления, но и внезапность прекращения. Традиционно пароксизмы рассматривают как диагностический признак патологии мозговых функций, вместе с тем они присутствуют в норме, имеют системно-приспособительное значение.

Недавно возникло понятие «пароксизмальный мозг», постулируемое А.М. Вейном [1], в котором пароксизмальные состояния рассматриваются как адаптивные, в возникновении которых важное значение имеет гиппокамп (аппарат памяти). Н.П. Бехтерева, Д.О. Камбарова однозначно относятся к этому явлению, считая, что пароксизмальная активность, пароксизмальное состояние мозга – это «раскачка» устойчивого патологического состояния, разбиение и переход его на новый уровень функционирования [2, 3]. После таких состояний наступает улучшение самочувствия больных.

Наша гипотеза о сущности пароксизмальной активности и пароксизмальных состояний соответствует взглядам А.М. Вейна, Н.П. Бехтеревой, Д.О. Камбарово и постулирует пароксизм как приспособительную реакцию: переходное состояние на грани нормы и патологии [1–3]. Мы допускаем, что пароксизмальная активность возникает как результат программирования возбуждения, как модель, которая отражает результат мотивационного возбуждения и удовле-

творения потребности. Именно пароксизмальная активность дестабилизирует общую возбудимость мозга, изменяет соотношение процессов возбуждения – торможения без поведенческих форм преодоления и напряжения, а за счет внутренних биоинформационных резервов, в которых соучаствует гиппокамп как «компаратор» памяти, и в эволюционном аспекте ему принадлежит совершенствование этой приспособительной функциональной системы. Именно через этот механизм происходит сброс устойчивого патологического состояния, через механизм мобилизации «пароксизмального мозга» и перехода в новое адаптивное состояние. Это, как мы полагаем, происходит при различных невротических расстройствах, когда возникают различные устойчивые состояния (навязчивости, страхи, панические состояния и др.), и нами это было подтверждено [5–10]. Нами были изучены электрофизиологические особенности пароксизмальных состояний при смешанном диссоциативном расстройстве и неврастении [8–10], что позволило говорить об адаптивности пароксизмов, пароксизмальной активности и пароксизмального состояния при смешанном диссоциативном расстройстве и неврастении. Были получены данные о сходстве и различии механизмов пароксизмального состояния при этих формах невротических расстройств, представлены механизмы трансформации пароксизмальной активности в пароксизмальные состояния, которые имеют особенность внезапно обрываться.

Самой распространенной из существующих форм невротического расстройства является агорафобия, которая может протекать как с паническими расстройствами, так и без них. Вместе с тем механизмы возникновения и развития пароксизмального состояния при данной патологии не изучены, также отсутствуют сведения об электрофизиологических проявлениях пароксизмальных состояний при этой форме невротического расстройства.

В доказательство универсальности адаптивной сущности пароксизмальных состояний мы провели исследование на клинической модели агорафобии с паническими расстройствами, в структуре которых имеют место пароксизмальные состояния и агорафобии без пароксизмального состояния, положив в основу исследование спектральных характеристик электрической активности мозга.

Объект и методы. Обследовано 38 больных агорафобией в возрасте от 20 до 42 лет. Гендерные признаки не учитывались. Для регистрации биопотенциалов мозга использовали электроэнцефалограф фирмы «Медикор» (Венгрия). Электроэнцефалография (ЭЭГ) осуществлялась биполярным способом с введением информации в компьютер в реальном режиме времени. Проводился качественный визуальный и корреляционный анализ частотного спектра ЭЭГ. В процессе регистрации

электрической активности мозга и ее длительной записи были введены в число функциональных нагрузок эмоционально значимые и не значимые для больного слова. Например, эмоционально значимые – «метро», «самолет», «транспорт» с учетом принадлежности к этим или другим эмоционально значимым ситуациям больного агорафобией.

Результаты. Как показали результаты исследований электрической активности различных структур мозга, в 14,00 % случаев пароксизмальные состояния биопотенциалов на ЭЭГ отсутствовали (1-я группа), как мы полагаем, из-за истощенного электрогенеза мозга, ослабленного постоянным эмоциональным перенапряжением. У 86,00 % больных имелись выраженные пароксизмальные проявления электрических колебаний на ЭЭГ (2-я группа).

Электрогенез у больных агорафобией 1-й группы (рис. 1, А–Г) был явно истощен: кривая ЭЭГ была низкоамплитудной, уплощенной, обедненной по частотному спектру, хотя эпизодически регистрировались низкоамплитудные (6–7 мкВ) потенциалы. Имели место «оборванные» незаконченные пароксизмы в основном диапазоне альфа-тета, которые носили мозаичный характер, больше были представлены справа в передних лобно-височных отделах мозга (рис. 1, А).

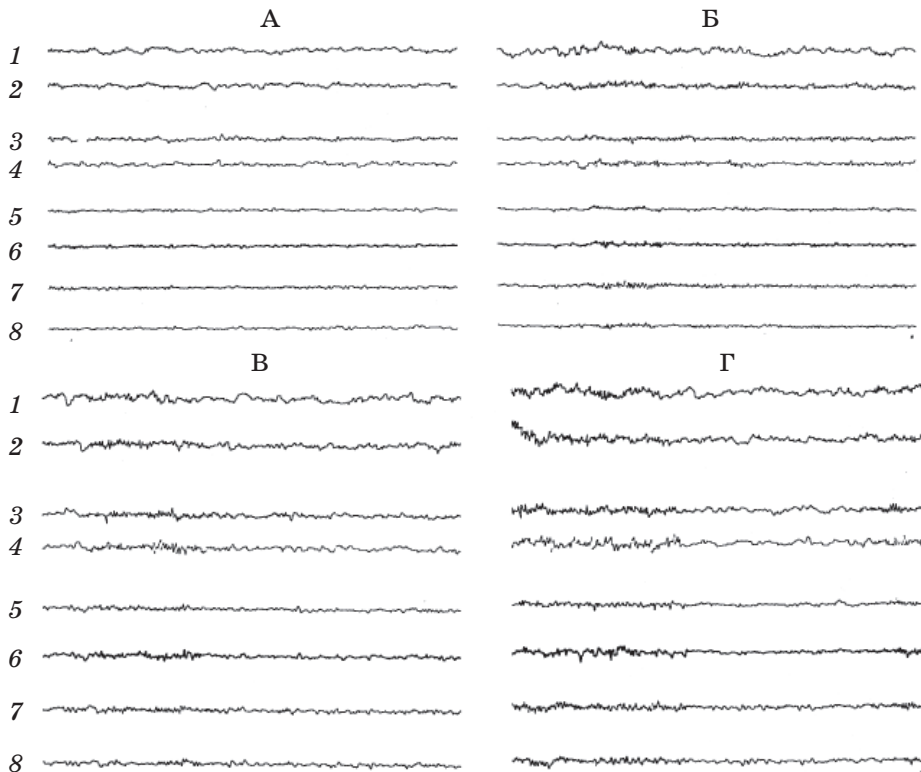


Рис. 1. Динамика электрической активности мозга больного агорафобией (1-я группа):

А – исходный фон; Б, В, Г – после функциональных нагрузок;

1 – S лоб, 2 – D лоб, 3 – S висок, 4 – D висок, 5 – S темя, 6 – D темя, 7 – S затылок, 8 – D затылок

На эмоционально значимые слова (функциональные нагрузки) возникали пароксизмы в передних левых лобных отделах (63,00 %), которые отличались по частотному спектру колебаний в правом лобном отведении (рис. 1, Б). Пароксизмы могли менять структуру частотного спектра, однако в этой смене не было целесообразности, структура носила мозаичный характер. Вместе с тем отмечалась тенденция к замене медленных колебаний быстрыми – бета-ритмами (55,00 % случаев). На эмоционально незначимые слова в электрогенезе больных агорафобией также появлялись пароксизмы биоэлектрических потенциалов. Важно отметить, что амплитуда кривой ЭЭГ повышалась по сравнению с исходной. Сами пароксизмы были динамичны, отличались разнообразием по структуре и мозаичностью (рис. 1, В). Любопытно, что «оживился» электрогенез в задних отделах мозга, как известно, свидетельствующий об активности специфических ретикулярных структур мозга, то есть имел место ориентировочный механизм ответных реакций.

Последующее применение эмоционально значимых слов у данной группы больных приводило к классическим диффузным пароксизмам со сложной структурой частотного спектра (рис. 1, Г). Таким образом, у больных данной группы существуют дублирующие механизмы реализации пароксизмальных состояний в случаях «аварийных» ситуаций: через пароксизмальную активность адаптировать мозг больных, страдающих агорафобией.

Во 2-й группе больных агорафобиями, для которых были характерны панические расстройства, в электрической активности мозга преобладали полиморфные, крайне высокой амплитуды биоэлектрические потенциалы, которые регистрировались в лобно-височных отделах в виде пароксизмов альфа (рис. 2, А–Д). Это совершенно атипично для электрогенеза в данных отделах мозга. Пароксизмы носили неупорядоченный характер как по частоте, так и по амплитуде, что можно оценивать как высокий уровень взрывной активности с резким повышением частоты и амплитуды

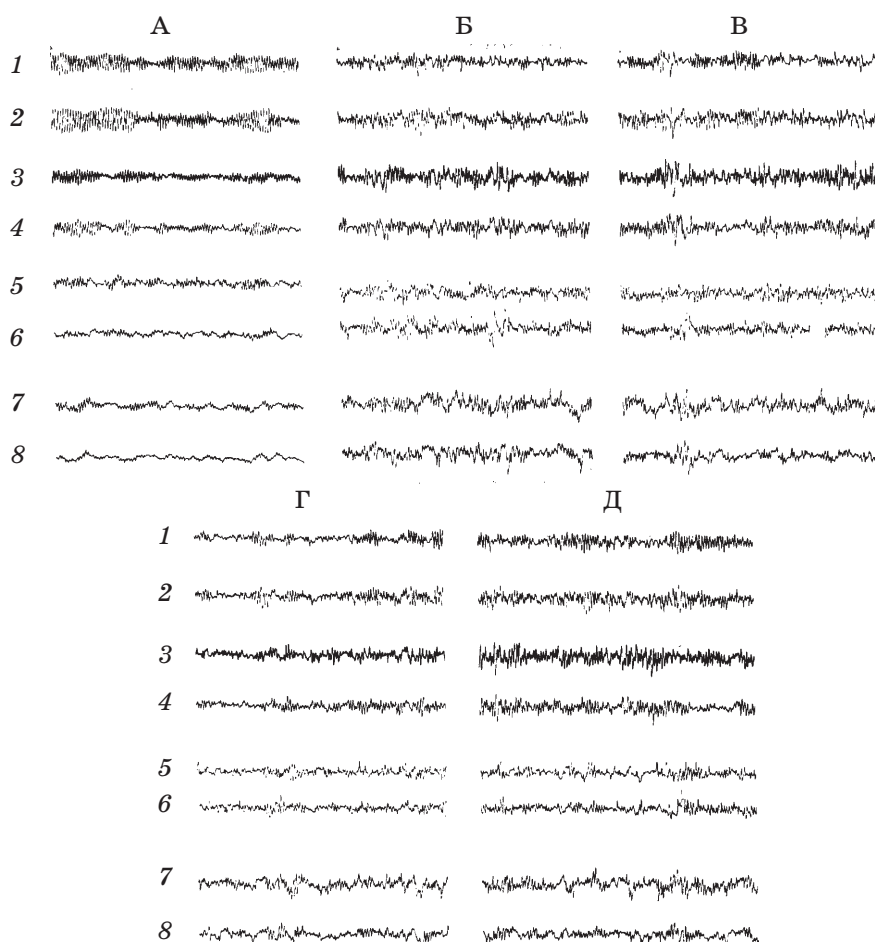


Рис. 2. Динамика электрической активности мозга больного агорафобией (2-я группа).
Обозначения те же, что и на рис. 1

ее составляющих потенциалов и таким же внезапным ее снижением. На рис. 3 отражены корреляционные «жесткие» и «слабые» связи между биопотенциалами мозга больного агорафобией с наличием в клинической картине пароксизмального состояния.

Более выраженный пароксизмальный характер электрогенеза наблюдался в теменно-затылочных отделах мозга: пароксизмы были сложной структуры, особенно в правой теменной области (ассоциативной), которая, как известно, на основе приходящих со всех структур мозга к ней афферентаций перерабатывает их и определяет характер от-

вета. При агорафобии с паническими расстройствами пароксизмальная активность на ЭЭГ была сложной частотной структуры, наблюдалась во всех отделах мозга и включала практически все генерируемые мозгом потенциалы, за исключением бета-ритма, генератором которого, как известно, являются ретикуло-заднегипоталамические структуры мозга, лимитирующие пароксизмальность. При предъявлении на этом фоне эмоционально незначимых стимулов (рис. 2, А и Б) происходили видимые изменения в структуре пароксизмальной активности у больных агорафобией с паническими расстройствами.

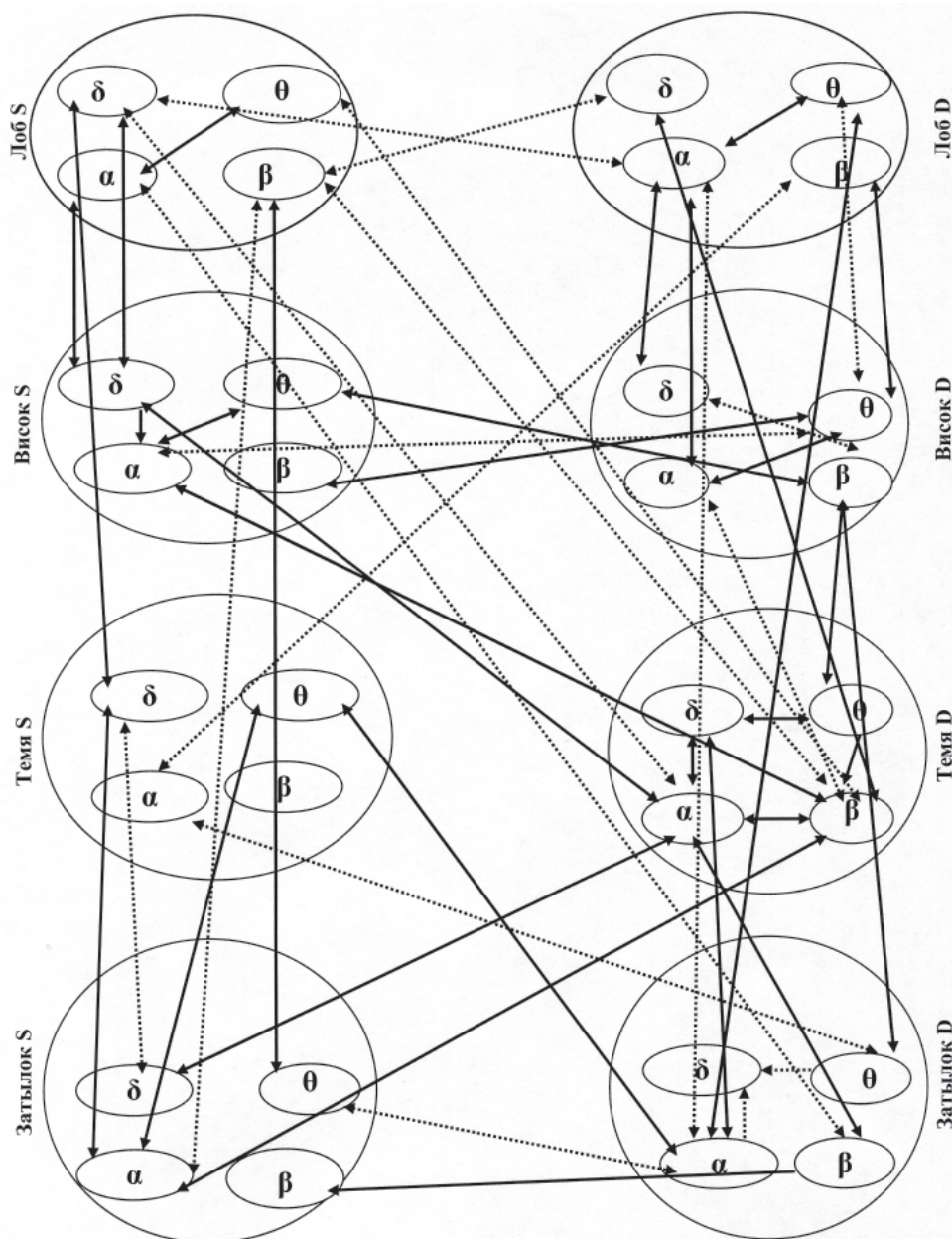


Рис. 3. Коррелограмма частотного спектра ЭЭГ больного агорафобией с паническими расстройствами до функциональных нагрузок

Но существенно то, что в 78,00 % случаев подавляются высокоамплитудные пароксизмы альфа, нарушается упорядоченность и, что важно, возникают (незначительные) вкрапления бета-ритма во всех структурах мозга, что можно расценивать, как попытку мозга к активации системы десинхронизации и как выражение отдельных элементов адаптивной ориентировочной реакции, адекватной «arousal». Эти пароксизмы принимают характер упорядоченности.

Предъявление больным агорафобией с пароксизмальными расстройствами эмоционально значимых слов (событий) вызывало взрыв генерализованной пароксизмальной

активности, принимающей застойный во времени характер, что можно рассматривать как сформированное пароксизмальное состояние (рис. 2, В, Г). На ЭЭГ наблюдались генерализованные, пароксизмальные комплексы самых различных наборов потенциалов, начиная от альфа- и заканчивая дельта-колебаниями (рис. 4). Сначала включаются лобные отделы со своим набором частотного спектра: преимущественно альфа, а затем пароксизмы дельта с последующим выходом на пароксизмальную альфа-активность и включением в генерализованный пароксизмальный процесс других образований мозга, при этом оставляя доминирование за

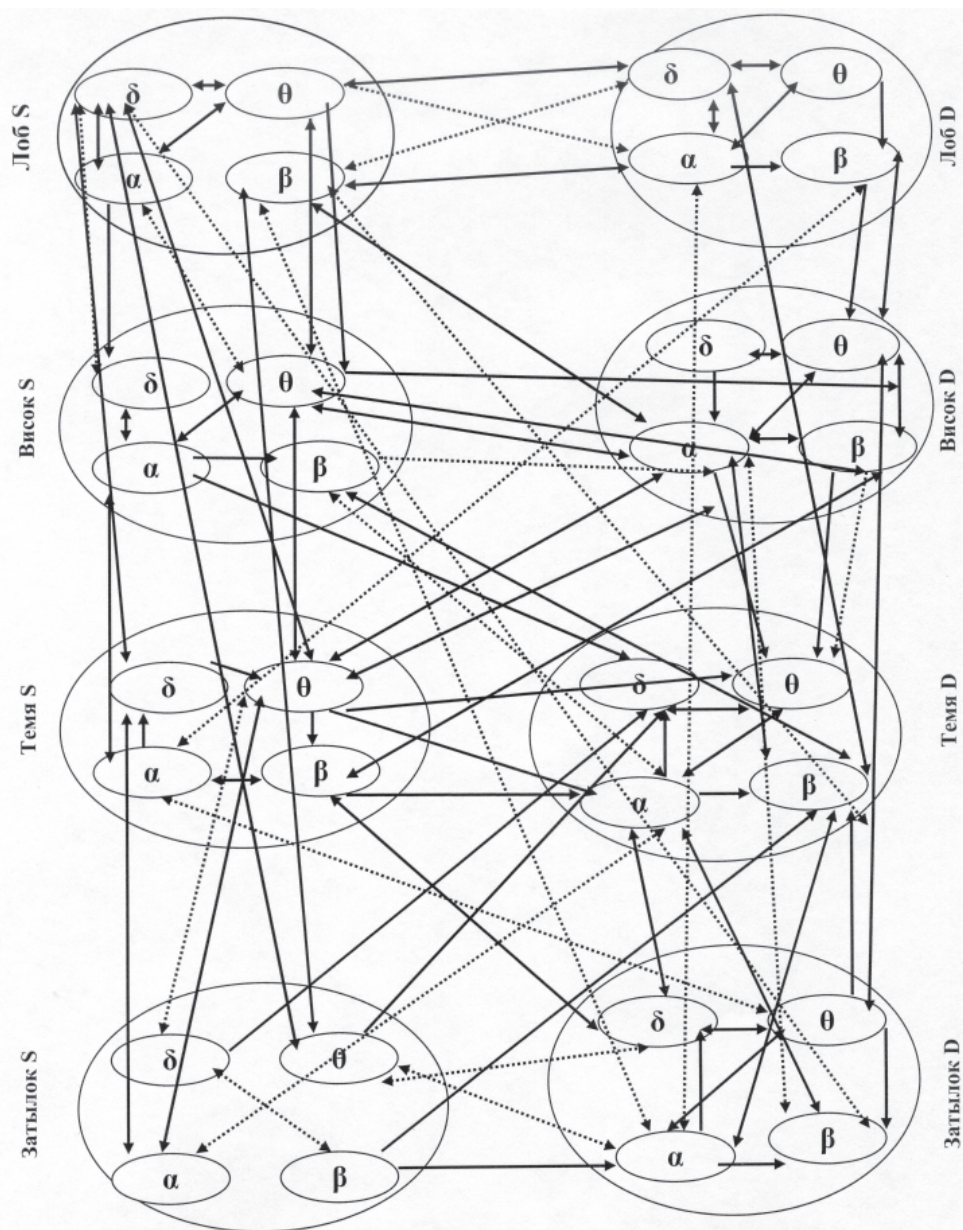


Рис. 4. Коррелограмма частотного спектра ЭЭГ больного агорафобией с паническими расстройствами во время функциональных нагрузок

правой ассоциативной теменной областью. Следует отметить, что пароксизмальная активность динамична, избирательна, мозаична, трансформируется по структуре составляющих пароксизмов, включает стадийность стволовых генерализованных пароксизмов (рис. 2, Г). В последующем происходит хаотическое «сцепление» различных пароксизмов биопотенциалов («хаос» по И. Пригожину). Хаотический характер связей электрогенеза различных частот и их пространственно-временное распределение теряло

всякую биологическую целесообразность (рис. 5). При удлинении времени регистрации электрической активности мозга у больных агорафобией, после предъявления эмоционально значимых слов, происходили иного характера изменения – разбиение генерализованной, сложной по частотному спектру и корреляционным связям пароксизмальной активности, которая принимала характер отдельных упорядоченных пароксизмов разной структуры, что очевидно на рис. 2, Д. В лобных отделах электрогенез мозга дан-

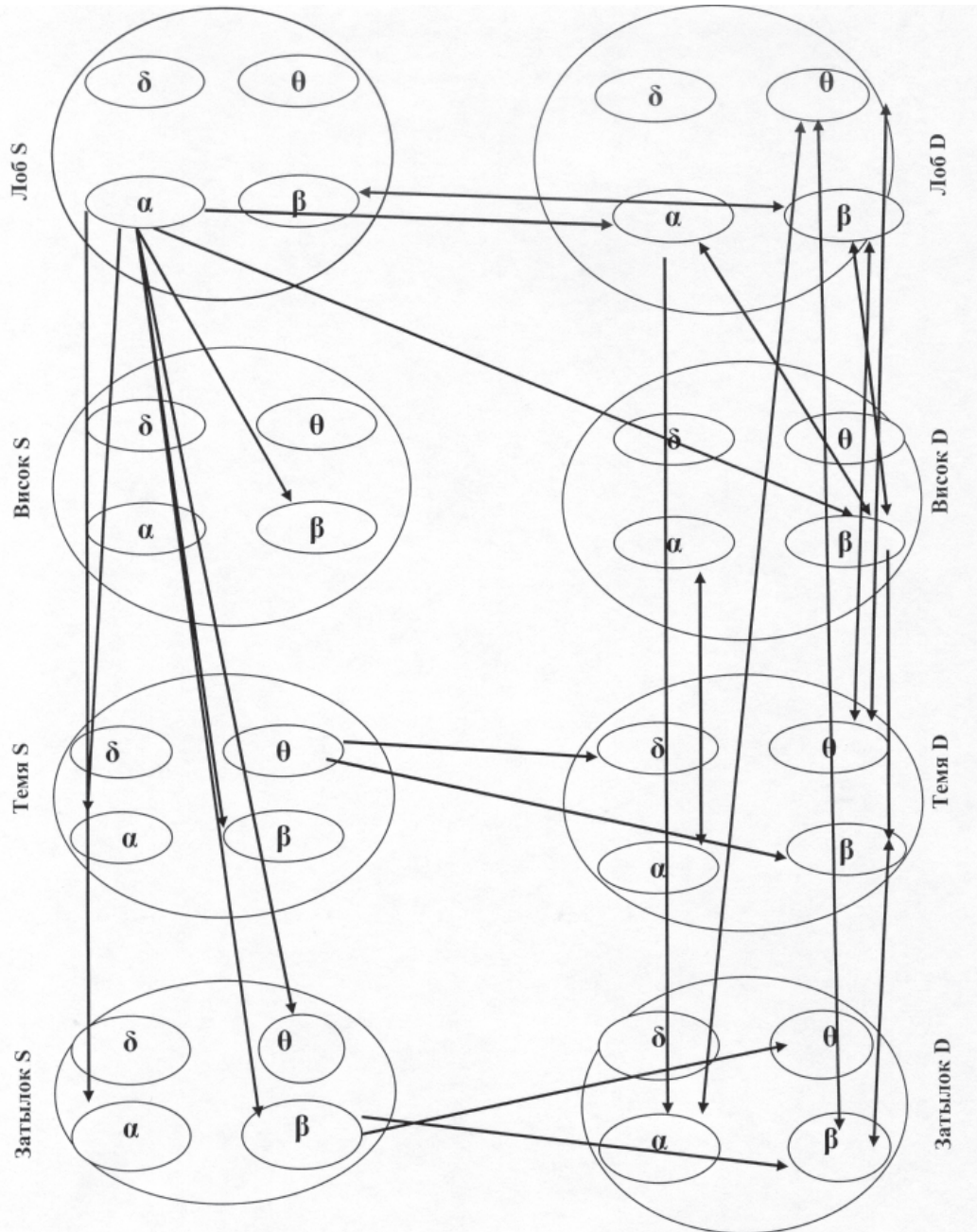


Рис. 5. Коррелограмма частотного спектра ЭЭГ больного агорафобией с паническими расстройствами после функциональных нагрузок

ной группы больных соответствовал норме. В 60,00 % случаев отмечались асимметрии: в правом лбу имели место редуцированные альфа-пароксизмы, в височных отделах правой гемисферы – деформированные слабовыраженные, редуцированные комплексы. В теменных и затылочных отделах мозга в 80,00 % случаев наблюдался нормальный, свойственный этим структурам электрогенез: доминировал альфа-ритм, формировавшийся в веретена.

Оценивая в совокупности динамику изменений пароксизмальной активности у больных агорафобией (2-я группа), можно заключить, что эти состояния, судя по электрогенезу отдельных структур мозга, являются результатом высокой активности эмоциогенных неокортикально-лимбических структур мозга, прежде всего лобно-височных и гипоталамических. В свою очередь, эти эмоциогенные структуры, являясь механизмом запуска пароксизмальных реакций, пароксизмальной активности и в дальнейшем пароксизмальных состояний, формируют адаптивные реакции, будучи «пеленговыми» (оценочными) аппаратами внутреннего и внешнего гомеостаза организма.

В заключение следует сказать, что при агорафобиях с наличием на ЭЭГ пароксизмальных проявлений электрогенеза включается целый комплекс адаптивных реакций: механизмы ориентировочно-исследовательских, эмоциогенных и пароксизмальных реакций, вследствие чего происходит восстановление актуального эмоционального гомеостаза.

Выводы

1. У больных агорафобией без панических состояний эпизодически встречаются на ЭЭГ редуцированные пароксизмы альфа-тета в правых лобно-височных отделах. На эмоционально значимые слова пароксизмы возникают в левых лобных отделах с тенденцией к замене быстрыми бета-пароксизмами (55,00 %). В ответ на эмоционально значи-

мые слова пароксизмы биопотенциалов динамичны, разнообразны, мозаичны, включают тета-пароксизмы, то есть активируются адаптивно-ориентировочные механизмы ответных реакций, что оценивается больными, как «облегчение состояния».

2. У больных агорафобией с паническими состояниями в лобно-височных отделах преобладают атипичные полиморфные, высокой амплитуды потенциалы, которые носят неупорядоченный характер взрыва и внезапного подавления. Выраженный пароксизмальный характер электрогенеза мозга имеет место в правом темени (ассоциативной области). Предъявление на этом фоне эмоционально значимых слов вызывает генерализованные пароксизмы, обогащенные бета-веретенами с трансформацией структуры пароксизмов, их сцеплением, которое создает хаотичность. Пространственно-временное распределение пароксизмов теряет всякую целесообразность. Эмоционально незначимые стимулы нарушают упорядоченность пароксизмов с возникновением бета-веретен во всех структурах мозга, что можно рассматривать, как готовность мозга к активации механизмов arousal.

3. В отдаленном периоде спонтанно происходит разбиение сложных по структуре и корреляционным связям пароксизмов биопотенциалов, они принимают упорядоченный характер в режиме альфа, преимущественно в правом темени, в лобных отделах преобладает бета-ритм. Это подтверждает адаптивный характер пароксизма.

4. При агорафобии с паническими состояниями пароксизм является результатом напряжения эмоциогенных структур мозга: неспецифических неокортикально-лимбических и ретикулогипоталамических, запускающих максимально возможную возбудимость – пароксизмальные реакции, пароксизмальную активность с трансформацией ее в спонтанно обратимые пароксизмальные состояния.

Литература

1. Вейн А.М., Воробьева О.В. Универсальные церебральные механизмы в патогенезе пароксизмальных состояний. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1999; 99, 12: 8–12.
2. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека. Л.: Наука. Ленингр. отд. 1988. 260 с.
3. Камбарова Д.О. Нейрофизиологические механизмы пароксизмальных и устойчивых патологических состояний: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Л., 1983. 38 с.
4. Колядко С.П. Нейрофизиологический анализ механизмов пароксизмальных реакций при моделировании невротических расстройств. Зб. «Медицина третьего тысячеліття». Харків, 2002; 2: 39–40.
5. Колядко С.П. Особенности пароксизмальных проявлений сознания при неврозах. Архив клин. и эксперим. медицины 2001; 10, 2: 166.
6. Колядко С.П. Клинические особенности пароксизмальных состояний в структуре современных невротических расстройств (на примере неврастения и смешанного диссоциативного расстройства). Укр. вісн. психоневрол. Харків. 2003; 11, 3 (36): 45–48.
7. Kolyadko S.P. The paroxysmal states at a neurasthenia. 18th Panhellenic congress of psychiatry. Kos, 2004; May 14–18. 185 p.

8. Марута Н.А., Воробьева Т.М., Колядко С.П. Системно-биологический подход к проблеме пароксизмальных состояний при невротических расстройствах. Укр. вісн. психоневрол. Харків, 2000; 8, 3 (25): 64–67.

9. Воробйова Т.М., Колядко С.П., Веселовская Е.В., Шляхова А.В. Электрофизиологические корреляты пароксизмальных состояний у больных с неврастенией. Эксперим. і клін. медицина 2004; 4: 150–153.

10. Марута Н.А., Воробьева Т.М., Колядко С.П. и др. Электроэнцефалографические корреляты пароксизмальных состояний у больных со смешанным диссоциативным расстройством. Эксперим. і клін. медицина 2005; 2: 130–135.

ЕЛЕКТРОФІЗИОЛОГІЧНІ КОРЕЛЯТИ ПАРОКСИЗМАЛЬНИХ СТАНІВ ХВОРИХ НА АГОРАФОБІЮ З ПАНІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ ТА БЕЗ НИХ

С.П. Колядко

Проведено аналіз ЕЕГ у хворих на агорафобію з панічними розладами та без них. У хворих на агорафобію без панічних станів визначені редуковані пароксизми альфа-тета в лобно-скроневиx відділах мозку, однак ці пароксизми на емоційно значущі слова підвищують свою амплітуду, вони мозаїчні. У хворих на агорафобію з панічними розладами переважають високоамплітудні пароксизми, більш виражені справа, які є атипичними для лобно-скроневиx відділів. Емоційно значущі слова підсилюють виникнення бета-веретена, тобто здатність мозку до arousal, і провокують пароксизмальну активність, яка є динамічною, мозаїчною з послідовним «зчепленням» пароксизмів. У послідовному періоді пароксизми приймають упорядкований характер. Пароксизми є результатом напруги емоційних структур: неокортикально-гіпокампальних і ретикулогіпоталамічних, вони провокують пароксизмальну активність і трансформацію її у зворотні пароксизмальні стани.

Ключові слова: агорафобія, пароксизми, електрична активність мозку.

ELECTROPHYSIOLOGY CORRELATES OF THE PAROXYSMAL STATES OF PATIENTS WITH AGORAPHOBIA| WITH PANICKY DISORDERS AND WITHOUT IT

S.P. Kolyadko

The analysis EEG of agoraphobia patients, with panics disorders and without its, was done. The reduction paroxysm's alpha-theta in frontal and temporaries parts of brain at patients without paroxysmal states (PS) were observed. However, this paroxysms on emotion means words has highest amplitudes and has mosaic character. The patients of agoraphobia with PS on basis EEG predominate highest amplitudes paroxysm's, more pronounced on right. The emotion means words to intensify beginning beta-spindles and brain became ability to arousal and beginning paroxysmal activities, paroxysmal activities are dynamic, mosaic with consecutive cohesion paroxysms. After emotion means words were presentation paroxysms well-organized character nature is adopted. The paroxysms are result of tension in emotional structures. They provoke paroxysmal activity and transforms paroxysmal activity into reversible paroxysmal states.

Key words: agoraphobia, paroxysm, electric activity of brain.

Поступила 13.04.06

ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ КОРЕЛЯТИ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ЕФЕКТІВ КРАНІОЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГІПОТЕРМІЇ У ОСІБ ІЗ ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ

Т.В. Ткаченко

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

Проведено аналіз динаміки електричної активності мозку осіб із депресивними розладами в процесі лікування із застосуванням краніоцеребральної гіпотермії (КЦГ). Показано, що механізми терапевтичних ефектів КЦГ у осіб із депресивними розладами пов'язані з посиленням діяльності лобових відділів мозку, коли в них відбувається «розгойдування» застійного збудження (напруги) через пароксизмальну активність з подальшою нормалізацією електричних коливань в скронево-потиличних відділах мозку.
Ключові слова: депресивні розлади, краніоцеребральна гіпотермія, електроенцефалографія.

Існує велика кількість досліджень, спрямованих на корекцію емоційних станів при депресивних розладах. Однак як клініцистами, так і експериментаторами недостатня увага приділяється тому факту, що зараз має місце змінена реактивність на різноманітні лікарські фармпрепарати. Тому перспективним здається використання немедикаментозних методів лікування, направлених на активацію механізмів реактивності та їх корекцію, а також на базисні ланки загальної та вибіркової адаптації. У цьому зв'язку представляє інтерес використання біологічного методу лікування – краніоцеребральної гіпотермії. В основі її позитивної дії лежить стимуляція процесів фізіологічної активності по механізмах холодного стресу. У ряді досліджень накопичений експериментальний матеріал, який свідчить про те, що холодний стрес у початковій стадії (стадії тривоги) носить неспецифічний характер і залежить від кількісних ознак його дії. Він є могутнім мобілізуючим чинником нейробіологічних механізмів реактивності та адаптації [1–3]. Разом з тим глибинні механізми позитивних ефектів цього виду терапії в лікуванні депресивних розладів не вивчені. Тому дослідження частотно-амплітудного спектра електрогенезу мозку в динаміці лікування краніоцеребральної гіпотермії (КЦГ) є надзвичайно актуальним.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 30 жінках, хворих на рекурентний депресивний розлад (1-ша група), та 18 жінках, хворих на реактивну депресію (2-га група). Хворим 1-ї групи КЦГ проводилася на фоні медикаментозного лікування, 2-ї – як самостійний метод. При цьому використовувалася модифікація помірного охолодження [4], суть якої полягала в поєднанні ефектів

гібернації та гіпотермії. У хворих досліджувалася динаміка електрогенезу до КЦГ та на 7-му і 21-шу добу після неї. Електричну активність мозку реєстрували біполярно з використанням електроенцефалографа «Медикор» (Угорщина) з введенням біопотенціалів у комп'ютер. Упродовж запису ЕЕГ застосовували функціональні навантаження («відкрити – заплющити очі», емоційно незначущі слова, емоційно значущі слова). Проведено якісно-візуальний аналіз спектра ЕЕГ.

Результати. В групі хворих на ендогенну депресію у 77 % випадків терапевтичний ефект застосування КЦГ наступив протягом трьох тижнів після проведення процедури, у 23 % випадків спостерігався хвилеподібний характер зміни стану з поліпшенням і поверненням до початкового на 21-шу добу після КЦГ. У всіх обстежених в початковому фоні до проведення сеансу спостерігалася десинхронізація біопотенціалів в передніх відділах мозку (переважав бета-ритм), що свідчить про високу напруженість лобових відділів мозку. Слід зазначити, що для хворих з більш тяжкими проявами характерним була різко сплюснена електрична активність мозку. У всіх хворих функціональна міжпівкульова асиметрія на ЕЕГ була слабо виражена. Відмічались локально або мозаїчно розташовані пароксизми електричних коливань різного частотного діапазону (рис. 1, 1а). На пробу «відкрити – закрити очі» реактивність була понижена. На пред'явлення індіферентних слів посилювалася десинхронізація біопотенціалів у передніх лобових відділах і депресія основного ритму (альфа) в потиличних, що можна оцінити, як прояв орієнтовної реакції на новизну дії (рис. 1, 1б). Слід зазначити, що на емоційно значущі слова спостерігалася виражена реакція у вигляді

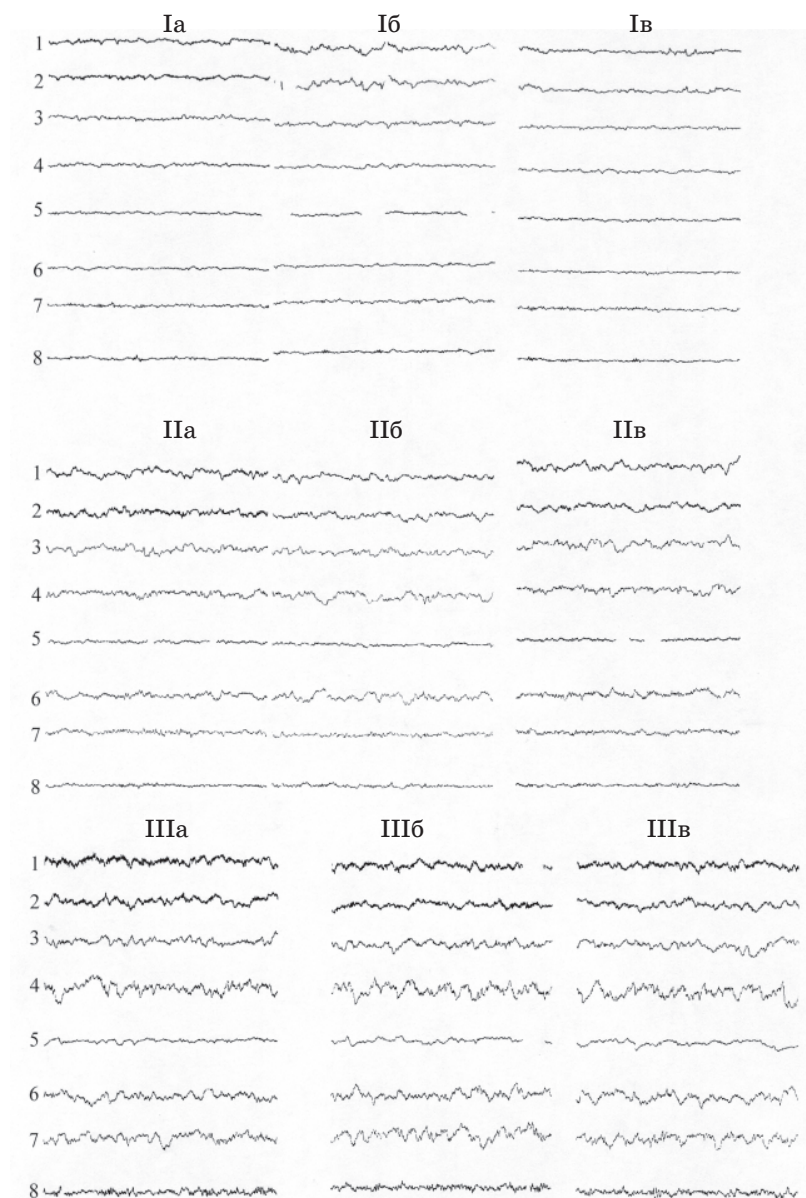


Рис. 1. Динаміка ЕЕГ у хворі на ендогенну депресію до КЦГ (I), на 7-му (II) і 21-шу (III) добу після КЦГ:

а – вихідна ЕЕГ, б – після індивідуального слова, в – після емоційно значущого слова (1 – S лоб, 2 – D лоб; 3 – S скроня, 4 – D скроня; 5 – S тім'я, 6 – D тім'я; 7 – S потилиця, 8 – D потилиця)

пароксизмів електричних коливань або десинхронізації в передніх відділах головного мозку (рис. 1, Ів). На 7-му добу після проведення КЦГ спостерігалися зміни в електрогенезі мозку, характерні для перехідного періоду: в групі з вираженим терапевтичним ефектом – пароксизмальна активність або пароксизми, представлені дифузно на ЕЕГ, із слабо вираженим ефектом – розбиття десинхронізації на фрагменти в лобових відділах. Мабуть, що саме через пароксизмальну активність відбувається перехід діяльності мозку з одного рівня функціонування на інший рівень – адаптивний (рис. 1, ІІа). Ха-

рактерним був той факт, що виникали тетаритмія в скроневих відділах і посилення десинхронізації біопотенціалів (бета-ритму) в лобових на пред'явлення емоційно значущих навантажень, що також свідчило про перехід функціонування мозку на новий рівень (рис. 1, ІІб, ІІв). На 21-шу добу після КЦГ в групі хворих з вираженим терапевтичним ефектом відбулося відновлення функціональних асиметрій через хвилеподібний характер їх прояву. Реактивність на функціональні навантаження стала адекватною, зменшилося число пароксизмів біопотенціалів. У деяких випадках на пред'явлення

емоційно значущих слів спостерігалися «осколки» бета-активності в передніх відділах мозку, що розглядаються нами як залишкова напруга. В групі хворих із слабо вираженим ефектом збільшувалась амплітуда коливань. В лобово-скроневих відділах збільшувалась кількість комплексів альфа-тета на фоні десинхронізації (рис. 1, IIIа, IIIб, IIIв). У хворих на депресію внаслідок реакції на стрес у 100 % випадків терапевтичний ефект застосування КЦГ наступив протягом трьох тижнів після проведення процедури. У всіх хворих у початковому фоні спостерігалася десинхронізація в лобових відділах мозку; в скроневих – змішана активність, частіше тета, рідше дельта, що формувалася в комплекси (пароксизми). Функціональна асиметрія була слабо вираженою (рис. 2, Ia). На

пред'явлення функціонального навантаження «відкрити-закрити очі» відмічалася десинхронізація в передніх відділах і поява тета-коливань у скроневих і менше в тім'яних відділах мозку. На пред'явлення індивідуальних слів посилювалася десинхронізація біопотенціалів у передніх лобових відділах і депресія альфа-ритму в потиличних, що можна було оцінити як прояв орієнтовної реакції на новизну дії (рис. 2, Ib). На емоційно значущий подразник спостерігалось різке посилення пароксизмальної активності (у деяких випадках з появою судорожного компонента), при подальшому пред'явленні – пароксизми дифузно з різними фокусами ініціації та зміною частотного спектра (рис. 2, Ib). Втрачалася латералізація, що свідчило про втрату біологічної доцільності цих змін. На

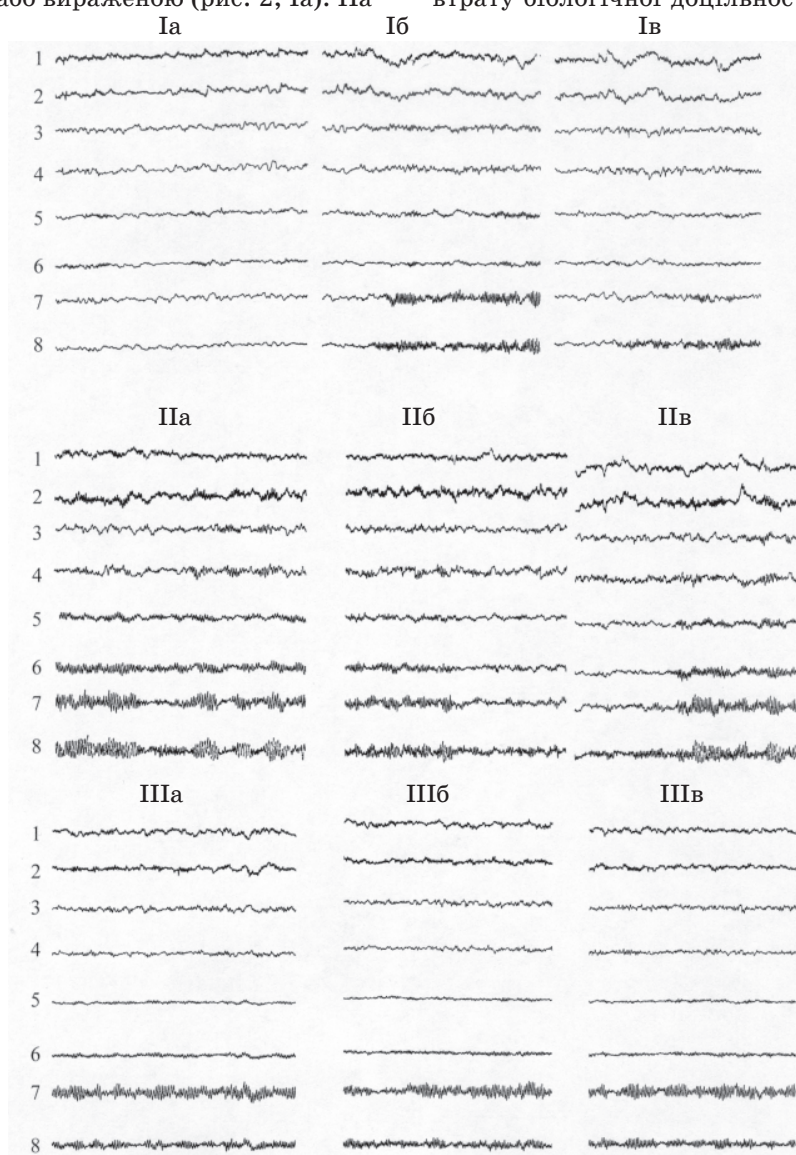


Рис. 2. Динаміка ЕЕГ у хворі на реактивну депресію до КЦГ (I), на 7-му (II) і 21-шу (III) добу після КЦГ. Позначення такі, як на рис. 1

7-му добу після КЦГ у лобових відділах був присутній альфа-ритм, який чергувався «осколками» високочастотного бета-ритму. В скронях – змішана активність з переважанням тета-коливань. В задніх відділах спостерігалася синхронізація альфа-ритму амплітудою. Відмічалось виникнення пароксизмів біопотенціалів при повній відсутності судорожного компонента на пред'явлення емоційно значущих слів. На індивідуальний подразник реакції були відсутні (рис. 2, Па, Пб, Пв). На 21-шу добу після проведеного лікування були помітні різкі зміни на ЕЕГ. Спостерігалася синхронізація біопотенціалів мозку переважно в діапазоні альфа з домінуванням у потиличних відділах мозку. Відновлювалася півкульова функціональна асиметрія незалежно від модальності подразника (рис. 2, Ша, Шб, Шв).

Висновки

1. В осіб з ендегенним депресивним розладом застосування краніоцеребральної гіпотермії у 77 % випадків давало терапевтичний ефект. На ЕЕГ це виражалось в перебуванні електрогенезу мозку в бік активації механізмів генезу бета-ритму в передніх відділах мозку, хвилеподібному характері, появою пароксизмів біопотенціалів, які могли

бути представлені мозаїчно у всіх передніх структурах. На 21-шу добу після краніоцеребральної гіпотермії в більшості випадків підвищувалась потужність спектра ЕЕГ за рахунок амплітуди біопотенціалів її частотного спектра.

2. В осіб з реактивними станами терапевтичний ефект наступав у 100 % випадків. На 7-му добу після краніоцеребральної гіпотермії спостерігався перехід від десинхронізації ритмів у передніх відділах мозку через фазу пароксизмальних проявів електричної активності мозку до синхронізації альфа-ритму в задніх відділах, досягаючи її максимуму до 21-ї доби після гіпотермічного впливу.

3. Механізми терапевтичних ефектів краніоцеребральної гіпотермії пов'язані з посиленням електрогенезу в лобових відділах мозку, коли відбувається в них «розгойдування» застійного збудження (напруги) через пароксизмальну активність з подальшою нормалізацією електричних коливань у скронево-потиличних відділах мозку, що є ЕЕГ-корелятом адаптивної реакції. В цей процес включаються неспецифічна таламокортикальна система та гіпокамп, мезенцефалічна ретикулярна формація як динамогенний апарат мозку.

Література

1. *Бабійчук Г.А., Шифман М.И.* Нейрохимические процессы в центральной нервной системе при гипотермии. К.: Наук. думка, 1989. 152 с.
2. *Бабійчук Г.А., Марченко В.С., Ломакин И.И., Белостоцкий А.В.* Нейрофизиологические процессы охлажденного мозга. К.: Наук. думка, 1992. 208 с.
3. *Козырева Т.В., Ткаченко Е.Я., Симонова Т.Г.* Функциональные изменения при адаптации организма к холоду. *Успехи физиол. наук* 2003; 34, 2: 76–84.
4. Пат. 63708А. Україна. Спосіб лікування психотичних та непсихотичних психічних розладів. П.В. Волошин, А.М. Бачериков, Л.Ф. Шестопалова та ін. ІНПН АМНУ. Опубл. 15.01 2004, Бюл. № 1.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОТЕРМИИ У ЛИЦ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Т.В. Ткаченко

Проведен анализ динамики электрической активности мозга больных депрессивными расстройствами в процессе лечения с применением краніоцеребральной гипотермии (КЦГ). Показано, что механизмы терапевтических эффектов КЦГ у лиц с депрессивными расстройствами связаны с усилением деятельности лобных отделов мозга, когда в них происходит «раскачивание» застойного возбуждения (напряжения) через пароксизмальную активность с последующей нормализацией электрических колебаний в височно-затылочных отделах мозга.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, краніоцеребральная гипотермия, электроэнцефалография.

ELECTROPHYSIOLOGICAL CORRELATES THERAPEUTIC EFFECTS OF KRANIOCEREBRAL HYPOTHERMIA AT PERSONS WITH DEPRESSED DISORDERS

T.V. Tkachenko

The analysis of dynamics of persons with depressed disorders brain electric activity in the process of medical treatment with the use of craniocerebral hypothermia (CCH) is conducted. It is shown, that the mechanisms of therapeutic effects CCH at persons with the depressed disorders was related to strengthening of brain frontal departments activity, when in them there is «loosening» of stagnant excitation (tensions) through paroxysmal activity with subsequent normalization of electric vibrations in the temporal-cervical departments of brain.

Key words: depressed disorders, craniocerebral hypothermia, electroencephalography.

Поступила 03.04.06

ОЦЕНКА ДИНАМИЧЕСКИХ СИСТЕМ МОЗГА У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН
В СОСТОЯНИИ СПОКОЙНОГО БОДРСТВОВАНИЯ
И ПРИ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ НАГРУЗКЕ
НА ОСНОВЕ ЭНТРОПИИ КОЛМОГОРОВА–СИНАЯ ПО ЭЭГ

*О.Ю. Майоров^{1,2,3}, Л.Н. Фрицше², М. Фрицше⁴, А.Б. Прогнимак²,
К.А. Степанченко², В.Н. Фенченко^{2,5}, Л.В. Щуцкая⁶*

¹*Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, г. Харьков*

²*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

³*Институт медицинской информатики и телемедицины, г. Харьков*

⁴*Клиника внутренних болезней и географической медицины, г. Цюрих, Швейцария*

⁵*Институт низких температур АН Украины, г. Харьков*

⁶*Харьковский университет воздушных сил Украины*

Установлены характерные диапазоны динамической характеристики ЭЭГ – энтропии Колмогорова–Синяя (эКС) у здоровых молодых мужчин в состоянии спокойного бодрствования и во время интеллектуальной нагрузки для симметричных областей полушарий головного мозга. В состоянии покоя эКС имеет региональные различия на поверхности полушарий. Выявлены области мозга, в которых происходит повышение этого показателя во время обратного счета в уме. Оценка эКС по ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования и ее изменение в условиях ментальных проб позволяет определять локализацию нервного субстрата высших психических функций.

Ключевые слова: ЭЭГ, нелинейный анализ, энтропия Колмогорова–Синяя.

Непосредственное исследование сложной структуры деятельности мозга животных и человека возможно далеко не всегда. В то же время доступной характеристикой является производимая мозгом биоэлектрическая активность, которая находит отражение в ЭЭГ. Методы корреляционного, спектрального и парного когерентного анализа позволяют объективно оценить функциональное состояние ключевых образований мозга, выявить ритмическую и доминирующую активность, парные когерентные взаимодействия на этапах формирования нормальных и патологических состояний [1]. Выявить структуры, вовлекаемые в деятельность функциональных систем на различных этапах их центральной архитектуры, позволяет подход, основанный на приложениях линейного многомерного спектрального анализа ЭЭГ [2, 3]. Несмотря на высокую информативность спектрально-когерентного и многомерного спектрального анализа ЭЭГ, предназначенных для исследования линейных параметров, они не позволяют изучать динамику процессов обработки информации мозгом, нелинейную динамику этих явлений [4].

Анализ литературы показывает, что наименее изученным аспектом проблемы количественной оценки церебральных механизмов, которые находят отражение в ЭЭГ, яв-

ляется применение методов нелинейного анализа [5]. Сегодня факты указывают на то, что здоровый мозг имеет хаотическую динамику функционирования, которая присуща интегративной деятельности мозга. Важно определить уровень хаоса, характерный для тех или иных церебральных процессов в норме и при патологии.

В литературе имеются единичные исследования динамических систем здорового мозга человека на основе ЭЭГ методами нелинейного анализа. Показано увеличение комплексной размерности (dimensional complexity) поверхностной ЭЭГ при выполнении задач, связанных с работой памяти, что отражает, по мнению авторов работы, увеличение степеней свободы в конкурентных взаимодействиях между нейрональными ансамблями [6, 7]. Выявлен более высокий уровень комплексной размерности ЭЭГ во фронтальных кортикальных областях во время эмоционального переживания воображаемых образов и во время выполнения в уме арифметических задач [8].

Авторы [9] изучали различные состояния мозга здоровых студентов от 17 до 20 лет, находящихся под воздействием эмоционально нейтральных, позитивных и негативных видеостимулов. Выявлено увеличение энтропии Колмогорова при позитивных и негатив-

ных эмоциональных состояниях по сравнению с эмоционально нейтральным состоянием. В то же время между положительными и отрицательными эмоциональными состояниями статистически значимых различий не обнаружено.

Изучались нелинейные параметры ЭЭГ молодых здоровых людей, мужчин и женщин, при различных ментальных состояниях (рок и классическая музыка, стимуляция подошв ног). Было выяснено, что нелинейные показатели при ментальных состояниях значимо ниже, чем в состоянии покоя. Авторы [10] считают, что эти воздействия вызывают расслабление и интерпретируют снижение корреляционной размерности ЭЭГ уменьшением числа активных параллельных функциональных процессов в головном мозге по сравнению с состоянием покоя. На основании полученных данных авторы считают, что ЭЭГ можно считать надежным индикатором эмоционального состояния человека.

Имеющиеся в литературе данные довольно противоречивы, терминология не упорядочена, методология анализа ЭЭГ нелинейными методами еще не совершенна. Следует заметить, что нелинейные методы довольно чувствительны к выбору параметров при анализе всех ключевых показателей. В первую очередь это число точек (зависит от длины участка ЭЭГ и частоты дискретизации), величина задержки (delay) и некоторые другие [11].

Целью данной работы было изучение параметров нелинейной нейродинамики у здоровых молодых людей, влияния ментальной нагрузки на эти параметры.

Материал и методы. Была обследована группа практически здоровых добровольцев (61 чел.) – мужчин, студентов летного военного университета, возрастом от 20 до 22 лет, не имеющих в анамнезе клинически значимых заболеваний, в том числе психоневрологических. Тестирование право-леворукости проводили по методике J.P. Charman and L.J. Charman [12]. Все испытуемые были психически здоровы, о чем свидетельствуют данные их медицинских историй. Регистрация ЭЭГ проводилась в состоянии покоя и во время интеллектуальной нагрузки (обратный счет в уме – 1000, 999, 998 и т. д.), предназначенной для выполнения последовательных мыслительных операций. Запись проводилась при закрытых глазах. ЭЭГ регистрировалась на 24-канальном электроэнцефалографе фирмы «DX-системы» (Украина) монополярно с референтным «усредненным» электродом по D. Goldman [13] с симметричных областей полушарий, каждое событие записывалось в течение 120 с. Ввод ЭЭГ в компьютер осуществлялся с помощью

АЦП с частотой дискретизации 400 Гц на канал и 16-разрядным разрешением. Для нелинейного анализа выбирали безартефактные стационарные участки ЭЭГ длительностью 35–40 с. Ввод и анализ ЭЭГ осуществляли с помощью системы компьютерной ЭЭГ NeuroResearcher'2005 (модуль Multi-Dimensional Non-Linear Analysis) [14]. Проводили нелинейный многомерный анализ (детерминистского хаоса) ЭЭГ. Для оценки достоверности различий нелинейных показателей в состоянии покоя и во время обратного счета в уме использовали непараметрический критерий U Вилкоксона–Манна–Уитни, для сравнения парных выборок – критерий Вилкоксона.

Результаты и их обсуждение. Все добровольцы были правшами. Энтропия Колмогорова–Синая (эКС), ее еще называют динамическая энтропия [15], в зависимости от формулировки определяется как информационное содержание временных рядов; метрическая оценка степени хаотичности системы; средняя оценка, по которой информация производится системой; оценка, по которой текущая информация относительно системы потеряна. Положительная, конечная эКС – доказательство того, что временной ряд и лежащий в его основе динамический феномен хаотичны. Вычисление эКС позволяет оценить количество информации, которое необходимо для прогноза поведения динамической системы в будущем. Другими словами, можно определить временной интервал, на основании которого делается прогноз. Нами эКС вычислялась на основании спектра показателей Ляпунова и определялась как усредненная по фазовому пространству сумма положительных показателей Ляпунова S_m . Для хаотических аттракторов эКС положительна, это критерий хаоса [15, 16].

Результаты анализа эКС по всей группе в состоянии покоя представлены в таблице, из которой следует, что наиболее высокие показатели характерны для передних височных (Т3: $12,27 \pm 0,64$; Т4: $11,55 \pm 0,65$) и центральных (С3: $9,42 \pm 0,58$; С4: $9,24 \pm 0,68$) отведений; наименьшие значения отмечались в правой париетальной области (Р4: $4,69 \pm 0,40$). На основании этого можно сделать заключение о наличии четких региональных различий в распределении энтропии Колмогорова–Синая на поверхности полушарий (рис. 1).

Счет в уме вызывал наиболее значительное достоверное увеличение эКС в правом заднелобном отведении (F8 – 21,10%) и левых переднем и заднем височных отведениях (Т3 – 11,17%; Т5 – 22,13%), рис. 2.

Таким образом, нами установлен диапазон значений эКС по ЭЭГ у здоровых моло-

*Уровень энтропии
Колмогорова–Синяя (эКС) по ЭЭГ
у здоровых мужчин в состоянии покоя
и при интеллектуальной нагрузке (n=61)*

Отведение	Фон	Счет в уме	Увеличение эКС, % к фону	p
Fp1	5,25±0,31	5,69±0,45	+8,38	0,27
Fpz	5,28±0,33	6,24±0,61	+18,18	0,22
Fp2	5,31±0,33	6,06±0,53	+14,12	0,22
F3	7,36±0,66	8,14±0,86	+10,60	0,42
Fz	7,69±0,72	8,67±0,92	+12,74	0,29
F4	8,25±0,72	9,05±0,95	+9,70	0,32
F7	6,89±0,45	6,75±0,64	-2,03	0,25
F8	6,21±0,41	7,52±0,59	+21,10	0,03*
T3	12,27±0,64	13,64±1,02	+11,17	0,05*
T4	11,55±0,65	11,43±0,86	-1,04	0,46
T5	7,23±0,62	8,83±0,94	+22,13	0,05*
T6	6,52±0,53	6,14±0,62	-5,83	0,18
C3	9,42±0,58	9,42±0,83	0,00	0,37
Cz	8,11±0,65	8,07±0,78	-0,49	0,46
C4	9,24±0,68	9,51±0,99	+2,92	0,32
P3	6,15±0,57	6,48±0,86	+5,37	0,44
Pz	5,11±0,46	5,28±0,52	+3,33	0,39
P4	4,69±0,40	5,33±0,62	+13,65	0,40
O1	6,14±0,70	6,34±0,83	+3,26	0,24
Oz	6,12±0,69	5,92±0,70	-3,27	0,36
O2	5,77±0,60	5,29±0,74	-8,32	0,30

* p<0,05; достоверность различий по критерию U Вилкоксона–Манна–Уитни.

дых мужчин в состоянии спокойного бодрствования и при интеллектуальной нагрузке (обратный счет в уме). Есть все основания полагать, что определенный уровень хаоса играет позитивную роль, обеспечивая мозгу «информационно богатое состояние» и «спектральный резерв». Иными словами, обеспечивается готовность мозга за счет способности к самоорганизации сгенерировать новую адаптивную активность. В областях мозга, в которых выявлены наибольшие значения эКС, формируется адаптивная активность, направленная на поиск пути избегания незнакомой аверсивной обстановки.

Интеллектуальная проба (обратный счет в уме) вызывает усиление эмоционального напряжения (об этом мы могли судить на основании анализа вариабельности сердечного ритма), что нашло отражение в измене-

нии уровня хаоса – его повышении в ряде областей мозга.

Оценка энтропии Колмогорова–Синяя ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования

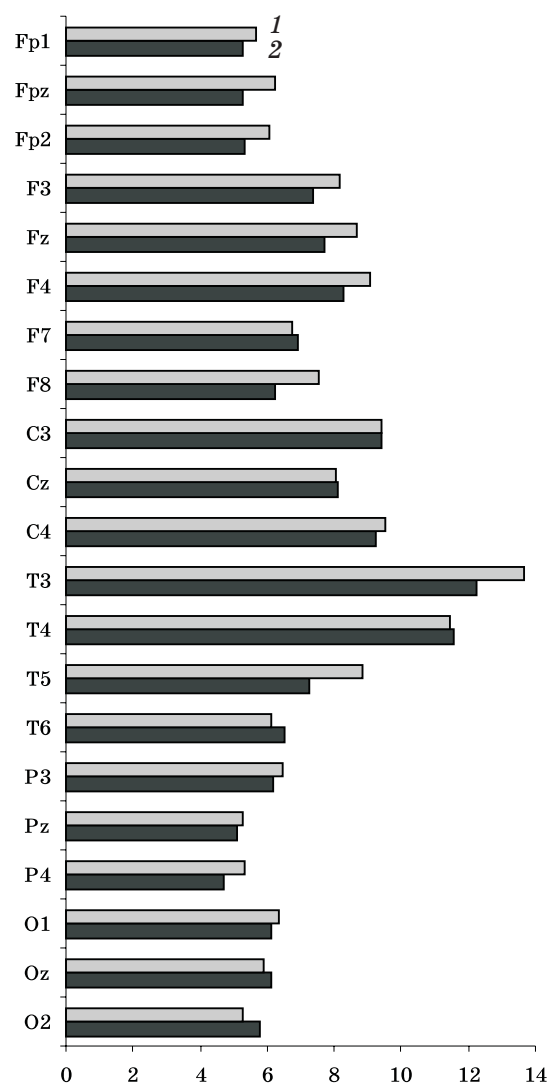


Рис. 1. Региональные различия величины энтропии Колмогорова–Синяя ЭЭГ по поверхности полушарий в состоянии покоя (1) и при интеллектуальной нагрузке (2)

и ее изменение в условиях функциональных ментальных проб позволяет определять локализацию нервного субстрата высших функций, таких как речь, способность к чтению, эмоции, сознание, характеристика индивидуального пространства и времени.

Выводы

1. Установлены типичные диапазоны значений энтропии Колмогорова–Синяя ЭЭГ в симметричных областях полушарий головного мозга для здоровых молодых мужчин в состоянии спокойного бодрствования и при интеллектуальной нагрузке (обратный счет в уме).

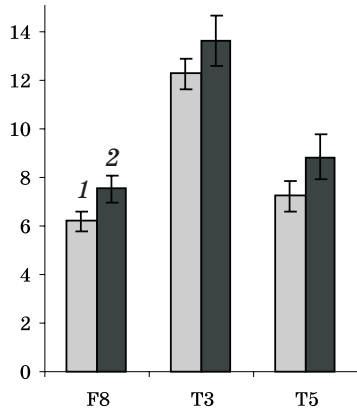


Рис. 2. Изменения величины энтропии Колмогорова–Синая ЭЭГ у здоровых мужчин. Показаны отведения, в которых эти изменения эКС были статистически достоверными. 1 и 2 – те же, что и на рис. 1

Литература

1. Nuwer M. Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping. Report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. *Neurology* 1997; 49: 277–292.
2. Майоров О.Ю., Глухов А.Б. Системный подход к моделированию работы лимбической системы в условиях экспериментального эмоционального стресса: способы оценки адекватности модели: Матер. Междунар. советско-американской Павловской конференции «Эмоции и поведение: системный подход». М., 1984: 185–187.
3. Mayorov O.Yu. Multidimensional approach for evaluation of system activity of the brain by EEG. MIE'2002, XVII European Congress on Medical Informatics. (Budapest, Hungary, September, 2002). IOS Press, 2002; 90: 61–65.
4. Jensen B.H. Nonlinear dynamics and quantitative EEC analysis. *EEG Clin. Neurophysiol.* 1996; Suppl. 45: 39–56.
5. Хакен Г. Принципы работы головного мозга. М.: ПЕР СЭ, 2001. 351 с.
6. Stam, C.J., van Woerkom, T.C., Pritchard, W.S. Use of nonlinear EEG measures to characterise EEG changes during mental activity. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1996; 99: 214–224.
7. Meyer-Lindenberg A., Bauer U., Krieger S. et al. The topography of nonlinear cortical dynamics at rest, in mental calculation and moving shape perception. *Brain Topogr.* 1998; 10: 291–299.
8. Birbaumer N., Lutzenberger W., Elbert T. et al. Imagery and brain processes: N. Birbaumer and A. Ohman (Eds.). *The Structure of Emotion*, Hogrefe and Huber. Toronto, 1993: 122–138.
9. Aftanas L.I., Lotova N.V., Koshkarov V.I. et al. Nonlinear analysis of emotion EEG: calculation of Kolmogorov entropy and the principal Lyapunov exponent. *Neuroscience Letters* 1997; 226: 13–16.
10. Natarajan K., Acharaya U.R., Alias F. et al. Nonlinear analysis of EEG signals at different mental states. *BioMedical Engineering OnLine* 2004; 3: 7.
11. Майоров О.Ю., Глухов А.Б., Фенченко В.Н. Реализация метода задержки с помощью оценки размеров осей восстановленного в фазовом пространстве аттрактора. *Журн. клин. информ. и телемед.* 2006; 3, 4: 35–47.
12. Chapman, J.P., Chapman L.J. Handedness of hypothetically psychosis-prone subjects. *J. Abnormal Psychology* 1987; 96: 89–93.
13. Goldman D. The clinical use of the «average» reference electrode in monopolar recording. *EEG and Clin. Neurophysiol.* 1950; 2: 209–212.
14. Mayorov O.Yu., Fritzsche M., Glukhov A.B. et al. New neurodiagnostics technology for brain research on the basis of multivariate and nonlinear (deterministic chaos) analysis of an EEG. *Achievements in Space Medicine into Health Care Practice and Industry*, 2003: 157–166.
15. Grassberger P., Procaccia I. Estimation of Kolmogorov Entropy from a Chaotic Signal. *Phys. Rev.* 1983; 28: 2591.
16. Kantz H., Schreiber T. *Nonlinear Time Series Analysis*. NY: Cambridge University Press, 2000. 304 p.

ОЦІНКА ДИНАМІЧНИХ СИСТЕМ МОЗКУ У ЗДОРОВИХ ЧОЛОВІКІВ У СТАНІ СПОКІЙНОГО НЕСПАННЯ ТА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА ОСНОВІ ЕНТРОПІЇ КОЛМОГОРОВА–СІНАЯ ЗА ЕЕГ
О.Ю. Майоров, Л.М. Фріцше, М. Фріцше, А.Б. Прогнімак, К.А. Степанченко, В.М. Фенченко, Л.В. Щуцька

Встановлені характерні діапазони динамічної характеристики ЕЕГ – ентропії Колмогорова–Сіная (еКС) у здорових молодих чоловіків у стані спокою та під час інтелектуального напруження для

симетричних ділянок півкуль головного мозку. У стані спокою еКС має регіональні відмінності на поверхні півкуль. Виявлені ділянки мозку, в яких відбувається підвищення цього показника під час зворотного лічення в умі. Оцінка еКС за ЕЕГ у стані спокою та її зміна в умовах ментальних проб дозволяє визначити локалізацію нервового субстрату вищих психічних функцій.

Ключові слова: ЕЕГ, нелінійний аналіз, ентропія Колмогорова–Сіная.

ESTIMATION OF BRAIN DYNAMICAL SYSTEMS IN HEALTHY YOUNG MEN DURING BACKGROUND ACTIVITY AND DURING PERFORMANCE OF INTELLECTUAL TASKS ON THE BASIS OF ESTIMATION OF KOLMOGOROV–SINAI ENTROPY

O.Yu. Mayorov, L.N. Fritzsche, M. Fritzsche, A.B. Pronymak, K.A. Stepanchenko, K.A. Fenchenko, L.V. Schutskaya

The typical limits of EEG dynamical characteristic (Kolmogorov–Sinai entropy) in healthy young men during background activity and during performance of intellectual tasks for symmetrical brain areas were indicated. During background activity Kolmogorov–Sinai entropy shows regional differences on the surface of brain hemispheres. There were discovered brain areas with increase of this parameter during backwards calculation in memory. Estimation of Kolmogorov–Sinai entropy during background activity and during performance of mental tasks helps to indicate the localization of nervous background of mental functions.

Key words: EEG, nonlinear analysis, Kolmogorov–Sinai entropy.

Поступила 06.04.06

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЯ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

*Г.Ф. Череватенко, И.А. Говбах**

*Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков
* Харьковская городская больница № 3*

Особенности биоэлектрической активности головного мозга у лиц пожилого возраста, страдающих эпилепсией, заключаются в снижении амплитуды патологических феноменов в тета- и дельта-диапазоне; значительно реже встречается их пароксизмальная организация. Это означает, что система эпилептогенеза у лиц пожилого возраста формируется, но активность ее менее выражена, чем у лиц молодого возраста.

Ключевые слова: эпилепсия, лица пожилого возраста, электроэнцефалографическое исследование.

В связи с тенденцией к постарению населения во всем мире проблема эпилепсии, занимающей в структуре заболеваемости у лиц старших возрастных групп третье место после деменции и инсультов, приобретает особое значение. Электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование, будучи одним из наиболее значимых диагностических критериев эпилепсии, у больных пожилого возраста имеет ряд особенностей. В первую очередь это связано с возникающими с возрастом физиологическими изменениями ЦНС, которая в силу регенеративных особенностей нервных клеток особенно подвержена возрастным изменениям [1–3].

Одной из основных и наиболее важной особенностью изменения ЦНС у лиц старших возрастных групп является снижение функциональной активности, проявляющееся ослаблением восходящих и нисходящих влияний ретикулярной формации с изменением характера регуляции кортикальных связей, находящихся в тесной взаимосвязи со структурно-функциональными изменениями более низких уровней. Данные изменения заключаются в ослаблении тормозного процесса, приводящего к развитию инертности возбуждательного процесса. Нарушается также уравновешенность этих процессов. Морфологическими изменениями ЦНС, характерными для лиц пожилого возраста, являются атрофические процессы в белом и сером веществе головного мозга, дистрофические процессы в нервных клетках, ведущие к пролиферации этих клеток и, как следствие, к уменьшению общего числа и плотности расположения нейронов [3].

Данные особенности ЦНС у лиц старших возрастных групп находят отражение в изменении нейрофизиологических показателей. По мнению большинства авторов, у лиц

такого возраста происходят изменения в процессах десинхронизации-синхронизации биоэлектрической активности головного мозга с превалированием последней [2–5].

Материал и методы. Нами было обследовано 89 больных эпилепсией в возрасте от 60 до 83 лет, из них у 45 дебют заболевания был в возрасте до 60 лет и давность заболевания составляла от 15 до 30 лет, а у 44 дебют заболевания отмечался в возрасте 60 лет и старше и длительность заболевания была не менее двух лет. Контрольную группу составили 24 (15 мужчин и 9 женщин) больных эпилепсией в возрасте до 45 лет с длительностью заболевания не менее двух лет. При оценке характера доминирующего ритма, его регулярности и амплитудной выраженности визуально и с учетом автоматического амплитудно-частотного анализа использована классификация Е.А. Жирмунской [6].

Определение типа ЭЭГ дает представление о наличии деструктивных или ирритативных изменений, степени вовлечения в патологический процесс различных структур головного мозга, принимающих участие в системе эпилептогенеза, а также степени выраженности судорожной готовности головного мозга: диффузно, локально или диффузно-локально [4, 5].

Результаты. Анализ полученных данных показал, что у больных пожилого возраста, страдающих эпилепсией, определяются 4 типа ЭЭГ:

1-й тип (32 больных) – доминирует тета-ритм амплитудой до 20–40 мкВ практически по всем отведениям с акцентом в теменно-височных–теменных отведениях билатерально синхронно. Регионарно различия сглажены. Реактивность на функциональные нагрузки ослаблена, хотя на частотную

фотостимуляцію в 6 Гц происходит некоторое увеличение амплитуды тета-ритма. После HV-2^I у части больных (11 чел.) появляется тенденция к диффузной пароксизмальной организации доминирующего тета-ритма амплитудой, не превышающей 50 мкВ;

2-й тип (21 больной) – на фоне доминирующего тета-ритма амплитудой 20–40 мкВ регистрируются дельта-волны амплитудой до 30 мкВ преимущественно в теменно-височно-затылочных отведениях билатерально синхронно. Регионарные различия сглажены. Реактивность на функциональные нагрузки ослаблена. После HV-2^I отмечается тенденция к некоторому увеличению амплитуды тета-ритма до 50 мкВ, но очень кратковременно (или в течение 2–5 с);

3-й тип (28 больных) – на фоне доминирующего ритма 7,5 колебаний в 1^{II} (низкочастотный альфа-ритм и высокочастотный тета-ритм) регистрируются тета- и даже дельта-колебания амплитудой до 30–40 мкВ преимущественно в теменно-височно-затылочных отведениях билатерально синхронно. Регионарные различия сглажены. Реактивность на функциональные нагрузки практически отсутствует;

4-й тип (13 больных) – на фоне низкоамплитудно-дизритмичной биоэлектрической активности регистрируются комплексы «пик–медленная волна» амплитудой, несущественно превышающей фон, преимущественно в теменных отведениях билатерально синхронно.

Необходимо также подчеркнуть, что независимо от того, в каком возрасте дебютирует эпилепсия, данные ЭЭГ-обследования практически идентичны.

Анализ полученных результатов биоэлектрической активности в контрольной группе у 24 больных эпилепсией в возрасте до 45 лет показал более грубые изменения: доминировала тета- и дельта-активность амплитудой от 80 до 100 мкВ, иногда с акцентом в височных отведениях (IV и V тип по Е.А. Жирмунской). У части больных на фоне доминирующего гиперсинхронного альфа-ритма амплитудой до 150 мкВ регистрировались тета-волны амплитудой до 70 мкВ преимущественно в височных отведениях билатерально синхронно (II тип). У некоторых больных на фоне низкоамплитудно-дизритмичной биоэлектрической активности были выявлены комплексы «пик–медленная волна», острые волны, спайки. Следует отметить, что у больных контрольной группы с IV и V типами ЭЭГ была выявлена и пароксизмальная активность патологических феноменов с амплитудой, превышающей фон и усиливающейся после функциональных нагрузок в виде фотостиму-

ляции и HV-2^I. Регионарные различия, как правило, были сглажены, а реактивность отмечалась только на фотостимуляцию 3–6 Гц и гипервентиляцию. Перечисленные изменения биоэлектрической активности указывают на высокий уровень судорожной активности головного мозга.

Сравнительный анализ результатов исследования биоэлектрической активности у больных эпилепсией пожилого и молодого возраста показал, что для молодого возраста характерно наличие высокоамплитудных патологических феноменов «пик–медленная волна», острые волны, спайки тета- и дельта-диапазона, на фоне которых регистрируется их пароксизмальная активность.

Совершенно иные изменения происходят на ЭЭГ у лиц пожилого возраста. Эти изменения касаются главным образом амплитуды патологических феноменов, а не их частоты. Колебания не превышают 50 мкВ, чаще регистрируются в теменно-височно-затылочных отведениях билатерально синхронно, значительно реже регистрируется их пароксизмальная активность. Комплексы «пик–медленная волна» и острые волны определяются невысокой амплитуды, как «малые острые волны». Частотные же изменения касаются только альфа-диапазона. У 22 больных эпилепсией пожилого возраста был зарегистрирован так называемый промежуточный ритм между альфа- и тета-диапазоном, а именно ритм 7,5 колебаний в 1^{II}. Данный ритм, не являющийся уже альфа-ритмом, но еще не четко тета-ритм, определен нами как «ритм пожилых», свидетельствующий о превалировании синхронизирующих, то есть тормозных механизмов биоэлектрической регуляции. По нашему мнению, ритм 7,5 колебаний в 1^{II} не связан собственно с эпилепсией, а является ритмом, характерным для лиц пожилого возраста.

Необходимо подчеркнуть, что для лиц пожилого возраста с дебютом эпилептических припадков после 60 лет характерно: 1) наличие патологических феноменов тета- и альфа-диапазона амплитудой до 50 мкВ и значительно реже 60 мкВ либо диффузно, либо билатерально синхронно преимущественно в теменно-височно-затылочных отведениях; 2) практически отсутствие пароксизмальной организации патологических феноменов; 3) наличие низкоамплитудных «острых волн», регистрируемых преимущественно в теменно-височных отведениях билатерально синхронно, которые определены нами как «маленькие острые волны»; 4) отсутствие четких очаговых изменений на ЭЭГ независимо от первично или вторично генерализованных припадков.

Выявленные нами особенности биоэлектрической активности у лиц пожилого возраста, страдающих эпилепсией, с дебютом последней в возрасте 60 лет и более, по всей видимости, могут быть связаны с наличием атрофических процессов различной степени выраженности в структурах головного мозга, преимущественно в височной доле, межполушарной щели, а также других отделах головного мозга. Можно предположить, что система эпилептогенеза формируется и функционирует и у пожилых больных, однако в связи с изменениями ЦНС в старших возраст-

ных группах отмечается неполноценность данной системы, проявляющаяся в снижении ее функциональной структурной активности, что находит отражение в перечисленных особенностях биоэлектрической активности головного мозга у больных эпилепсией пожилого возраста [1–3, 5].

В дальнейшем мы считаем перспективным исследование электроэнцефалографических особенностей у больных эпилепсией пожилого возраста, что позволит углубить знания о патогенезе эпилепсии в этой возрастной группе.

Литература

1. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия. К.: Книга-плюс, 2001. 168 с.
2. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2002. 416 с.
3. Маньковский Н.Б., Минц А.Я., Кузнецова С.М., Белоног Р.П. Долгожители: нейрофизиологические аспекты. Л.: Наука, 1985. 160 с.
4. Миролубов А.В., Чиков М.Ю. Электроэнцефалограмма. СПб.: НИИ военной медицины, 1994. 45 с.
5. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Таганрог: Медиком, 1996. 357 с.
6. Жирмунская Е.А., Лосев В.А. Системы описания и классификации электроэнцефалограмм человека. М.: Наука, 1993. 288 с.

ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЯ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ СТАРШИХ ВІКОВИХ ГРУП

Г.Ф. Череватенко, І.А. Говбах

Особливості біоелектричної активності головного мозку в осіб похилого віку, котрі страждають на епілепсію, полягають в зниженні амплітуди патологічних феноменів у тета- і дельта-діапазоні; значно рідше зустрічається їх пароксизмальна організація. Ці дані свідчать про те, що система епілептогенезу в осіб похилого віку формується, але активність її менш виражена, ніж в осіб молодого віку.

Ключові слова: епілепсія, особи похилого віку, електроенцефалографічне обстеження.

ELECTROENCEPHALOGRAPHIA IN ELDERLY PATIENTS WITH EPILEPSY

G.F. Cherevatenko, I.A. Govbakh

The exposed features of bioelectric activity of cerebrum in elderly patients with epilepsy consist in the decline of amplitude of the pathological phenomena in teta- and delta-range; considerably rarer there is their paroxysmal organization. These information testify that the system of epileptogenes in elderly patients is formed, but activity of her is less expressed, what at the persons of young age.

Key words: epilepsy, elderly people, electroencephalographic research.

Поступила 11.04.06

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА ПРИ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ

В.В. Литвиненко

Харьковский государственный медицинский университет

Клинико-психопатологический анализ абстинентного синдрома у больных опийной наркоманией показал доминирование в клинической картине широкого спектра аффективных расстройств. Сделано предположение, что при купировании абстинентного синдрома психическое состояние больных требует такого же внимания медиков, как и физические нарушения.

Ключевые слова: *опийная наркомания, абстинентный синдром, купирование синдрома.*

На 01.01.2005 г. в Украине было зарегистрировано 74 332 больных наркоманиями, взято на диспансерный учет в связи с впервые установленным диагнозом зависимости от психоактивных веществ (исключая алкоголь) 11 222 (12,15 на 10 тыс. населения) и 21 432 потребителя наркотиков без явления наркотической зависимости (2,18 на 10 тыс. населения) [1, 2]. По различным экспертным оценкам, реальная численность больных наркоманиями в нашей стране значительно выше и составляет по одним экспертным оценкам примерно 260 тыс., по другим – 500 тыс. человек. По мнению некоторых специалистов, на каждого зарегистрированного потребителя наркотиков приходится 50 незарегистрированных. В Украине наибольшее распространение получили кустарно изготавливаемые наркотики, прежде всего растительного происхождения (опиаты, препараты конопли) [1, 3].

Опиоиды являются самыми «проблемными» наркотиками в Украине вследствие распространенности больных с зависимостью от них. К опиоидам относят алкалоиды опия, полусинтетические, синтетические вещества и лекарственные средства с опиатоподобной активностью (агонисты опиатных рецепторов). Большинство больных с зависимостью от опиатов в Украине употребляют кустарно изготовленные препараты опия. Технология изготовления позволяет синтезировать ацетилированные опиаты. Большое количество больных зависимостью от опиатов употребляет героин, изготовленный в лабораторных условиях. Опиоиды отличаются по наркотенным и токсическим свойствам, по степени контроля за их распространением. Наибольшей наркотенностью обладают производные фентанила, диацетилморфин; значительно меньшей – медицинские препараты: трамадол, бупренорфин [1, 2, 4].

Одной из особенностей опийной наркомании является быстрое формирование физи-

ческой зависимости и ее тяжелые проявления. Клиническая картина опийного абстинентного синдрома зависит от токсикологической характеристики, наркотенности, способа употребления наркотика. Несмотря на большое количество работ, посвященных клиническому описанию опийного абстинентного синдрома и его лечению, в настоящее время отмечается ухудшение клинической картины данного заболевания, патоморфоз его клинических проявлений [3, 4]. В связи со сказанным целью данного исследования явился клинико-психопатологический анализ абстинентного синдрома у больных опийной наркоманией.

Материал и методы. Проведено комплексное клинико-психопатологическое и психодиагностическое обследование 22 больных опийной наркоманией мужчин в возрасте от 18 до 35 лет в периоде отмены опиоидов. Все они находились на добровольном лечении от наркотической зависимости в 9-й ГКНБ. В работе были использованы клинико-психопатологический и психодиагностический методы.

Результаты и их обсуждение. У больных в течение и особенно на пике абстинентного синдрома были выявлены выраженные психические нарушения. В качестве первых признаков абстинентного синдрома у пациентов появляются состояние разбитости (81,4 %), подавленности (72,2 %), слезливость (23,6 %), ощущение надвигающейся катастрофы (74,5 %), неотвратимости какого-то ужаса (68,3 %) и выраженное компульсивное влечение к принятию наркотиков (98,3 %), которое проявляется острым страхом перед еще не начавшейся абстиненцией, отчаянием, паникой и страхом смерти.

У 16,6 % больных выявлены высокая степень аффективного напряжения, выраженная эмоциональная лабильность с резкой сменой настроения от агрессии и злобности с отказом от дальнейшего лечения и

требованием немедленной выписки до полного благодушия и большого желания сотрудничать с медперсоналом в плане дальнейшего лечения.

У больных также были выявлены признаки сильной тревоги (45,7 %) и необоснованной убежденности в невозможности купировать физическую зависимость от наркотика (86,8 %) и стойкие опасения абстинентного физического дискомфорта (92,4 %) и бессонницы (98,2 %).

У 22,2 % больных констатировали депрессивное состояние, проявляющееся стойким снижением настроения, потерей интереса к своему состоянию и окружающим, диффузным немотивированным дискомфортом с элементами психической акатизии (больные постоянно жалуются, что «не могут найти себе места»). На высоте депрессивных переживаний периодически возникает состояние отрешенности, заторможенности, когда больные сидят в одной позе, как бы слегка раскачиваясь, с потухшим, остановившимся взором, амимичным лицом и смотрят в одну точку.

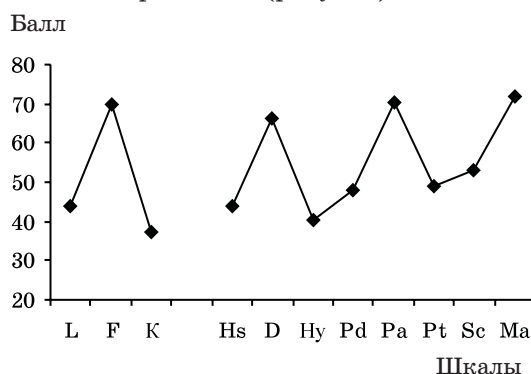
У 17,3 % больных отмечена генерализованная тревога субпсихотического уровня, часто сопровождающаяся суицидальными мыслями неопределенного характера («жить не хочется», «лучше умереть, чем так мучиться»). Самоповреждения имели место только у отдельных больных и носили демонстративно-шантажный характер.

У многих больных одновременно с формированием абстинентного синдрома появлялась ранее несвойственная им ипохондричность (62 %), они становились назойливыми, капризными, недовольными и лечением, и обращением с ними медперсонала, постоянно искали сочувствие у врачей и соседей по палате.

На высоте абстиненции у обследованных больных отмечается полное нарушение цикла сон-бодрствование (98,1 %). Больные панически боятся прихода ночи, так как очень часто при поверхностном сне их мучают кошмары и различные неприятные переживания. У некоторых больных с большим стажем наркотизации, отличавшихся в преморбиде аффективно-неустойчивой акцентуацией в ночное время, возникало делириозно-сумеречное помрачение сознания (5,3 %), когда больной пробуждался после короткого сна, молчаливо с тревогой вглядывался в окна и пытался их открыть, говоря, что к нему пришли. Иногда больной утверждал, что зашел сюда на минутку и требует его выпустить. Уговоры медперсонала вызвали только злость и агрессию. Это состояние обычно

непродолжительное, от нескольких минут до 1–2 часов. В последующем больные частично или полностью амнезируют свои ночные переживания и недоверчиво относятся к рассказам медперсонала об их поведении ночью.

Патопсихологическое исследование с помощью метода СМОЛ показало, что в профиле личности у обследованных больных отмечались высокие показатели (свыше 70 Т-баллов) по шкалам психотической триады (паранойи, шизофрении и мании), а также менее выраженное повышение показателей по шкале депрессии и психастении, что в целом свидетельствует о значительной дезорганизации психических процессов, без коррекции которых эффективное лечение абстинентного синдрома будет неполноценным и дающим длительные ремиссии (рисунок).



Профиль личности обследованных больных

Полученные при исследовании данные позволяют предположить, что при купировании абстинентного синдрома психическое состояние больных требует такого же внимания со стороны медперсонала и объема лечения, как и физические нарушения. Эти данные также определяют основные направления как медикаментозной, так и психотерапевтической коррекции абстинентного синдрома у больных опийной наркоманией.

Выводы

1. Начальными проявлениями абстинентного синдрома у больных опийной наркоманией являются ярко выраженные астенические проявления, подавленность настроения, тревога, страхи и выраженное компульсивное влечение к принятию наркотиков.

2. В клинической картине абстинентного синдрома у больных опийной наркоманий доминируют аффективные расстройства.

3. В профиле личности у обследованных больных отмечаются пики по шкалам психотической триады, а также по шкалам депрессии и психастении.

Литература

1. *Линский И.В.* Фармакотерапия при синдроме лишения опиоидов у больных с различной предродентностью опиомании. *Архив психиатрии* 2001; 3: 95–101.
2. Показники захворюваності на наркологічні розлади і діяльності наркологічних закладів в Україні в 2002 р. Стат. зб. МОЗ України. К., 2002: 23–44.
3. *Кузьминов В.Н., Абросимов А.С.* Наркомании, токсикомании: фармакотерапия наркологических заболеваний. Лекарственные средства в наркопсихофармакологии. Под ред. В.А. Шаповаловой, В.В. Шаповалова. Харьков: Прапор, 2002: 68–107.
4. *Линский И.В., Минко А.И., Самойлова Е.С.* Место респлепта в лечении зависимости от опиоидов. *Укр. вісник психоневрології* 2003; 11, 3: 79–82.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМУ ПРИ ОПІЙНІЙ НАРКОМАНІЇ**В.В. Литвиненко**

Клініко-психопатологічний аналіз абстинентного синдрому у хворих на опійну наркоманію показав домінування в клінічній картині широкого спектра афективних розладів. Зроблено припущення, що у разі купірування абстинентного синдрому психічний стан хворих потребує такої ж уваги з боку медиків, як і фізичні порушення.

Ключові слова: опійна наркоманія, абстинентний синдром, купірування синдрому.

FEATURES OF ABSTINENT SYNDROME CLINICAL PICTURE IN OPIUM ADDICTION**V.V. Litvinenko**

The clinical psychopathological analysis of abstinence syndrome in patients with opium addiction demonstrated dominance of a broad spectrum of affection disorders in the clinical picture of the disease. The author suggests that at abstinence syndrome control, the mental state of the patients requires similar attention of the physicians as the physical disorders.

Key words: opium addiction, abstinence syndrome, syndrome control.

Поступила 07.04.06

ХІРУРГІЯ

ОЦІНКА ВАЖКОСТІ СТАНУ ХВОРИХ
НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ ПЕРИТОНІТ
У ВИЗНАЧЕННІ ПРОГРАМИ ЛАПАРОСАНАЦІЙ*В.О. Сипливий, В.К. Хабусєв, Є.А. Шаповалов**Харківський державний медичний університет*

Проаналізовано ефективність використання об'єктивної оцінки важкості стану хворих на розповсюджений перитоніт за індексом черевної порожнини та Мангеймським індексом перитоніту при визначенні програми лапаросанацій.

Ключові слова: розповсюджений перитоніт, важкість стану, індекс черевної порожнини, Мангеймський індекс перитоніту.

Проблема хірургічного лікування хворих на розповсюджений перитоніт (РП) є надзвичайно актуальною та остаточно не вирішеною [1, 2]. Перитоніт – це універсальна реакція очеревини на патологічний агент будь-якої природи, характеризується послідовним проходженням трьох основних стадій, кожна наступна з яких є більш тяжкою за попередню як щодо стану хворого, так і можливості ефективного лікування шляхом оперативного втручання. Перед хірургом завжди стоїть питання: чи достатньо одного оперативного втручання для адекватного та остаточно видалення збудника інфекції і повноцінної санації черевної порожнини, чи потрібно застосовувати релапаротомії і, якщо так, якою буде їх ефективність [2–5].

Останнім часом для оцінки важкості стану хворого, у тому числі і на РП, почали використовувати специфічні критерії та оціночні шкали і індекси, серед яких найбільш точними щодо РП вважаються шкала АРАСНЕ II та Мангеймський індекс перитоніту [6–8]. Однак їх застосування є найбільш виправданим у разі ретроспективної оцінки важкості стану і по відношенню до певних груп хворих [8]. У той же час в оцінці стану конкретного хворого та визначенні показань до лапаросанацій, навіть із застосуванням оціночних шкал, немає певної єдності в інтерпретації отриманих даних, що ускладнює об'єктивну оцінку ефективності названих методик. Крім того, при їх використанні недостатньо повно враховуються місцеві прояви перитоніту, на які звертають основну увагу практичні лікарі, та ступінь генералізації процесу, тобто розвитку абдомінального сепсису. Ці не-

доліки не дозволяють об'єктивно оцінювати динаміку стану, що призводить до неефективності програм хірургічного лікування, а отже, до погіршення результатів лікування.

Авторами [9] розроблено критерії інтраопераційної оцінки ураження черевної порожнини при перитоніті, сума балів за якими була названа індексом черевної порожнини. Ними запропонований спосіб використання даного індексу при плануванні лапаросанацій, але немає повної інформації про ефективність застосування даного способу.

Метою даної роботи було визначення ефективності об'єктивної оцінки важкості стану хворих на розповсюджений перитоніт у програмі лапаросанацій.

Матеріал і методи. Обстежено 115 хворих на розповсюджений перитоніт, які знаходилися на лікуванні в клініці кафедри загальної хірургії № 2 ХДМУ. Чоловіків було 64 (55,7 %), жінок – 51 (44,3 %). Вік хворих коливався від 15 до 89 років. Переважали хворі працездатного віку: у віці до 60 років було 80 (69,6 %) осіб. Серед чоловіків найбільш чисельною була група у віці 41–60 років – 22 (19,1 %) хворих, найменш чисельною – група у віці 76–89 років – 2 (1,7 %) хворих. Серед жінок найбільш чисельною була група у віці 21–40 років – 13 (11,3 %) хворих, найменш чисельною – група у віці 15–20 років – 7 (6,2 %) хворих, причому у жінок має місце більш рівномірний розподіл по вікових групах, ніж у чоловіків.

Причини виникнення перитоніту були різноманітними. За етіологічною класифікацією D. Wittmann (1990), усі хворі належали до групи з вторинним перитонітом, тобто

гострий перитоніт був ускладненням певного захворювання. У 25,2 % випадків причиною перитоніту був гострий деструктивний апендицит, у 28,7 % випадків – перфоративна виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, що разом становить більше половини усіх випадків перитоніту – 62 хворих. По 10 випадків (по 8,7 %) припадає на деструктивний холецистит і перфорацію кишечника стороннім тілом чи пухлиною, у 9 (7,8 %) випадках причиною перитоніту був гнійний аднексит, у 6 (5,2 %) – мезентеріальний тромбоз, у 4 (3,5 %) випадках розвиток перитоніту був ускладненням спайкової хвороби, у 3 (2,6 %) – проникного ножового поранення із пошкодженням кишечника.

Серед рідкісних випадків розповсюдженого перитоніту були наступні: хвороба Крона, асцит-перитоніт, тупа травма живота із пошкодженням кишечника, неспецифічний виразковий коліт, сечовий перитоніт внаслідок травматичного розриву сечового міхура, некроз дивертикула сигмоподібної кишки, перфорація матки під час штучного аборт, товстокишкова норія, які загалом склали 11 (9,6 %) випадків.

За класифікацією Д. Федорова (2000), під час першого оперативного втручання місцевий перитоніт був діагностований у 14 (12,2 %) хворих, розповсюджений – у 101 (87,8 %) хворого, з них дифузний – у 58 (50,1 %), розлитий – у 43 (37,4 %) хворих.

Основні скарги хворих через їх значну неоднорідність, обумовлену великою кількістю етіологічних факторів розвитку перитоніту, були об'єднані в клінічні синдроми.

Біль різної локалізації мав місце у всіх 115 хворих, причому біль у правій здухвинній ділянці – у 22, біль у нижніх відділах живота – у трьох, біль по всьому животу – у 72, у правому підребер'ї – у 15, в епігастрії – у 21 хворого, у 18 хворих мав місце біль у декількох, але не в усіх ділянках живота; диспептичний синдром (нудота, блювання) був виявлений у 78 (67,8 %) хворих, синдром системного запалення (гіпертермія, тахікардія, тахіпноє, сухість у роті) – у 54 (46,9 %); синдром ентеральної недостатності (затримка калу та газів, здуття живота) – у 51 (44,3 %) хворого; астеничний синдром, що проявлявся слабкістю, запамороченням тощо, був виявлений у 48 (41,7 %) хворих; холестатичний синдром (іктеричність шкіри та слизових оболонок, потемніння сечі та посвітління калу, свербіння шкіри) – у 21 (18,3 %) хворого; у двох хворих мали місце клінічні прояви гострої шлунково-кишкової кровотечі у вигляді мелени та дьогтьоподібного калу, у трьох (2,6 %) хворих зібрати анамнез до операції не вдалося через важкість їх стану.

В середньому кожний хворий мав по 2,23 скарги. Отримані дані відповідають даним літератури щодо частоти та структури клінічних синдромів гострого перитоніту [2].

Усі хворі в залежності від способу та результатів лікування були розподілені на дві основні групи: 1-ша – хворі, яким після лапаротомії з приводу розповсюдженого перитоніту було призначено інтенсивне консервативне лікування (85 хворих); 2-га – яким у програмі лікування було застосовано повторне оперативне втручання – релапаротомію (30 хворих). Хворі 1-ї групи поділялися на дві підгрупи: успішно виліковані від РП (60) і померлі від РП (25). Хворі 2-ї групи розподілені на три підгрупи: до першої підгрупи увійшли 7 хворих, яким релапаротомія виконувалася в перші 24–48 год після операційного періоду з метою планової санації черевної порожнини – релапаротомія «за показаннями». При наявності клініки внутрішньої кровотечі, неспроможності швів на місці ушивання перфорації органів шлунково-кишкового та біліарного трактів, швів культі чи анастомозу, вираженому прогресуванні клінічної картини перитоніту зі значним погіршенням загального стану релапаротомія розцінювалася як ургентна або «за вимогою». Через різну ефективність лікування та вираженість соматичних порушень окремо були проаналізовані виліковані – друга підгрупа (15 хворих) та померлі – третя підгрупа (8 хворих).

Для обстеження хворих під час госпіталізації до стаціонара та в післяопераційному періоді використовували клініко-лабораторні, біохімічні та інструментальні методи дослідження.

Важкість стану хворих оцінювали традиційним способом – за рівнем відхилення показників від нормальних значень та із застосуванням об'єктивних шкал оцінки важкості стану хворих. Вираженість місцевих проявів перитоніту була оцінена за індексом черевної порожнини В.С. Савельєва з співавт. [4], важкість перитоніту – за Мангеймським індексом перитоніту [5].

Результати та їх обговорення. Запропоновані В.С. Савельєвим та співавт. [4] критерії інтраопераційної оцінки характеру ураження органів черевної порожнини при перитоніті об'єднано у 5 груп і кожному з них надано певну кількість балів [4]. Ступінь ураження оцінювалася загальною сумою балів, яку і було названо індексом черевної порожнини (ІЧП), таблиця.

Особливу увагу автори [4] пропонують приділяти групі факторів, які характеризують формування адгезивного процесу в черевній порожнині завдяки відкладенню та

Критерії інтраопераційної оцінки ступеня ураження органів черевної порожнини при перитоніті [4]

Ознака	Бал
Поширеність перитоніту:	
місцевий (абсцес)	1
дифузний	2
розлитий	3
Характер ексудату:	
серозний	3
гнійний	3
геморагічний	4
каловий	4
Відкладення фібрину:	
у вигляді панциру	1
у вигляді рихлих мас	4
Стан кишечника:	
інфільтрація стінки	3
відсутність спонтанної та стимульованої перистальтики	3
кишкова норича чи неспроможність анастомозу	4
Інші фактори:	
нагноєння чи некроз операційної рани	3
евентерація	3
невидалені девіталізовані тканини	3
Сумарна кількість балів – ІЧП	

організації фібринових плівок, що, на їх думку, є важливим механізмом регресу та локалізації запального процесу в черевній порожнині. Мікробіологічні та гістоморфологічні дані очеревини та перитонеального ексудату не включені в шкалу через запізніле отримання їх результатів. ІЧП у 13 балів і вище авторами розцінюється як одне з показань для етапної програмованої релапаротомії; ІЧП у 23 бали і вище при першому оперативному втручанні дозволяє припустити безуспішність активного хірургічного лікування перитоніту, а ІЧП нижче 10 балів вважається вагомим аргументом для припинення лапаросанацій. Причому при повторних оперативних втручаннях величина ІЧП має знижуватися на 1–3 пункти при кожній повторній лапаросанації, а збільшення ІЧП при 1–2 санаціях свідчить про те, що перитоніт набуває фатального перебігу і успішність його лікування є дуже сумнівною.

При аналізі вираженості ураження органів черевної порожнини за ІЧП у хворих 1-ї групи кількість балів 13 і вище отримана у 22 хворих (максимальне значення досягало 18 балів). З них 21 (95 %) хворий помер, а один із важкістю ураження черевної порож-

нини в 14 балів знаходився на лікуванні протягом 37 діб, що свідчить про дуже повільну регресію запального процесу. Перитоніт у поєднанні з інтоксикацією і поліорганною недостатністю був основною причиною смерті у 19 (90 %) хворих, у двох хворих основною причиною смерті було визнано серцево-судинну, легеневу недостатність, пневмонію.

Серед хворих із кількістю балів менше 13 померло 4 (6,35 %) із 63 хворих, причому у двох із них ІЧП складав 12 балів і причиною смерті було визнано розповсюджений перитоніт, поліорганну недостатність, пневмонію, а у одного хворого ІЧП складав 8 балів і причиною смерті на 2-гу добу перебування в стаціонарі були серцево-легенева недостатність, пневмонія. Середні значення ІЧП у вилікованих хворих склали 8,68; у померлих – 13,7 балів.

Під час інтраопераційної оцінки ступеня ураження органів черевної порожнини у хворих 2-ї групи були отримані наступні результати.

Під час першої лапаротомії ІЧП складав 13 балів і вище і був визначений у 10 хворих, четверо з яких померли від РП, причому при релапаротомії ІЧП у них був збільшений і становив 15–19 балів. Іншим шести хворим релапаротомія була виконана в плановому порядку для повторної санації черевної порожнини. Під час повторної операції ІЧП знизився у всіх хворих і становив 8–11 балів – хворі виписані. У 15 хворих при ревізії органів черевної порожнини під час першої операції ІЧП становив 4–11 балів, тобто джерело перитоніту можна було ліквідувати і за одне оперативне втручання. Але при релапаротомії, основними причинами якої були спайкова кишкова непрохідність і прогресування перитоніту, ІЧП становив 8–11 балів у 9 хворих (усі вони виписані зі стаціонара) та 13–15 балів у 6 хворих. Троє з цих хворих померли, а троє знаходилися на лікуванні протягом 28–43 діб, що свідчить про необхідність виконання повторних лапаросанацій.

У трьох хворих ІЧП становив 12 балів. Двом з них була виконана планова релапаротомія в перші 24–36 год післяопераційного періоду, і ІЧП знизився до 8–9 балів. Обидва хворих у задовільному стані були виписані зі стаціонара на 14–15-ту добу лікування. Одному хворому релапаротомія була виконана на 5-ту добу післяопераційного періоду. ІЧП зріс до 17 балів, хворий помер на 10-ту добу після релапаротомії.

Ще у двох хворих цієї групи під час релапаротомії з приводу кровотечі з культи апендикса та артерії жовчного міхура ІЧП становив 5–7 балів. На 14–17-ту добу лікування ці хворі були виписані зі стаціонара з одужан-

ням, що підтверджує тезу про припинення лапаросанатії при ГЧП нижче 10 балів.

Середні значення ГЧП у хворих з ургентною релапаротомією зросли з 8,1 до 10,7 балів у вилікованих та з 10,1 до 14,9 балів у померлих. При виконанні планової релапаротомії середні значення ГЧП знизилися з 13,5 до 9,3 балів.

Мангеймський індекс перитоніту (МІП) був розроблений М. Linder і групою німецьких хірургів (м. Мангейм) для прогнозування перебігу гнійного перитоніту у 1987 р. і включав 15 параметрів, а в 1992 р. він був удосконалений цими ж авторами і включав вже 8 факторів: вік хворого, стать, органну недостатність, наявність злоякісного новоутворення, тривалість перитоніту до операції більше 24 год, наявність розповсюдженого перитоніту, місце його первинного джерела, тип перитонеального ексудату [5].

Значення МІП можуть знаходитися в межах від 0 до 47 балів і передбачають три ступеня важкості перитоніту. При значенні менше 20 балів (I ступінь важкості) вірогідність летальності складає 0 %; при 20–30 балах (II ступінь важкості) – 29 %; більш ніж 30 балів (III ступінь важкості) – 100 %.

При аналізі важкості стану за МІП хворих на РП 1-ї групи важкість I ступеня була виявлена у 14 хворих. Усі вони були успішно виліковані і виписані зі стаціонара в середньому через 14,6 доби. Хворих II ступеня важкості було 46, із них померло 15 (32,6 %). Хворих із III ступенем важкості було 10, усі вони померли на 1–4-ту добу лікування. Причина смерті – перитоніт, інтоксикація, поліорганна недостатність.

При аналізі важкості стану за МІП хворих на РП 2-ї групи було виявлено, що під час першої операції хворих із I ступенем важкості було 13. Під час релапаротомії на 5–7-му добу МІП становив 27–28 балів. Померло два хворих. Одинадцять хворих, яким релапаротомія була виконана на 2–4-ту добу післяопераційного періоду, були виписані зі стаціонара в задовільному стані після досить тривалого лікування – в середньому на 27,3 добу. Хворих із II ступенем важкості було 15, із них померло 4 (26,7 %), у яких під час релапаротомії МІП становив 28–32 бали. З них двоє померли на 1–2-гу добу після релапаротомії. Причиною смерті були серцево-легенева недостатність, інтоксикація на фоні вираженої супутньої кардіоваскулярної патології. Двоє хворих померли на 15–26-ту добу лікування. Причиною смерті були перитоніт, інтоксикація, поліорганна недо-

статність, пневмонія. Із III ступенем важкості (36 балів) під час першої операції було двоє хворих. При релапаротомії МІП зріс до 40–42 балів – хворі померли на 2–3-тю добу після релапаротомії. Причиною смерті були перитоніт, серцево-легенева недостатність.

При релапаротомії за МІП хворих із I ступенем важкості було 12 – усі вони виписані зі стаціонара на 14–21-шу добу лікування. Хворих із II ступенем важкості було 14, із них четверо (28,6 %) померли, а 10 виписані в середньому на 30-ту добу післяопераційного періоду, що свідчить про дуже повільне стихання явищ перитоніту. Хворих з III ступенем важкості було 4, релапаротомія «за вимогою» їм виконувалася на 5–10-ту добу післяопераційного періоду. Усі хворі померли на 3–5-ту добу після релапаротомії.

Динаміка середніх значень МІП у хворих різних груп була такою: у вилікованих хворих із релапаротомією «за вимогою» цей показник збільшився на 70 % (із 12,8 до 21,9); у померлих хворих без релапаротомії підвищився на 45 % (з 21,6 до 31,3); у вилікованих із застосуванням планової релапаротомії практично не змінився (відповідно 19,7 та 20,1); у хворих, яким релапаротомії не виконувалися, він дорівнював 18,2 у виписаних та 28,3 у померлих.

Висновки

1. При індексі черевної порожнини (ГЧП) 12 балів і вище має місце перитоніт, джерело якого шляхом одноразового оперативного втручання видалити неможливо, навіть при ретельній санації, і є необхідність повторної лапаросанатії.

2. Зниження ГЧП внаслідок повторних санацій черевної порожнини нижче 10 балів вказує на успішне лікування розповсюдженого перитоніту, джерело перитоніту вважається видаленим, і подальший результат лікування залежить лише від адекватності консервативної терапії.

3. При Мангеймському індексі перитоніту МІП > 30 балів і значенні ГЧП > 23 балів вірогідність летальності досягає 100 %, тобто розповсюджений перитоніт набув патологічного перебігу.

4. Позитивна динаміка у стані хворих далеко не завжди знаходить своє відображення у зниженні МІП, а його підвищення не завжди свідчить про підвищення важкості стану. Але ефективність прогнозування перебігу перитоніту за МІП і оцінка динаміки захворювання, особливо негативної, є досить інформативною.

Література

1. *Мартов Ю.Б., Подолінский С.Г., Кирковський В.В., Щастний А.Т.* Распространенный перитонит. Основы комплексного лечения. М.: Триада-Х, 1998. 144 с.
2. *Цыганенко А.Я., Бойко В.В., Криворучко И.А. и др.* Гнойный перитонит: патофизиология и лечение. Под ред. акад. А.Я. Цыганенко. Харьков: Контраст, 2002. 280 с.
3. *Berger D., Berger H.G.* New aspects of the pathogenesis and treatment of infection and septic shock. *Chirurg.* 1991 Nov.; 62 (11): 783–788.
4. *Berger D., Berger H.G.* The pathophysiological bases of peritonitis therapy. *Chirurg.* 1992 Mar; 63 (3): 147–152.
5. *Wittmann D.N., Walker A.P., Condon R.E.* Peritonitis and intraabdominal infection. *Principles of Surgery.* Ed. S.I. Schwartz, G.T. Shires, F.C. Spencer. N.Y.: McGraw-Hill, 1994: 1449–83.
6. *Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р.* Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции. *Анестезиол. и реаниматол.* 2000; 3: 29–33.
7. *Савельев В.С., Гельфанд В.Р., Гологорский В.А. и др.* Абдоминальный сепсис: современная концепция и вопросы классификации. *Анналы хирургии* 1999; 6: 14–18.
8. *Сипливый В.А., Дронов А.И., Конь Е.В.* Оценка тяжести состояния хирургического больного. К.: Наук. світ, 2004. 101 с.
9. *Савельев В.С., Филимонов М.И., Подачин П.В.* Программируемая релапаротомия в лечении распространенного гнойного перитонита. *Анналы хирургии* 2004; 2: 42–48.

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОГРАММЫ ЛАПАРОСАНАЦИЙ

В.А. Сипливый, В.К. Хабусев, Е.А. Шаповалов

Проведен анализ эффективности объективной оценки тяжести состояния больных разлитым перитонитом по индексу брюшной полости и Мангеймскому индексу перитонита при определении программы лапаросанаций.

Ключевые слова: *распространенный перитонит, тяжесть состояния, индекс брюшной полости, Мангеймский индекс перитонита.*

EVALUATION OF HAVINESS OF CONDITION OF THE PATIENTS WITH GENERALIZED PERITONITIS AT DEFINITION OF THE PROGRAM OF LAPAROSANATIONS

V.A. Sypliviy, V.K. Habusev, E.A. Shapovalov

Is performed the analysis of efficiency of an objective evaluation of haviness of condition of the patients with generalized peritonitis by abdominal cavity index and Mangame index of peritonitis at definition of the program of laparosanations.

Key words: *generalized peritonitis, haviness of condition, abdominal cavity index, Mangame index of peritonitis.*

Поступила 14.06.06

ОЦІНКА ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПОВТОРНИХ ОПЕРАЦІЙ В СТЕГНОВО-ПІДКОЛІННО-ГОМІЛКОВОМУ СЕГМЕНТІ

В.І. Русин, В.В. Корсак, А.В. Русин

Ужгородський національний університет

Вивчено віддалені результати повторного хірургічного лікування у 72 хворих з приводу ранньої реоклюзії та у 102 хворих із пізньою реоклюзією. Прохідність стегново-підколінно-гомількового сегмента після повторної реконструкції у хворих із ранньою реоклюзією до кінця року становить 47,9 %, а кінцівку вдається зберегти у 60,4 % хворих. У хворих із пізньою реоклюзією проходність стегново-підколінно-гомількового сегмента знижується: до другого року спостережень становить 42,4 %, до третього – 32,4 %, до четвертого – 21,4 %, до п'ятого – 16,8 %. Відсоток збережених кінцівок до п'ятого року спостереження становить 47,9 %. Встановлено, що вторинна проходність утрічі нижча після стегново-підколінного шунтування вище та нижче колінного суглоба, удвічі нижча після стегново-підколінного алошунтування та після ендартеректомій, а стегново-гомількові шунти закриваються до четвертого року спостереження.

Ключові слова: облітеруючий атеросклероз, стегново-підколінно-гомільковий сегмент, реоклюзія, повторні операції.

Прохідність шунтів після операцій у хворих із ранніми та пізніми післяопераційними стенозами і тромбозами реконструйованої ділянки залежить від судинного регіону, причини тромбозу, етіологічного фактора, виду та об'єму первинного операційного втручання, а також від техніки виконання операції. Результати повторних реконструкційних операцій оцінюють за наступними критеріями: 1) рання та пізня проходність шунтів; 2) динаміка симптомів захворювання; 3) летальність [1, 2]. Прохідність шунтів у стегново-підколінній зоні у віддаленому періоді достовірно нижча, ніж після операцій в аортостегновому сегменті. Достовірна різниця прохідності в стегново-підколінно-тибіальному сегменті виявляється з другого року, в аортостегновому – із четвертого [3–6]. Хороші та задовільні віддалені результати у строк від 6 місяців до 4 років після повторних реконструкційних операцій відмічені у 64,3 % хворих [7]. За даними [8], повторні реконструкційні операції із приводу ранніх і пізніх тромбозів у стегново-гомільковому сегменті малоефективні. До третього року після повторного втручання хворі з II стадією за Фонтеном складають 19 %, до п'ятого року – тільки 9 %. У інших пацієнтів розвивається хронічна критична ішемія, при якій доводиться ампутувати кінцівку [8]. Об'ємний матеріал повторних операцій в аортостегновій та стегново-підколінній зоні надано в роботі [5]. Проаналізувавши результати операцій у 724 хворих (13,8 % від 5216 оперованих), через 5 років отримали проходність аортостегнових шунтів у 84,6 %, після дво-

поверхової реконструкції – у 55,5 %, після стегново-підколінного (гомількового) шунтування – у 28 % випадків.

Метою дослідження було вивчити віддалені результати повторних операційних втручань у хворих із ранньою та пізньою реоклюзією в стегново-підколінно-гомільковому сегменті.

Матеріал і методи. Вивчено віддалені результати повторного хірургічного лікування з приводу ранньої реоклюзії у 72 хворих (I група) протягом одного року та у 102 хворих (II група) із пізньою реоклюзією. Спостереження результатів ранньої реоклюзії було обмежено строком у один рік, оскільки 8 із 10 хворих, у яких виник ретромбоз протягом 5–12 місяців після операції, були повторно оперовані і потрапили у групи хворих із пізньою реоклюзією. У більш пізньому періоді спостереження ще 17 хворих були повторно оперовані і, таким чином, збільшили число хворих із пізньою реоклюзією. Результати реконструкційних операцій оцінювали за трибальною системою: хороші, задовільні та незадовільні. Відповідно до завдань нашого дослідження усі хворі були поділені на 5 підгруп залежно від рівня накладання дистального анастомозу та матеріалу, який використовували для пластики: 1-ша – стегново-підколінне шунтування вище колінного суглоба; 2-га – стегново-підколінне шунтування нижче колінного суглоба; 3-тя – стегново-гомількове шунтування; 4-та – стегново-підколінне алошунтування протезом Gore-Tex; 5-та – ендартеректомія (таблиця).

Результати та їх обговорення. Кумулятивний аналіз прохідності реконструйовано-

Розподіл досліджуваних хворих на підгрупи, абс. ч./%

Підгрупа	I група	II група
1-ша	23/31,9	28/27,4
2-га	11/15,3	16/15,7
3-тя	7/9,7	12/11,8
4-та	5/6,9	4/3,9
5-та	26/36,2	42/41,2
Усього	72/100	102/100

го сегмента артерій нижніх кінцівок у 72 хворих із ранніми тромбозами показав, що протягом року вона знизилася з 58,3 до 43,6 %. Після виписки зі стаціонара протягом 3–6 місяців ретромбоз виник тільки у одного хворого. Протягом III та IV кварталів кількість ретромбозів збільшувалась майже однаково, знижуючи відсоток прохідності шунтів (до 49,6 і 43,6 % відповідно).

Кумулятивний аналіз показника стабільності задовільних результатів (збереження кінцівки) в цій групі хворих показав, що він вищий на 17 % порівняно із показником прохідності артерій. Якщо прохідність стегново-підколінно-гомількового сегмента до кінця року зберігалась у 43,6 % хворих, то кінцівку вдалося зберегти у 60,4 % хворих. У 15 хворих ампутації виконані в один госпітальний період, а 13 наступних – протягом року. При порівнянні динаміки прохідності артерій та збереження кінцівок виявлено, що актуарні криві практично ідуть паралельно одна одній із різким зниженням показників у перші три місяці до 58,3 та 79,2 % відповідно та до стабілізації їх на рівні 43,6 і 60,4 % відповідно на кінець року (рис. 1).

Враховуючи той факт, що результати операційного лікування залежать від рівня накладання дистального анастомозу та матеріалу, який використовують для пластики,

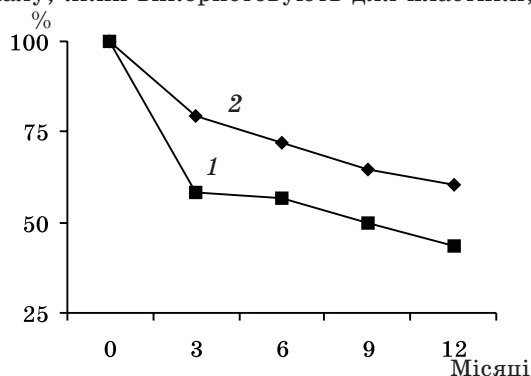


Рис. 1. Актуарні криві динаміки прохідності реконструйованого стегново-підколінно-гомількового сегмента (1) і задовільних результатів (збереження кінцівки, 2) у хворих із ранньою реоклюзією

аналізували віддалені результати у кожній підгрупі хворих окремо.

Реоклюзія в 1-й підгрупі настала у п'яти хворих протягом року, і, таким чином, прохідність шунтів знизилася з 74,0 до 51,5 %. У 2-й підгрупі хворих прохідність утримувалась на одному рівні протягом 6 місяців, а потім дві реоклюзії, що настали, зменшили відсоток прохідності майже у 1,5 раза (з 54,5 до 32,7 %). Велика кількість невдалих повторних операцій у 3-й підгрупі хворих зумовлена важкістю первинного ураження артерій гомілки і деякою мірою невіправданим розширенням показань до повторної реконструкції. Відносно низький показник ефективності повторної реконструкції (28,6 %) протягом року знизився ще вдвічі (до 14,3 %). Результат хірургічного лікування невеликої 4-ї підгрупи хворих свідчить, що при правильно вибраних показаннях до операції позитивна динаміка зберігається стабільно протягом року і становить 60 %.

Повторна операція у хворих після виконаних первинних ендартеректомій була успішною у половини хворих (53,8 %). У тих пацієнтів, у яких причиною ретромбозу були технічні помилки, після повторної реконструкції прохідність стабільно зберігалась до 6 місяців, а потім реоклюзії, які виникли, зменшили відсоток прохідності до 45,6 %.

При порівнянні показників виявляється, що протягом року залежно від рівня накладання дистального анастомозу прохідність зменшувалась приблизно на 20 % (відповідно 51,5 % у 1-й підгрупі; 32,7 % у 2-й та 14,3 % у 3-й підгрупі), при використанні алопротезів прохідність стабільно утримувалась на 60 %, а після нешунтуючих реоперацій – на 45,6 %. Отримані результати у невеликій групі хворих, у яких використані алопротези, не можуть свідчити, на наш погляд, про переваги використання алопротезів при повторній операції. При порівнянні результатів повторних реконструкційних операцій із первинними виявлено, що реоклюзія протягом першого року виникла тільки у 10 (25 %) хворих, які були виписані зі збереженою прохідністю артеріальних сегментів. Це свідчить про те, що достатньо низькі показники прохідності на кінець року зумовлені невдалими повторними операціями з приводу раннього ретромбозу, а це, у свою чергу, пов'язано із неправильним вибором хірургічної тактики при визначенні показань до первинної реконструкції, тобто недооцінки «шляхів відтоку». Це яскраво демонструють 30 невдалих операцій, при яких виявлені неадекватні шляхи відтоку.

Причинами тромбозу і реоклюзій у більш пізні строки є недооцінка проксимального і

периферичного русла, а також неправильно вибрана хірургічна тактика [9]. Автори [10, 11] рекомендують при виявленні розповсюдженого ураження підколінної артерії і початкових відділів артерій гомілки під час інтраопераційної ревізії не обмежуватися ревізією або шунтуванням у «зміненій» сегмент підколінної артерії, а проводити реконструкцію гомілкових артерій. Враховуючи відносно невисоку прохідність реконструйованого сегмента у хворих при ураженні гомілкових артерій, доцільно більш широко використовувати комбіновані операції прямої і непрямой ревааскуляризації. Виявлено, що прохідність стегново-підколінних шунтів достовірно вища, починаючи від третього року спостережень, у порівнянні зі стегново-гомілковими шунтами ($p < 0,05$). До третього року прохідність знижується до 20 %, а до п'ятого року майже всі шунти оклюзуються [11].

Одним із важливих факторів, які впливають на віддалену прохідність дистальних шунтів, є пластичний матеріал шунта. Для визначення цієї залежності було проведено дослідження віддаленої прохідності дистальних шунтів із різноманітних пластичних матеріалів (автовена, біопротез і комбінований шунт). Встановлено, що прохідність комбінованих шунтів достовірно нижча від прохідності автовенозних шунтів і біопротезів із другого року спостережень ($p < 0,05$), відповідно 20, 90 і 65 %. До третього року спостережень усі комбіновані шунти тромбуються [12].

Вивчали віддалені результати хірургічного лікування пізньої реоклюзії у 102 хворих різних підгруп в залежності від рівня накладання дистального анастомозу та матеріалу, який використовували для пластики. До другого року спостережень в 1-й підгрупі тромбуються майже 50 % стегново-підколінних шунтів, до четвертого року – 70 %, а до п'ятого року залишаються функціонуючими лише 21,7 % шунтів.

Аналізуючи результати хірургічного лікування дистального стегново-підколінного шунтування (2-га підгрупа), слід зазначити, що до першого року спостережень прохідність шунтів становила 56,2 %, до третього року – знизилася вдвічі (28,2 %), протягом четвертого року знову відмічено подвійне падіння показника (14,1 %), який утримувався і до п'ятого року спостережень.

3-тя підгрупа – одна із найскладніших і найменш перспективних груп хворих, у яких при первинній операції накладались дистальні анастомози з артеріями гомілки. При повторній реоклюзії за допомогою інструментальних методів дослідження лише в одній третині випадків виявляються ангіографічні дані, які можуть гарантувати успіх

операції, що і підтвердилось нашими показниками. До першого року спостережень ефективними залишилися 33,3 % шунтуючих операцій, до другого – 24,9 %, до третього – лише 12,5 %. Протягом четвертого року спостережень усі функціонуючі стегново-гомілкові шунти закрились. Отже, найменш ефективними при повторній реконструкції виявились операційні втручання у стегново-гомілковому сегменті, який найімовірніше вичерпав анатомічні умови та можливості виконання прямої реконструкції. У таких ситуаціях необхідно шукати шляхи покращення кровоплину за допомогою непрямих методів ревааскуляризації та медикаментної терапії.

У найменшій із досліджуваних нами 4-й підгрупі із чотирьох хворих у трьох було відновлено магістральний кровоплин. Протягом другого та четвертого років спостереження у двох пацієнтів виникла реоклюзія. Таким чином, у хворих із реоклюзією стегново-підколінних алошунтів у 25 % випадків до п'ятого року спостережень зберігається його функція, що є трішки вищим показником, ніж у 1-й підгрупі хворих (21,7 %).

У 5-й підгрупі у 20 хворих після повторної операції не було відновлено кровоплин. Це стосується хворих із атеросклеротичним ураженням підколінної артерії та її біфуркації. Протягом року прохідність стегново-підколінно-гомілкового сегмента становила 52,4 %. У подальшому відмічено майже 10%-ве щорічне падіння показника прохідності (відповідно 39,9; 29,9 і 22,4 %), а до кінця п'ятого року функціонуючими залишилися 16,0 % реконструйованих магістральних артерій.

Проведено порівняльний аналіз прохідності магістральних артерій після повторних і первинних реконструкцій у різних підгрупах хворих. Виявлено, що вторинна прохідність утричі нижча після стегново-підколінного шунтування вище та нижче колінного суглоба, удвічі нижча після стегново-підколінного алошунтування та після ендартеректомії, а стегново-гомілкові шунти закриваються до четвертого року спостереження.

У всій обстеженій групі хворих прохідність стегново-підколінно-гомілкового сегмента неухильно знижувалася і до другого року становила 42,4 %, до третього – 32,4 %, до четвертого – 21,4 %, а до п'ятого року спостережень – 16,8 %. Як видно з наведених даних, майже у 50 % пацієнтів реоклюзія після повторної операції виникає протягом першого року спостереження, а точніше, більшість із них виникає у ранньому післяопераційному періоді. У подальшому щорічно у чверті хворих діагностують реоклюзію, яка пов'язана із прогресуванням атеросклеротичних

змін у дистальних відділах артерій гомілки і зводить нанівець намагання виконати ще одну повторну операцію. У той же час аналіз стабільності задовільних результатів показав, що показник збереження кінцівок у таких хворих утричі вищий.

У 20 хворих ампутації виконані протягом першого року спостережень (як правило, в один госпітальний період), а 31 наступні – протягом 5 років. При порівнянні динаміки прохідності артерій та збереження кінцівок видно, що актуарні криві значно різняться, і до п'ятого року спостереження ця різниця збільшується майже у 3 рази (16,8 і 47,9 %), рис. 2.

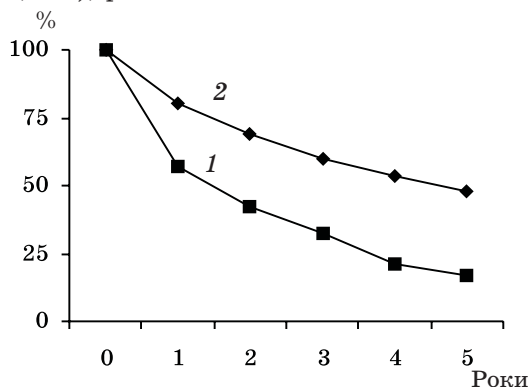


Рис. 2. Актуарні криві динаміки прохідності реконструйованого стегново-підколінно-гомількового сегмента (1) і задовільних результатів (збереження кінцівки, 2) у хворих із пізньою реоклюзією

Таким чином, до п'ятого року спостереження після повторних реконструкційних

операцій тільки 16,8 % хворих залишаються із прохідними артеріальними сегментами, а у більшості хворих зі збереженими кінцівками виявляють суб- та декомпенсовані ступені хронічної ішемії.

Висновки

1. Прохідність стегново-підколінно-гомількового сегмента після повторної реконструкції у хворих із ранньою реоклюзією до кінця року становить 47,9 %, а кінцівку вдається зберегти у 60,4 % хворих.

2. Протягом року залежно від рівня накладання дистального анастомозу у хворих із ранньою реоклюзією прохідність зменшується приблизно на 20 % (відповідно 51,5 % у 1-й підгрупі, 32,7 % у 2-й та 14,3 % у 3-й підгрупі), при використанні алопротезів прохідність стабільно утримується на 60 %, а після нешунтуючих реоперацій – 45,6 %.

3. У хворих із пізньою реоклюзією прохідність стегново-підколінно-гомількового сегмента знижується: до другого року становить 42,4 %, до третього – 32,4 %, до четвертого – 21,4 %, а до п'ятого року спостережень – 16,8 %. Відсоток збережених кінцівок до п'ятого року спостереження становить 47,9.

4. Вторинна прохідність утричі нижча після стегново-підколінного шунтування вище та нижче колінного суглоба, удвічі нижча після стегново-підколінного алошунтування та після ендартеректомії, а стегново-гомількові шунти закриваються до четвертого року спостереження.

Література

1. Ващенко М.А. Хирургия окклюзий брюшной аорты и магистральных артерий нижних конечностей. К., 1999. 292 с.
2. Клиническая ангиология: Руководство. Под ред. А.В. Покровского. В 2 т. М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2004; Т. 1: 341–345; Т. 2: 184–197, 213–229.
3. Вайсман О.С., Войцицький Ю.О. Повторні реконструктивні операції на аортостегново-підколінному сегменті. Матер. XXI з'їзду хірургів України. Т. 1. Запоріжжя, 2005: 399–401.
4. Грубник В.В., Трегубенко А.И., Крошка А.Г. Повторные реконструктивные операции на аорте и магистральных артериях нижних конечностей. Матер. XIX з'їзду хірургів України: Зб. наук. ст. Харків, 2000: 188–190.
5. Доминяк А.Б., Ящук Ю.И., Влайков Г.Г. Повторные реконструктивные операции в хирургии брюшной части аорты и магистральных артерий. Клін. хірургія 2004; 4–5: 83.
6. Доминяк А.Б., Ящук Ю.И., Влайков Г.Г. Послеоперационные осложнения в хирургии брюшной аорты и магистральных артериях нижних конечностей и методы их коррекции. Матер. XXI з'їзду хірургів України. Т. 1. Запоріжжя, 2005: 438–439.
7. Щербюк А.Н., Индербиев Т.С., Ульянов Д.А., Васильев С.В. Повторные реконструктивные операции на аорте и артериях нижних конечностей. Хирургия 2002; 9: 64–69.
8. Белов Ю.В., Степаненко А.Б. Хирургическая тактика лечения послеоперационных тромбозов реконструированных артерий. Хирургия 1998; 11: 4–8.
9. Абалмасов К.Г., Бузиашвили Ю.И., Морозов К.М., Папоян С.А. Результаты реконструктивных операций у больных с атеросклеротическим поражением артерий дистальнее паховой складки (анализ 7-летнего опыта). Анналы хирургии 2003; 2: 47–51.
10. Сафронков Н.А., Шкурпат В.Н., Бежнар Н.А. и др. Повторные реконструктивные операции на артериях бедренно-подколенно-берцового сегмента в клинической практике. Матер. XX з'їзду хірургів України. Т. 1. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002: 658–659.

11. Сафронков Н.А., Шкуронат В.Н., Бежнар Н.А. и др. Опыт лечения больных с окклюзионно-стенотическим поражением артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента за период с 1999 по 2004 год. Там же: 527–529.

12. Белов Ю.В., Степаненко А.Б., Генс А.П., Халилов И.Г. Оценка результатов хирургического лечения больных с множественным поражением артерий нижних конечностей. Хирургия 2001; 10: 33–36.

ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОВТОРНЫХ ОПЕРАЦИЙ В БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННО-ТИБИАЛЬНОМ СЕГМЕНТЕ

В.И. Русин, В.В. Корсак, А.В. Русин

Изучены отдаленные результаты повторного хирургического лечения 72 больных по поводу ранней реокклюзии и 102 больных с поздней реокклюзией. Проходимость бедренно-подколенно-тибиального сегмента после повторной реконструкции у больных с ранней реокклюзией составляет 47,9 % к концу года, а конечность удается сохранить у 60,4 % больных. У пациентов с поздней реокклюзией проходимость бедренно-подколенно-тибиального сегмента снижается: ко второму году наблюдения она составляет 42,4 %, к третьему – 32,4 %, к четвертому – 21,4 %, а к пятому году – 16,8 %. Процент сохраненных конечностей к пятому году наблюдения составляет 47,9 %. При сравнении первичной и вторичной проходимости установлено, что вторичная проходимость в три раза ниже после бедренно-подколенного шунтирования выше и ниже щели коленного сустава, в два раза ниже после бедренно-подколенного аллошунтирования и после эндартеректомий, а бедренно-тибиальные шунты закрываются к четвертому году наблюдения.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, бедренно-подколенно-тибиальный сегмент, реокклюзия, повторные операции.

EVALUATION OF RESULTS OF REMOTE OPERATIONS IN FEMORO-POPLITEAL-TIBIAL SEGMENT

V.I. Rusin, V.V. Korsak, A.V. Rusin

The remote results of repeated surgical treatment of 72 cases with early reocclusion (I group) and 102 cases with late reocclusion (II group) are discussed in this issue. The passage of femoro-popliteal-tibial segment after repeated reconstruction in cases with early reocclusion is 47.9 % till the end of the year, limb salvage rate is 60.4 % of patients. In cases with late reocclusion femoro-popliteal-tibial segment passage reduces and it is 42.4 % during the 2nd year, 32.4 % during the 3rd, 21.4 % during the 4th, and 16.8 % during the 5th year of inspection. Limb salvage rate is 47.9 % till the end of the 5th year. When comparing primary and secondary artery passage it was revealed, that secondary passage is three times less after above and below knee femoro-popliteal grafting, two times less after femoro-popliteal allografting and endarterectomies, and femoro-tibial grafts occlude before the end of the 4th year of inspection.

Key words: obliterating atherosclerosis, femoro-popliteal-tibial segment, reocclusion, repeated operations.

Поступила 13.06.06

РОЛЬ БРОНХОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

В.В. Бойко, А.В. Токарев

Харьковский государственный медицинский университет

При бронхоскопическом обследовании 59 больных с клиническими проявлениями легочных кровотечений были определены локализация источника и причины кровотечения, применен метод временной обтурации кровотока бронха, что позволило полностью блокировать кровотечение на довольно длительный срок (от 1 до 4 суток) и избежать срочного оперативного вмешательства.

Ключевые слова: бронхоскопия, легочные кровотечения, обтурация бронхов.

При всей информативности рентгенологических методов, используемых при легочных кровотечениях (ЛК), не всегда удается достоверно диагностировать источник кровотечения, а иногда и характер заболевания. С развитием бронхологии, как отрасли пульмонологии, появилась реальная возможность детального осмотра трахеобронхиального дерева при ЛК.

Внедрение в практику фибробронхоскопии позволило более детально установить причину кровотечений. Так, по данным [1], источник кровотечения установлен в 89 % случаев, что позволило провести тщательную аспирацию сгустков крови и восстановить проходимость трахеобронхиального дерева. Применение бронхоскопии часто обусловлено безуспешностью проводимого противовоспалительного лечения больных с ЛК [2]. При ложном кровохарканье и его симуляции бронхоскопия становится единственным информативным методом диагностики [3]. Бронхоскопия при ЛК является не только диагностическим методом, но и эффективной лечебной процедурой, позволяющей временно приостановить кровотечение, отсрочить экстренную операцию для подготовки больного к хирургическому вмешательству и тем самым уменьшить процент послеоперационных осложнений и летальности [4].

Авторы [5] выявили, что у оперируемых на легких уже во время операции развиваются различные изменения в трахеобронхиальном дереве, которые имеют определяющее значение в патогенезе послеоперационных нарушений функции внешнего дыхания. Бронхоскопический мониторинг является наиболее эффективным методом диагностики и своевременной коррекции этих нарушений во время операции на легком [5].

Целью настоящей работы было изучение эффективности временного гемостаза путем обтурации кровотока бронха при про-

ведении бронхоскопического исследования у больных с ЛК.

Материал и методы. Под наблюдением находился 141 больной (99 мужчин и 42 женщины) в возрасте от 20 лет до 71 года, поступившие в клинику Института общей и неотложной хирургии АМН Украины по поводу ЛК при различных заболеваниях легких. Комплексное обследование включало обзорную рентгенографию и рентгенографию органов грудной клетки (в двух проекциях), томографию патологически измененных отделов легкого, микроскопическое исследование мокроты (на флору и чувствительность к антибиотикам, наличие атипичных клеток и бактерий Коха), исследование функции внешнего дыхания, общеклинические и биохимические анализы крови и мочи, бронхоскопию.

Бронхоскопическое исследование проведено 59 (41,8 %) пациентам, при этом 40 (28,4 %) больным на высоте ЛК.

Исследование проведено под местной анестезией, в соответствии с общепринятой методикой с помощью фибробронхоскопа фирмы «Pentax» (Япония). Противопоказаний к проведению бронхоскопии у контингента больных, который подлежал анализу, нами не выявлено.

Результаты. При проведении бронхоскопического исследования доминирующими считали: 1) определение источника кровотечения и его характеристик; 2) оценку локальных факторов гемостаза, которые влияют на вероятность рецидива кровотечения; 3) определение меры риска рецидива кровотечения и дальнейшей хирургической тактики; 4) проведение туалета дыхательных путей в виде аспирации кровянистых масс с целью предупреждения асфиксии; 5) выполнение локальных кровоостанавливающих мероприятий; 6) многократную фибробронхоскопию с целью оценки динамических изменений в трахеобронхиальном дереве.

Бронхоскопические признаки ЛК разделены нами на прямые и косвенные.

Прямые признаки: 1) истечение крови из устья долевого или сегментарного бронха, продолжающееся после освобождения бронхиального дерева от скопившейся крови (5,6 %); 2) сгустки крови в устьях одного или нескольких сегментарных бронхов одной доли при свободных бронхах остальных отделов легкого (8,4 %); 3) обнаружение кровотокащего дефекта бронха (2,8 %), эрозии слизистой оболочки (2,8 %) и кровоточащих грануляций (1,4 %).

Косвенные признаки: 1) гиперемия слизистой оболочки долевого бронха, ее отечность (20,8 %); 2) истечение гнойной или гнойно-кровянистой мокроты из устья сегментарного (долевого) бронха (6,9 %); 3) эрозия, изъязвления слизистой оболочки бронха (15,2 %); 4) наличие самой опухоли, разрастание тканей, инфильтратов, сужение просвета бронхов (12,5 %).

В случаях с обильными продолжающимися ЛК был максимально использован весь арсенал консервативных мероприятий с целью временной остановки или хотя бы уменьшения интенсивности кровопотери. Управляемая гипотония обеспечивает именно такую временную остановку кровотечения, что позволяет на фоне восполнения гемостаза провести необходимое минимальное обследование больного. При получении данных о поступлении крови из определенного бронха или группы бронхов с помощью бронхоскопии имеется возможность выполнить эндобронхиальную окклюзию, благодаря которой полностью прекращается поступление крови в соседние бронхи и бронхи противоположного легкого.

Учет противопоказаний при решении вопроса о необходимости бронхоскопии позволяет избежать тяжелых, порой смертельных осложнений, вызывающих негативное отношение к данному методу.

Как правило, пациенты с признаками продолжающегося ЛК поступали в отделение интенсивной терапии, где сразу же начиналось проведение комплекса консервативных мероприятий, основным компонентом которого являлась искусственная управляемая гипотония по принятой в клинике методике. Как диагностические, так и лечебные бронхоскопии на высоте ЛК выполнялись под общей анестезией, которая осуществлялась путем внутри-

венного введения препаратов барбитуровой кислоты, в частности тиопентала натрия. На протяжении всего исследования проводился контроль АД с поддержанием его на том уровне, который был достигнут искусственной гипотонией. В случае повышения АД на 10 – 20 мм рт. ст. сразу же внутривенно вводился ганглиоблокатор (пентамин) по 0,3 мл с минутным измерением АД. Особенно важно поддержание стабильного уровня АД в момент окончания наркоза и самой бронхоскопии.

Для проведения бронхоскопии у больных с продолжающимся ЛК нами использовался жесткий бронхоскоп Фриделя с тубусами различного диаметра, чаще от 9 до 12 мм. Этот тип бронхоскопа обеспечивает как возможность диагностики, так и выполнение эндоскопических операций. При этом бронхоскопия становится еще более полноценной, если используется фибробронхоскоп. Последний вводится через жесткий тубус бронхоскопа, и производится осмотр преимущественно дистальных отделов мелких бронхов, что обеспечивает также возможность взятия кусочков ткани из периферии бронхиального дерева для биопсии. В результате применения данной методики в 7 (4,9 %) случаях гистологическое заключение расходилось с поставленным ранее предварительным диагнозом и позволило вовремя изменить дальнейшую тактику лечения.

У 42 больных (29,8 %) с ЛК, которое продолжалось на момент осмотра, с помощью бронхоскопии удалось достичь временного гемостаза путем обтурации кровотокащего бронха поролюновым обтуратором. Этот метод надежно обеспечил полное прекращение поступления крови в бронхиальное дерево, создал возможность в спокойной обстановке оценить ситуацию, очистить соседние бронхи от крови и мокроты, и, что особенно ценно, эндоскопическая окклюзия (пломбировка) бронха позволила полностью блокировать кровотечение на довольно длительный срок – от 1 до 4 суток.

Таким образом, предложенный метод обтурации кровотокащего бронха при проведении бронхоскопического исследования у больных с легочными кровотечениями позволил добиться временного гемостаза у 42 больных на срок от 1 до 4 суток и избежать срочного оперативного вмешательства, выполнить полноценное обследование больных для подготовки к операции.

Литература

1. Каримов Ш.И., Кротов Н.Ф., Боровской С.П., Шаумаров З.Ф. Пути снижения летальности при легочных кровотечениях. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2000; 3: 53–57.
2. Ярема И.В., Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г. и др. Бронхоскопия в комплексном обследовании и лечении больных с абсцессами легких. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2000; 1: 81–84.

3. Болезни органов дыхания. Под ред. Н.В. Путова. М., 1989. 611 с.
4. *Киргинцев А.Г.* Кровохарканье и легочное кровотечение. Рос. мед. журн. 2000; 6: 11–15.
5. *Бисенков Л.Н., Шанин Ю.Н., Замятин М.Н., Старков И.И.* Бронхоскопический мониторинг при операциях на легких. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2000; 2: 43–48.

РОЛЬ БРОНХОСКОПІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ І ЛІКУВАННІ ЛЕГЕНЕВИХ КРОВОТЕЧ
В.В. Бойко, А.В. Токарев

При бронхоскопічному обстеженні 59 хворих із клінічними проявами легеневиx кровотеч були визначені локалізація джерела і причини кровотеч, застосований метод тимчасової obturaції бронха, який кровоточить, що дозволило повністю блокувати кровотечу на досить тривалий термін (від 1 до 4 діб) й уникнути термінового оперативного втручання.

Ключові слова: *бронхоскопія, легеневі кровотечі, obturaція бронхів.*

ROLE OF BRONCHOSCOPIC EXAMINATION IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HEMORRHAGES

V.V. Boyko, A.V. Tokarev

On bronchoscopic examination of 59 patients with clinical manifestations of pulmonary hemorrhages (PH) localization of the source and causes of PH were revealed and the method of temporary obturation of the bleeding bronchus was applied, thereby making it possible to completely arrest the haemorrhage for a rather long period (from 1 to 4 days) and avoid an urgent surgical intervention.

Key words: *bronchoscopy, pulmonary hemorrhages, obturation of bronchus.*

Поступила 11.05.06

УРОЛОГІЯ

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОВЕДЕННЯ ПОСТІЙНОГО
АМБУЛАТОРНОГО ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ
У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ*В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва**Харківський державний медичний університет**Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала*

Вивчали ефективність проведення постійного амбулаторного перитонеального діалізу у хворих на діабетичну нефропатію у порівнянні з іншими нозологічними формами ураження нирок. Встановлено більш швидке зниження клубочкової фільтрації у хворих на цукровий діабет, за іншими показниками статистично достовірні особливості не виявлені.

Ключові слова: перитонеальний діаліз, діабетична нефропатія, швидкість клубочкової фільтрації, тест перитонеальної рівноваги.

Діабетична нефропатія (ДН) є однією з центральних проблем сучасної нефрології і діабетології, оскільки, по-перше, її розвиток різко знижує загальну виживаність хворих на цукровий діабет (ЦД); по-друге, у теперішній час вона є однією з найбільш частих причин розвитку термінальної хронічної ниркової недостатності (ТХНН) [1]. Частка ДН у загальній структурі ниркової патології залежить від регіональних епідеміологічних особливостей хвороби. У розвинених країнах від 20 до 50 % від загальної кількості тих, що поступають для лікування методами замісної ниркової терапії діалізом або трансплантацією нирки, є хворі на ЦД. Кількість таких хворих має стійку тенденцію до зростання у зв'язку зі збільшенням частоти самого ЦД на тлі загального постаріння популяції і зниження смертності від серцево-судинних захворювань. Необхідність застосування методів замісної ниркової терапії, що дорого коштують, для лікування часто вже глибоко інвалідизованих хворих, котрі перебувають у термінальній стадії ДН, в умовах жорсткого дефіциту коштів в охороні здоров'я робить зрозумілим не лише медичне, але й соціально-економічне значення цієї проблеми. Навіть можливість застосування замісної ниркової терапії у хворого на ЦД повністю не знімає гостроту проблеми, оскільки виживаність цієї категорії хворих на діалізі і при трансплантації нирки залишається низькою у першу чергу внаслідок

серцево-судинних ускладнень, при малозадовільній якості життя внаслідок великого відсотка серйозно інвалідизованих хворих. Тому питання терапії, направленої на попередження розвитку ХНН у хворих на ДН та пов'язаної зі збільшенням її ефективності, інтенсивно вирішуються нефрологами усього світу [2, 3].

Перитонеальний діаліз належить до інтракорпоральних методів замісної ниркової терапії, при якому в якості своєрідної діалізної мембрани використовується очеревина. Можливо, тому у хворих, що отримують перитонеальний діаліз, більш тривало зберігається залишкова функція нирок, ніж у пацієнтів, які отримують традиційні методи замісної ниркової терапії. При перитонеальному діалізі створюється постійна рівномірна і регулярна ультрафільтрація, що забезпечує близьку до фізіологічної екскрецію іонів водню, калію, магнію та певної частини уремічних токсинів [4]. Крім того, при перитонеальному діалізі рідше розвиваються гемодинамічні розлади, що поліпшує якість життя пацієнтів.

Останнім часом відмічається різке зростання популярності перитонеального діалізу в корекції ТХНН, особливо серед хворих, які страждають на ЦД. ЦД приводить до важких супутніх ускладнень – ДН, частота якої збільшується відповідно до давнини захворювання. Впровадження методу постійного амбулаторного перитонеального діалізу

(ПАПД) дозволило надавати замісну ниркову терапію даній категорії пацієнтів. Адекватна серцево-судинна толерантність, відносно постійний рівень глікемії і менша схильність до гіпоглікемії, відсутність необхідності створення судинного доступу, особливо при наявності розповсюдженої ДН, більш тривале збереження функції нирок, можливість домашнього проведення роблять ПАПД переважним методом замісної ниркової терапії у хворих на ЦД.

Матеріал і методи. Під спостереженням знаходилися 29 пацієнтів у віці від 21 до 64 років. Порівнювали особливості перитонеального транспорту, функції нирок, зміни азотистого метаболізму у хворих з ДН, що знаходилися на ПАПД (1-ша група, $n=7$), і без ЦД (2-га група, $n=22$). Період спостереження склав 72 тижні.

Терміни перебування в стаціонарі пацієнтів з ДН були більш тривалими, що пов'язано з важкістю початкового стану (декомпенсація ЦД і ацидоз у двох хворих і гіпергідратація і артеріальна гіпертонія у всіх), а також необхідністю компенсації вуглеводного обміну. Підбір інсуліну контролювався рівнем глікемії, доза інсуліну була збільшена у одного хворого на початку ПАПД, у двох хворих не змінювалась, а у чотирьох, що були під спостереженням 60 тижнів, була знижена через 14 тижнів на 4–8 ОД на добу відповідно до рівня глікемії.

Дослідження основних біохімічних параметрів крові проводили з використанням комплексу стандартних методик. Для визначення оцінки попередньої адекватності перитонеального діалізу як методу постійної замісної ниркової терапії використовували тест перитонеальної рівноваги (РЕТ) за методикою Z.J. Twardowski, що основана на підрахунку Kt/V [5, 6]. Для визначення кліренсу сечовини та креатиніну при перитонеальному діалізі досліджували концентрацію сечовини і креатиніну крові (P) та діалізату (D) і визначали залишкову функцію нирок за пробою Реберга. При оцінці ефективності перитонеального діалізу враховували рівень залишкової функції нирок: кожний 1 мл/хв залишкової функції нирок дає на тиждень кліренс сечовини 10 л, креатиніну – 5–6 л [7]. Крім того, досліджували D/P – відношення вмісту в діалізі розчину креатиніну після 4-годинної експозиції в черевній порожнині 2,0 л діалізного розчину з рівнем концентрації глюкози 2,27 %. Швидкість клубочкової фільтрації визначали за стандартними методиками. Під час динамічного спостереження досліджували початкові показники рівня сечовини, креатиніну, гемоглобіну, Kt/V , концентрації альбумінів, а та-

кож показники кліренсу креатиніну, концентрації калію сироватки крові. Показники діурезу і екскреції речовин розраховували на 100 г маси тіла за допомогою загальноприйнятих формул. Постійно контролювали рівень артеріальної гіпертензії. Статистичний аналіз проводили з використанням методу варіаційної статистики за критерієм Стьюдента [8].

Результати. Через 6–7 тижнів істотних статистичних розходжень у швидкості клубочкової фільтрації, характері перитонеального транспорту сечовини не виявлено, при тому що середня маса тіла хворих з ДН була вища, ніж у пацієнтів 2-ї групи. До (70,0±1,9) тижнів лікування відмінності були відсутні завдяки збільшенню маси тіла пацієнтів 2-ї групи. Поряд з цим у пацієнтів з ДН мала тенденцію до зниження залишкова функція нирок ($p<0,05$), а в 2-й групі швидкість клубочкової фільтрації не змінювалась через 72 тижні ПАПД ($p<0,1$). Перитонеальний транспорт сечовини (D/P) не різнився в групах у період спостереження через 6–7 тижнів від початку ПАПД і залишався таким самим у термін до 72 тижнів [(1,68±0,15) мл/хв, $p>0,1$].

Спочатку при ДН відмічався більш високий рівень транспорту натрію, але через 72 тижні він уповільнювався з (0,94±0,07) до (0,91±0,098) мл/хв, $p<0,05$. Нирковий кліренс натрію знизився з (0,299±0,09) до (0,15±0,09) мл/хв, $p<0,05$, причому в 2-й групі він зберігався на попередньому рівні.

Контроль артеріального тиску (АТ) проводився в обох групах протягом усього періоду спостереження. В 2-й групі систолічний, діастолічний та середній АТ знизився ($p=0,002$; 0,007 і 0,004 відповідно). В 1-й групі систолічний та середній АТ не змінилися, відмічено тенденцію до підвищення діастолічного АТ – з (0,98,5±8,35) до (110,2±9,87) мм рт. ст., $p=0,14$, у зв'язку з чим хворим додатково призначали гіпотензивні препарати.

Зниження швидкості клубочкової фільтрації, пов'язане із зменшенням ниркового кліренсу сечовини і елімінації води, вимагало збільшення частоти обмінів для забезпечення адекватності лікування і частішого використання високоосмолярних розчинів для збільшення обсягу ультрафільтрації, у зв'язку з чим обсяг діалізного розчину, що вводився, і добової ультрафільтрації через 72 тижні був істотно вищий у хворих з ДН ($p<0,05$ і $p<0,001$ відповідно).

Характер перитонеального транспорту глюкози у хворих з ДН не змінювався протягом 72 тижнів від початку ПАПД у порівнянні з хворими 2-ї групи ($p<0,1$).

Додатково досліджувався білковий баланс. У пацієнтів 1-ї групи альбумін плазми знаходився в межах ($45,0 \pm 1,57$) г/л, не змінювалася швидкість катаболізму білка.

В ході ПАПД мала місце позитивна динаміка в загальносоматичному статусі пацієнтів обох груп.

Обговорення результатів. Результати проведених досліджень підтверджують, що ПАПД є ефективним методом замісної ниркової терапії у хворих з хронічними захворюваннями нирок у стадії ТХНН, а також у хворих з ДН. Ефективність ПАПД, за нашими результатами, у хворих з ДН була порівнянна з такою інших авторів [9–12]. У цілому хворі з ДН (1-ша група) відрізнялися від хворих з іншими нозологічними формами більш високими рівнями АТ, наявністю супутньої патології, що впливало на збільшення середнього ліжкодня перших.

Рівень альбумінурії, яка є одним з головних маркерів біоенергетичної недостатності, суттєво не різнився в групах. Досліджені фактори, що впливають на якість життя пацієнтів, зокрема з ДН, такі як рівень гемоглобіну, кліренс креатиніну та сечовини, на фоні проведення ПАПД не різнилися в 1-й та 2-й групах. Тенденція до зменшення маси тіла у хворих з ДН не корелювала з тенденцією до зниження загального білка сироватки крові, зміни швидкості катаболізму білка.

Література

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг, 2000. 240 с.
2. Пуріг Л.А., Іванов Д.Д., Таран О.І. та ін. Хронічна ниркова недостатність. К.: Аврора-плюс, 2004. 96 с.
3. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. Нефрология 2002; 4: 11–17.
4. Churchill D.N., Thorpe K.E., Nolph K.D. et al. Increased peritoneal transport is associated with decreased patients and technique survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. J. Amer. Soc. Nephrol. 1998; 9: 1285–92.
5. Twardowski Z.J., Nolph K.D., Khanna R. et al. Peritoneal equilibration test. Peritoneal Dialysis Bulletin Inc. 1987; 138–147.
6. Davies S.J., Bryan J., Phillips L., Russell G.I. The predictive value of Kt/V and peritoneal solute transport in CAPD patients is dependent on the type of comorbidity present. Perit. Dial. Int. 1996; 16 (Suppl 1): 158–162.
7. Fried L., Bernardini J., Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. Amer. J. Kidney Dis. 2001; 37: 337–342.
8. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978: 295.
9. Blake P.G., Flowerdew G., Blake R.M., Oreopoulos D.G. Serum albumin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: Predictors and correlations with clinical outcomes. J. Amer. Soc. Nephrol. 1993; 3: 1501–07.
10. Beddhu S., Bruns F.J., Saul M. et al. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and cost in dialysis patients. Amer. J. Med. 2000; 108: 609–613.
11. Fried L., Bernardini J., Piraino B. Neither size nor weight predicts survival in peritoneal dialysis patients. Perit. Dial. Int. 1996; 16: 357–361.
12. Davies S.J., Phillips L., Griffiths A.M., Russel L.H. et al. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? Kidney Int. 1998; 54: 2207–17.

Стан хворих значно покращувався клінічно та суб'єктивно.

Отже, статистично достовірних особливостей в перитонеальному транспорті низькомолекулярних речовин (сечовини, креатиніну, глюкози) і електролітів (калію, натрію) у хворих з ДН не виявлено у порівнянні з хворими з іншою нозологією ТХНН.

Клінічно і статистично значущим виявилося у хворих з ДН більш швидке у порівнянні з іншими хворими зниження швидкості клубочкової фільтрації, що необхідно враховувати під час відбору пацієнтів для ПАПД.

Висновки

Постійний амбулаторний перитонеальний діаліз є ефективним методом замісної ниркової терапії для різних пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, у тому числі з діабетичною нефропатією. Високі транспортні властивості очеревини (за D/P креатиніну) через 2,5 роки від початку процедури відповідають гіршому прогнозу постійного амбулаторного перитонеального діалізу у хворих з діабетичною нефропатією у порівнянні з іншою групою. Зниження швидкості клубочкової фільтрації у хворих з діабетичною нефропатією у порівнянні з іншими пацієнтами потребує більш ретельного підбору діалітичної дози і відбору хворих з листа очікування на замісну ниркову терапію.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ПОСТОЯННОГО АМБУЛАТОРНОГО ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ***В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева***

Изучали эффективность проведения постоянного амбулаторного перитонеального диализа у больных диабетической нефропатией по сравнению с другими нозологическими формами поражения почек. Установлено более быстрое снижение скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом, по остальным показателям статистически достоверных особенностей не выявлено.

Ключевые слова: *перитонеальный диализ, диабетическая нефропатия, скорость клубочковой фильтрации, тест перитонеального равновесия.*

EFFICACY OF PERMANENT DISPENSARY PERITONEAL DIALYSIS IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY***V.N. Lesovoy, N.M. Andonjeva***

The efficacy of permanent dispensary peritoneal dialysis (PDPD) in patients with diabetic nephropathy in comparison with other nosological forms of kidney impairment were studied. We found a quicker decrease of speed of glomerular filtration in patients with diabetes mellitus and didn't find any statistically significant peculiarities of other indexes.

Key words: *peritoneal dialyses, diabetic nephropathy, speed of glomerular filtration, test of peritoneal balance.*

Поступила 06.06.06

ВЫСОКОДОЗОВАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ

В.Н. Лесовой, Г.Г. Хареба

Харьковский государственный медицинский университет

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

Восемнадцать пациентам, страдающим метастатическим почечно-клеточным раком в стадии T₃₋₄N₀₋₁M₁, применяли высокодозовую иммунотерапию рекомбинантным интерфероном-2α и оценивали токсичность и эффективность проводимого лечения. Установили, что переносимость высокодозовой иммунотерапии с помощью ИФ-α является удовлетворительной с достаточно низкой частотой выраженных токсических проявлений. Частота клинически значимой ответной реакции на лечение составила 22,2 %.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, иммунотерапия, интерферон-2α.

Почечно-клеточный рак (ПКР) является одним из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. В США ежегодно выявляется около 30 тыс. новых случаев ПКР, который уносит жизни приблизительно 12 тыс. пациентов [1]. В Украине распространенность ПКР составляет 9,4 на 100 тыс. населения [2]. ПКР относится к агрессивным, непредсказуемым в своем течении злокачественным опухолям и обладает высоким метастатическим потенциалом. Приблизительно одна треть впервые выявленных пациентов с ПКР имеют метастазы. Наиболее частые зоны метастазирования – легкие, кости, надпочечники, печень и головной мозг [3].

Первое упоминание о лечении рака почки датируется 1600 г. до н. э. Первым, кто выявил важную роль иммунной системы в лечении рака, был William B. Coley. Это было в начале XX в. Coley попытался использовать иммунную систему организма для борьбы со злокачественными опухолями. Преднамеренно инфицируя микроорганизмами пациентов со злокачественными новообразованиями, он фактически изобрел вакцину из убитых бактерий, целью применения которой была гибель клеток опухоли. При этом у нескольких пациентов был достигнут полный регресс опухоли [4, 5].

В настоящее время ведущую роль в лечении распространенных форм рака почки играет иммунотерапия и стандартом лечения диссеминированного ПКР остается неспецифическая иммунотерапия с использованием цитокинов (интерфероны, интерлейкины). Интерфероны как группа сложных белков, обладающих противовирусным, противомикробным, антипролиферативным и иммуномодулирующим свойствами, впервые были описаны А. Isaacs и J. Lindenmann в

50-е гг. XX ст. [6]. Несмотря на многочисленность и неоднородность семейства естественных интерферонов, основное внимание исследователей-онкологов было сосредоточено на интерфероны (ИФ)-α благодаря их уникальным биологическим свойствам. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* было показано, что этот вид интерферона обладает прямым антипролиферативным действием на опухолевые клетки, подавляет экспрессию онкогенов и выработку опухолевых факторов роста, стимулирует клеточную дифференцировку, повышает активность естественных клеток-киллеров, макрофагов, Т-лимфоцитов, регулирует процесс восстановления структурных дефектов ДНК, а также участвует в подавлении ангиоогенеза [7]. Тем не менее эффективность иммунотерапии невысока, а частота объективных ответов при назначении цитокинов в среднем составляет около 15 %. Продолжительность периода ремиссии обычно составляет несколько месяцев [8–10].

До сих пор не выработано единого мнения в отношении оптимальных дозовых режимов и длительности применения ИФ-α [11], а также выбора оптимальной иммунотерапевтической комбинации цитокинов [12]. При этом, несмотря на довольно хорошую переносимость ИФ-α, препарат может обладать достаточной токсичностью.

Целью данного исследования было оценить токсичность, переносимость, а также характер ответа прогрессирующего ПКР на проводимое лечение с помощью высокодозовой иммунотерапии ИФ-2α.

Материал и методы. В исследование включено 18 пациентов в возрасте от 31 до 72 лет, страдающих метастатическим ПКР, которые проходили лечение в областном клиническом центре урологии и нефрологии г. Харькова.

Среди пациентов было 14 (77,7 %) мужчин и 4 (22,2 %) женщины. Все пациенты ранее не подвергались нефрэктомии. Диагноз ПКР был подтвержден морфологически на основании выполненных биопсий опухолей почек под контролем УЗИ. Диагностическая программа также включала УЗИ, компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, органов грудной клетки, органов таза, остеосцинтиграфию, а также лабораторные исследования. КТ выполнялась с болюсным контрастированием на томографе «Markoni» (США), модель SeleCT/SP (параметр сканирования: 5-миллиметровый срез смежной ткани).

У пациентов с метастатическим ПКР в стадии $T_{3-4}N_{0-1}M_1$ имелись метастазы в легкие и плевру. У этих пациентов также были диагностированы метастазы в головной мозг (1 больной), печень (2 больных), кости таза (2 больных), позвоночник (1 больной), забрюшинные лимфоузлы (5 больных).

Объективный ответ на лечение при первичной опухоли стабильного размера ($\pm 20\%$) проводился на основании оценки метастатических очагов:

- полная ответная реакция – исчезновение метастазов;
- стабилизация – отсутствие новых метастазов и/или изменение их суммарных размеров в пределах $\pm 20\%$;
- прогрессирование – появление новых метастазов и/или увеличение их суммарных размеров более 20% .

Пациентам назначали иммунотерапию рекомбинантным ИФ-2 α (Роферон-А) путем подкожных инъекций 3 раза в неделю с постепенным повышением дозы. На первой неделе ИФ- α вводили в дозировке 3 МЕ \times 3 раза, в последующие недели при условии удовлетворительной переносимости по 9 и 18 МЕ трижды в неделю. Дозу ИФ- α повышали только при отсутствии выраженной токсичности. За 1 час до введения препарата в качестве премедикации применялись парацетамол и/или нестероидный противовоспалительный препарат. В процессе лечения с целью оценки течения заболевания КТ выполняли каждые 2 месяца. Клинические и биохимические лабораторные исследования проводили ежедневно.

Результаты. При оценке переносимости применения высоких доз ИФ- α было выявлено, что наиболее частым побочным эффектом был гриппоподобный синдром: лихорадка, озноб, астения, мышечная и головная боль, потливость. Данные проявления были наиболее выраженными в первую неделю лечения на начальных (3 МЕ \times 3 раза в неделю) дозировках. У большинства пациентов

к третьей инъекции ИФ- α выраженность гриппоподобного синдрома значительно уменьшалась и в последующем, несмотря на значительное повышение дозы, практически не нарастала и была вполне приемлемой для пациентов. Среди всех пациентов по причине выраженности данного проявления токсичности максимальной дозировки ИФ- α в 18 МЕ \times 3 раза в неделю не смогли достичь 4 (22,2 %) больных. В последующем эти пациенты получали ИФ- α в дозировке 6 МЕ \times 3 раза в неделю. У 8 (44,4 %) пациентов проявления гриппоподобного синдрома были минимальными – лихорадка либо отсутствовала, либо была на уровне субфебрильных цифр начиная с первых инъекций ИФ- α .

Пик температурной реакции наступал через 6 часов после инъекции ИФ- α , что, вероятно, можно связать с окончанием действия парацетамола, который использовали в качестве премедикации, учитывая его фармакокинетику (действие парацетамола начинается через 30–60 мин и продолжается около 5 ч).

Прекращение введения ИФ- α в связи с развитием острой экземы потребовалось одному (5,6 %) пациенту. Выраженная болезненность в местах инъекций имела место у одного (5,6 %) пациента, что также потребовало прекращения лечения. Тошнота, анорексия были у трех (16,7 %) пациентов, что потребовало коррекции дозы. Выраженной гематологической токсичности при применении высоких доз ИФ- α не наблюдалось. Медленное умеренное снижение уровня гемоглобина на протяжении лечения скорее следует связывать с течением метастатического ПКР. Всего же модификация дозировки либо прекращение лечения в связи с выраженными токсическими проявлениями потребовалось у 9 (50 %) пациентов.

Продолжительность лечения пациентов составила от 1 до 9 мес. Полная ответная реакция метастатических очагов (спонтанная регрессия мелких метастазов в легкие) отмечена у двух (11,1 %) больных, ее продолжительность составила 2 и 3 мес соответственно. После этого появились новые множественные метастазы в различные органы. Стабилизация процесса (отсутствие новых метастазов) на протяжении не менее двух месяцев наблюдалась еще у 6 (33,3 %) больных. Наибольший период стабилизации наблюдался в течение 7 и 8 мес у двух больных. У этих пациентов период стабилизации наступил через 3 мес применения ИФ- α после первоначального периода прогрессирования (в течение первых двух месяцев лечения).

Таким образом, частота явной клинически значимой ответной реакции составила 22,2 % (пациенты с полной ответной реак-

цией и длительным периодом стабилизации). При этом сложно судить о возможной связи выраженности реакции иммунной системы в виде лихорадки на введение ИФ-2α с эффективностью лечения.

Выводы

Эффективность иммунотерапии ИФ-2α до сих пор остается довольно низкой. Частота клинически значимой ответной реакции в нашем исследовании составила 22,2 %.

Переносимость высокодозовой иммунотерапии с помощью ИФ-2α является удовлетворительной с достаточно низкой частотой выраженных токсических проявлений. Наиболее частым проявлением токсичности является гриппоподобный синдром, выра-

женность которого значительно варьирует у разных пациентов.

Продолжительность применения ИФ-2α при почечно-клеточном раке должна быть не менее 3 мес. Прогрессирование заболевания в данном периоде не является поводом для отмены препарата, поскольку в последующем, при продолжении терапии, возможно наступление периода стабилизации.

На данный момент целесообразны исследования по поиску оптимальных режимов иммунотерапии почечно-клеточного рака с учетом эффективности, токсичности и экономической обоснованности проводимого лечения в связи с высокой стоимостью высокодозовой иммунотерапии с помощью ИФ-2α.

Литература

1. Fossa S.D. Interferon in metastatic renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2000; 27 (2): 187–193.
2. Старцева Л.М., Кравчук Н.Г. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2002–2003 роки. К.: Поліум, 2004. 193 с.
3. Велиев Е.И., Богданов А.Б. Особенности метастазирования рака почки, хирургическое лечение рецидивов и метастазов. *Практич. онкология* 2005; 6, 3: 167–171.
4. Old L.J. Immunotherapy for cancer. *Sci Am.* 1996; 275: 136–143.
5. Coley W.B. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin Orthop.* 1991; 262: 3–11.
6. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc. R. Soc. Lond Ser. B.* 1975; 147: 258–267.
7. Chakrabarti D., Hultgren B. et al. INF-α induces autoimmune T-cells through the induction of intracellular adhesion molecule-1 and B7.2. *J. Immunol.* 1996; 157: 522–528.
8. Bukowski R.M., Novick A.C. Clinical practical guidelines: Renal cell carcinoma. *Cleve Clin. J. Med.* 1997; 64 (suppl. 1): 148.
9. Bukowski R.M. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: Role of interleukin-2. *Cancer* 1997; 80: 1198–1220.
10. Pastore R.D., Pfeffer L.M., Nanus D.M. Renal cell carcinoma and interferon at the millennium. *Cancer Invest.* 2001; 19 (3): 281–291.
11. Coppin C., Porzolt F., Awa A. et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004.
12. Henriksson R., Nilsson S., Collen S. et al. Survival in renal cell carcinoma – a randomized evaluation of tamoxifen vs interleukin-2, α-interferon (leucocyte) and tamoxifen. *Br. J. Cancer* 1998; 77 (8): 1311–17.

ВИСОКОДОЗОВА ІМУНОТЕРАПІЯ ПРОГРЕСУЮЧОГО МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ НИРКИ

В.М. Лісовий, Г.Г. Хареба

Вісімнадцяти пацієнтам, які страждають метастатичним нирково-клітинним раком у стадії T₃₋₄N₀₋₁M₁, застосовували високодозову імунотерапію рекомбінантним інтерфероном-2α й оцінювали токсичність і ефективність лікування. Встановили, що переносність високодозової імунотерапії за допомогою ІФ-α є задовільною, з достатньо низькою частотою виражених токсичних реакцій. Частота клінічно значущої відповідної реакції на лікування склала 22,2 %.

Ключові слова: нирково-клітинний рак, імунотерапія, інтерферон-2α.

HIGH-DOSE IMMUNOTHERAPY OF ADVANCED METASTATIC RENAL-CELL CARCINOMA

V.N. Lesovoy, G.G. Khareba

At 18 patients with advanced metastatic renal-cell carcinoma at stage T₃₋₄N₀₋₁M₁ were treated by high-dose immunotherapy by recombinant interferon-2α and estimated of toxicity and effectiveness of treatment. High-dose immunotherapy with recombinant interferon-2α was seldom accompanied by serious toxic complications. The frequency of response on treatment was 22.2 %.

Key words: renal-cell carcinoma, immunotherapy, interferon-2α.

Поступила 12.06.06

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ГЕНЕТИЧЕСКИ СКЛОННЫХ К ХРОНИЧЕСКОМУ ТЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИЙ МУЖСКОГО ПОЛОВОГО ТРАКТА

В.Н. Лесовой, А.В. Книгавко, А.В. Аркатов, Н.Л. Панасовский

Харьковский государственный медицинский университет

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

Проанализировано влияние степени выделительства – генетически наследуемого признака – на прогноз, течение и лечение инфекций мужского полового тракта. Установлено, что люди-невыделители (несекреторы) имеют склонность к хроническому течению данных инфекций, с частыми рецидивами и низким процентом эрадикации. Предложено оптимизировать комплексную терапию заболевания назначением ферментов, ацетилцистеина и веществ с поверхностно-активным действием.

Ключевые слова: *степень выделительства, невыделители, хронический простатит, ферментная терапия, ацетилцистеин, поверхностно-активные вещества.*

В связи с наблюдающимся на сегодняшний день демографическим кризисом в Украине и некоторых странах СНГ особо актуальным становится вопрос своевременной диагностики и лечения инфекций мужского полового тракта (ИМПТ) как ведущего звена в формировании мужского бесплодия. Тем более, что заболеваемость инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), как наиболее частыми причинами воспалительных заболеваний мужского полового тракта, ежегодно растет и, согласно статистике, достигает 12 %. Истинная же заболеваемость среди сексуально-активного населения, по данным [1], составляет 22–25 %.

Заболеваемость уретропростатитом, являющимся ведущей патологией среди ИМПТ, достигает 42 % среди мужчин репродуктивного, наиболее социально-активного возраста (18–50 лет) [2]. Особую опасность представляют хронические ИМПТ (в первую очередь хронические простатиты), которые, обладая малой клинической симптоматикой, ведут к запущенным стадиям заболевания, характеризующимся выраженными репродуктивными изменениями спермы.

Материал и методы. На базе проблемной лаборатории андрологии и репродукции человека ХГМУ и Харьковского областного клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала проводились исследования этиопатогенетических факторов, влияющих на течение ИМПТ. У 209 пациентов определяли степень выделительства групповых характеристик по системе АВО (в слюне), общеклинические показатели (кровь, моча, секрет простаты), группу крови, возбудители ИМПТ посредством культуральных расщепов и ПЦР. Проводили УЗИ органов мочеполовой системы. Регистрировали

сроки назначения антибактериальной терапии, время до наступления клинического улучшения.

Пациенты были разделены на четыре группы: 1-я – с острым течением ИМПТ (острый простатит, острый орхоэпидидимит) – 37 чел.; 2-я – с подострым течением ИМПТ (наиболее часто подострый уретропростатит) – 63 чел.; 3-я – с хроническим затяжным, рецидивирующим типом течения заболевания (хронические простатиты, орхоэпидидимиты) – 68 чел. Пациенты этой группы также были разделены на две подгруппы: 3а – получающие стандартную терапию (антибактериальная терапия согласно чувствительности, альфа-адреноблокаторы, физио- и фитотерапия, иммуномодулирующая терапия) – 30 чел.; 3б – получающие в дополнение к стандартной терапии ферментную терапию: Вобензим 2 драже 5 раз в день, ацетилцистеин 200 мг 3 раза в день и инстилляции с уросептом через день – 38 чел. Контрольную (4-ю) группу составили пациенты без воспалительной патологии полового тракта – 41 чел.

Степень выделительства является ауто-сомно-доминантно-наследуемым признаком и характеризуется наличием и титром агглютиногенов системы АВО в секретируемых жидкостях – слюне, поте, сперме, желчи, моче. Соответственно люди, в биологических жидкостях которых находят агглютиногены, называются выделителями, или секреторами. Людей, в биологических жидкостях которых агглютиноген не обнаруживают, называют несекреторами, или невыделителями. В нашей клинике проводилось определение степени выделительства в слюне ввиду простоты ее получения и высокого титра агглютиногенов системы АВО.

Результаты и их обсуждение. Распределение пациентов по степени выделительства в зависимости от типа заболевания представлено в табл. 1.

При рассмотрении приведенных данных заметно, что процент больных с острым течением максимален среди выделителей и снижается соответственно с титром секреторства.

Таблица 1. Соотношение степени выделительства у пациентов с разным типом течения воспалительного процесса

Группа наблюдения (тип течения процесса)	Выделители		Невыделители	Всего
	сильные	слабые		
Острый	23 (62,16)	8 (21,62)	6 (16,22)	37
Подострый	33 (52,38)	24 (38,10)	6 (9,52)	63
Хронический	11 (16,18)	13 (19,12)	44 (64,71)	68
Контроль	25 (60,98)	9 (21,95)	7 (17,07)	41
Всего	92	54	63	209
Популяционные значения (среднеевропейская полоса)*	(85)		(15)	

Примечания: 1. В скобках – в %. Здесь и в табл. 2.

2. * Данные О. Прокопа, В. Геллера, 1991 [4].

Популяционное распределение выделителей и невыделителей в контрольной группе пациентов составляет 85/15 и 83/17 соответственно, что свидетельствует о репрезентативности выборки. Из данных табл. 1 видно, что соотношение по степени выделительства в контроле и в группе с острым течением заболевания почти одинаково, со значительным преобладанием группы выделителей (приблизительно 61 %). В группе подострых заболеваний почти в 2 раза увеличивается процент слабых выделителей и остается значительный процент сильных выделителей, что свидетельствует о свойственности подострого течения заболевания сильным и слабым выделителям. Вместе с тем количество невыделителей в группе хронических заболеваний в почти 4 раза больше, чем в контрольной группе или группе с острым течением заболевания. Соответственно можно сделать вывод о прямой зависимости между типом течения воспалительного процесса и степенью выделительства, при котором в группе больных с острым течением заболевания преобладают выделители, а в группе больных с хроническим ходом – невыделители.

Если же проанализировать обратную зависимость распределения больных по типу течения заболевания в зависимости от степени выделительства, получим сходную картину (табл. 2).

Процент пациентов с подострым течением значителен среди сильных выделителей, максимален среди слабых выделителей и резко снижается среди невыделителей, а с хроническим течением нарастает со снижением степени секреторства и становится максимальной среди пациентов-невыделителей.

Анализ таблиц сопряженности подтверждает возможную зависимость течения заболевания от степени секреторства (критерий « χ^2 »-квадрат).

Таким образом, выделителям наиболее присущ острый (при бактериальной флоре) и подострый (при небактериальной флоре) тип течения заболевания, слабым секреторам – подострый, а невыделителям – хронический тип течения ИМПТ.

На сегодняшний день подобную разницу в типе течения ИМПТ авторы объясняют следующими факторами:

- наличием у секреторов фуколизированных структур на мембранах клеток эпителия мочевого тракта [3];
- присутствием у несекреторов гликолипидов на мембранах клеток, связывающихся с возбудителями ИППП [4];
- непосредственной протективной ролью секретирующихся агглютиногенов (как иммубилизинов, опсоинов для возбудителей);
- связью между выделительством и повышенной проницаемостью мембран не только

Таблица 2. Распределение больных по характеру течения заболевания в зависимости от степени выделительства, абс. ч. (%)

Степень выделительства	Группы наблюдения (тип течения процесса)			Всего
	острый	подострый	хронический	
Выделители				
сильные	23 (34,33)	33 (49,25)	11 (16,42)	67
слабые	8 (17,78)	24 (53,33)	13 (28,89)	45
Невыделители	6 (10,71)	6 (10,71)	44 (78,57)	56
Всего	37	63	68	168

для агглютининов, но и для секреторных иммуноглобулинов.

Нам представляется наиболее правильной комплексная модель протективной роли агглютиногенов системы АВО, включающая элементы перечисленных факторов (гипотез) [5]. Так, по ней люди-секреторы также имеют на мембранах клеток уроэпителия (как впрочем и другого эпителия) агглютиногены системы АВО, однако в меньшем количестве. Агенты ИППП прикрепляются к указанным агглютиногенам благодаря полярным, ковалентным и биохимическим связям, некоторые (в первую очередь *Ureaplasma Urelyticum* и *Streptococcus Faecalis*) структурно конкордантны к агглютиногенам групп В и АВ, вследствие чего происходит сцепление агента ИППП с агглютиногеном. Но далее ситуация у секреторов и несекреторов принципиально отличается. Так, у секреторов происходит отрыв комплекса агент-агглютиноген от мембраны клетки и его последующая элиминация из мочеполового тракта, в то время как у несекреторов данный комплекс не отделяется от мембраны уроэпителия, а лишь служит точкой фиксации агента и помогает ему внедриться в эпителий, чем создаются условия для развития инфекционного воспалительного процесса [6].

Что же касается комплексного лечения пациентов-невыведителей с длительными хроническим течением ИМПТ, мы считаем почти обязательным дополнением к стандартной терапии (антибактериальные препараты с учетом чувствительности возбудителя, массажи простаты, физиотерапия) неспецифической иммуномодулирующей терапии (иммунофан, протефлазид, плазмол, тимоген, простатилен, свечи «Витапрост», назначаемые в зависимости от периода лечения) у этих пациентов. Кроме того, в ходе исследований выявлен интересный результат: люди с разными группами крови по-разному чувствительны к виду терапии. Так, для лиц с О(І) группой крови перед проведением антибактериальной терапии обязательно проведение курса детоксикации, сам курс терапии необходимо проводить под прикрытием антигистаминных препаратов; для лиц

с А(ІІ) группой более подходит стандартная европейская терапия; для лиц с В(ІІІ) и АВ(ІV) группами большой успех имеют фитопрепараты степной зоны и средства китайской народной медицины.

Важным условием лечения уретропростатитов у пациентов-несекреторов или слабых секреторов является разрыв связи между агентом ИППП и уроэпителием. Одним из средств данной терапии является традиционное назначение ферментов (Вобензим, Флобензим, Биозим и другие ферментные препараты), которые не только потенцируют действие антибактериальных средств на возбудителя, но и укрепляют связь агент-агглютиноген, а также разрезают сульфидные мостики связи агглютиноген – мембрана уроэпителия, тем самым способствуя элиминации возбудителя. Другим средством является ацетилцистеин, который разрезает дисульфидные мостики в самой молекуле агглютиногена, увеличивая тем самым количество гнезд агглютинации и повышая, таким образом, конкордантность участка молекулы агглютиногена системы АВО для инфекционного агента. Кроме того, ацетилцистеин также уменьшает силу связи агглютиногена с мембраной уроэпителия, то есть увеличивает количество свободных агглютиногенов в слое параэпителиальной слизи, которые являются опсонинами и иммобилизируются для многих инфекционных агентов [5].

Еще одним важным направлением являются инстилляции растворов по уретре, обладающих антисептическим, противовоспалительным и поверхностно-активными свойствами. Эти препараты способствуют отщеплению связанных инфекционных агентов, их умерщвлению и элиминации из организма. Сочетающим в себе перечисленные свойства является антисептический препарат «Уросепт», инстилляцией которого по уретре способствуют стиханию воспалительного процесса, снижению дизурических симптомов и скорейшему выздоровлению. Препаратами сходного действия являются Мирамистин, Декаметоксин и Хлоргексидина биглюконат.

Из данных табл. 3 видно, что показатели эффективности в группе пациентов с ост-

Таблица 3. Показатели эффективности лечения в подгруппах у пациентов с хроническим простатитом

Показатель	Острое течение (n=37)	Хроническое течение	
		3а (n=30)	3б (n=38)
Сроки исчезновения дизурических жалоб, сут	4,4±0,3	6,8±0,4	4,5±0,2
Исчезновение дискомфорта в промежности, сут	7,4±0,3	11,2±0,4	6,7±0,3
Клиническое выздоровление (отсутствие жалоб), сут	9,6±1,4	15,7±2,3	10,1±1,5
Полное клиническое выздоровление, абс. ч. (%)	33 (97,0)	25 (83,3)	31 (96,90)
Эрадикация возбудителя, абс. ч. (%)	32 (94,1)	24 (76,7)	30 (93,75)
Рецидивы заболевания, абс. ч. (%)	1 (3)	4 (13,3)	0 (0)

рым течением ИМПТ существенно выше, чем в подгруппе пациентов с хроническим течением (3а), получающих аналогичную терапию. Это заметно в более поздние сроки исчезновения дизурических жалоб, дискомфорта в промежности и клинического выздоровления [(6,8±0,4) против (4,4±0,3) сут; (11,2±0,4) против (7,4±0,3) сут и (9,6±1,4) против (15,7±2,3) сут соответственно]. Кроме того, у пациентов с хроническим течением ИМПТ существенно ниже показатели эффективности лечения. Так, полное клиническое выздоровление наступает всего в 83,3 % случаев против 97,0 % у пациентов с острым течением, а эрадикация возбудителя – всего в 76,7 % случаев против 94,1 % соответственно. Также больше случаев рецидива заболевания – 13,3 % против 3 %.

Однако при сравнении пациентов группы с острым течением и подгруппы с хроническим течением ИМПТ (3б), получавших в дополнение к стандартной терапии ферменты, ацетилцистеин и ПАВ, мы не обнаружили существенной разницы ни в сроках исчезновения клинических симптомов, ни в показателях эффективности. Так, полное клиническое вы-

здоровление наступило в 97,0 и 96,9 % случаев, а эрадикация возбудителя – в 94,10 и 93,75 % соответственно. Это позволяет говорить о функции указанных препаратов (ферментная терапия, ацетилцистеин, ПАВ), как о воспроизводящих протективный эффект выделительства и соответственно достоверно улучшающих эффективность лечения.

Выводы

1. Существует генетическая предрасположенность людей-несекреторов к хроническому течению инфекций мужского полового тракта.

2. Определение степени выделительства рекомендуется как простой, недорогой метод прогнозирования течения инфекций мужского полового тракта в начале лечения пациента.

3. Пациенты-несекреторы с хроническим простатитом нуждаются в более длительной, комплексной терапии заболевания с применением препаратов, воспроизводящих эффект выделительства (ферментная терапия, ацетилцистеин, инстилляци с поверхностно-активными веществами).

Литература

1. *Мавров И.И.* Половые болезни. Харьков: Факт, 2002. 789 с.
2. *Арнольди Э.К.* Хронический простатит. Ростов-на-Дону: Феникс, 1999: 6.
3. *Березняков И.Г.* Инфекции мочеполовых путей. Харьков, 2000: 16.
4. *Stapleton A., Nudelman E.* Binding of uropathogenic *Esherichia Coli* R45 to glicolipids extracted epithelial cells is dependent on histo-blood group secretor status. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 965–972.
5. *Книгавко А.В., Лесовой В.Н., Аркатов А.В.* Влияние степени выделительства групповых характеристик системы АВО на течение инфекций мужского полового тракта. Матер. V Междунар. конф. молодых ученых-медиков стран СНГ «Современные проблемы теоретической и клинической медицины». Алма-Ата, 2003: 269.
6. Пат. України 64401А. Спосіб прогнозування перебігу інфекцій чоловічого статевого шляху. В.М. Лісовий, О.В. Книгавко, А.В. Аркатов, М.Л. Панасовський. Опубл. 16.02.2004. Бюл. № 2.

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГЕНЕТИЧНОЮ СХИЛЬНІСТЮ ДО ХРОНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙ ЧОЛОВІЧОГО СТАТЕВОГО ТРАКТУ

В.М. Лісовий, О.В. Книгавко, А.В. Аркатов, М.Л. Панасовський

Проаналізований вплив ступеня секреторства – генетично набутої ознаки – на прогноз, перебіг і лікування інфекцій чоловічого статевого тракту. Встановлено, що люди-несекретори мають схильність до хронічного перебігу цих інфекцій, з частими рецидивами й низьким відсотком ерадикації. Запропоновано оптимізувати комплексну терапію захворювання призначенням ферментів, ацетилцистеїну та речовин з поверхнево-активною дією.

Ключові слова: ступінь секреторства, несекретори, хронічний простатит, ферментна терапія, ацетилцистеїн, поверхнево-активні речовини.

OPTIMIZATION OF TREATMENT PATIENTS WITH GENETIC PREDISPOSITION TO CHRONIC COURSE OF MALE SEXUAL PATH INFECTIONS

V.N. Lesovoy, A.V. Knigavko, A.V. Arkatov, N.L. Panasovskiy

The influence of secretion degree – genetic sign – on prognosis, course and treatment of male sexual path infections are analyzed. It is investigated people-unsecretors have predisposition to chronic course of these infections, with often replaces and low per cent of eradication. Suggested to optimize the complex therapy of disease by prescription enzymes, acetylcystein and surface activity substances.

Key words: degree secretion, unsecretors, chronic prostatitis, enzymes, acetylcystein, surface activity substances.

Поступила 12.06.06

МОБИЛЬНЫЕ ТЕЛЕФОНЫ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЧЕЛОВЕКА

В.Н. Лесовой, А.В. Книзавко, А.В. Аркатов, Н.С. Пономаренко

Харьковский государственный медицинский университет

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

Проанализированы механизмы влияния электромагнитных полей (ЭМП) мобильных телефонов в различных состояниях (ожидания, дозвона – соединения, разговора) на сексуальную функцию мужчин. Установлено, что наибольшее влияние на органы половой системы оказывает меняющееся ЭМП в момент дозвона. Влияние мобильных телефонов во время ожидания и разговора требует проведения долгосрочных независимых исследований. Сделаны предложения по снижению воздействия ЭМП телефонов в момент дозвона.

Ключевые слова: электромагнитные поля, мужская сексуальная функция, ожидание, дозвон, соединение.

Современный человек проживает в условиях постоянно меняющихся экологических параметров, из которых наибольшее воздействие на организм оказывают искусственные электромагнитные поля, радиоизлучения различных диапазонов, биоинформационная нагрузка. Широкое распространение сотовой связи в современном мире привело к необходимости пристального изучения вопроса влияния физических и психологических факторов мобильных телефонов на здоровье человека [1–4]. Количество и объем финансирования программ, изучающих различные аспекты влияния средств сотовой связи на здоровье человека, свидетельствуют о высокой значимости этого вопроса для населения развитых стран (ЕС, 2002–2005 гг., в рамках Fifth Framework Research Programme – 5 млн евро; Германия, 2002–2005 гг., Федеральное ведомство по радиационной защите (BfS) – 8,5 млн евро; Великобритания, 2002–2005 гг., Министерство здравоохранения – 7,4 млн фунтов стерлингов; Южная Корея, 2001–2006 гг., Министерство связи – 8 млн дол. США). Однако данные исследования касаются преимущественно вопросов влияния электромагнитных полей (ЭМП) активированного мобильного телефона (в режиме разговора) на ткани, близкие к источнику излучения, то есть на голову и шею. Кроме того, настораживает тот факт, что почти все исследования, хотя и проводились преимущественно медицинскими или социальными службами, финансировались полностью или частично корпорациями сотовой связи, что ставит под сомнение выводы о полной безопасности современных мобильных телефонов при их регламентированном использовании (не более 20 мин в день).

Тем не менее почти не изученным остается вопрос влияния мобильных телефонов в режиме ожидания, при котором аппарат длительное время находится в непосредственном контакте с телом человека. Большинство мужчин носят мобильный телефон на поясе, на передней поверхности брюшной стенки, так как в этом положении его удобно брать при звонке, к тому же он не мешает сидеть, управлять автотранспортом и т. д. Данная проблема не вызывает такого интереса, как воздействие активированного мобильного телефона на головной мозг, в силу небольших по сравнению с окружающей электромагнитной сферой (телевизоры, оргтехника, транспорт) показателей плотности потока энергии (ППЭ). Однако при этом следует учитывать, что подобное влияние аппарата происходит на протяжении большей части суток, в течение многих лет, при непосредственной близости телефона к органам половой системы. Наибольшее влияние оказывают ЭМП мобильных телефонов в момент дозвона, то есть во время поиска телефона в сотовом пространстве подстанцией, когда телефоном излучается усиленный ответный сигнал для локализации мобильного аппарата в зоне действия подстанции. Причем необходимо отметить, что в отличие от воздействия мобильного телефона в режиме разговора, где преимущественную роль играет частота вещания (450, 800, 900, 1800 МГц) и ППЭ (характеризующиеся стандартом телефонного оператора), при рассмотрении вопроса биологического влияния телефона в режиме ожидания наибольшее значение имеет ЭМП внутренних схем телефона, что зависит в первую очередь от марки аппарата [5]. И хотя результаты 3–6-месячных исследо-

ваний не показали прямого влияния ЭМП на сексуальную и фертильную функцию человека [6, 7], исследования в этой области не должны прекращаться, несмотря на мощное лобби корпораций сотовой связи в правительственных, законодательных и медицинских кругах различных стран.

Следует также отметить опосредованное влияние аппаратов мобильной связи на половую функцию, связанное как с воздействием на регулирующие системы (гипоталамо-гипофизарную, эндокринную, вегетативную), так и с психологическим влиянием данных устройств [8]. Многие пользователи сотовой связи относятся с повышенной настороженностью к электромагнитному излучению, и это оправдано, так как сам организм его определить не может (ни по запаху, ни по звуку, ни зрительно), а ЭМП имеется и оно взаимодействует с организмом. Пользователь насторожен, ожидает неблагоприятного влияния на здоровье и прежде всего ожидает функциональных расстройств, которые не преминут сказаться, а особенно в такой высокочувствительной сфере, как половая жизнь.

Во время дозвона и при разговоре по сотовому телефону головной мозг пользователя обязательно подвергается локальному электромагнитному облучению с интенсивностью, приближающейся к установленным в настоящее время допустимым уровням.

К настоящему времени в разных странах мира проведено более 20 исследований на добровольцах-пользователях сотовых телефонов с целью выяснения степени влияния ЭМП на организм. При кратковременных воздействиях в течение 10–30 мин ежедневно на протяжении нескольких дней возникают определенные реакции как со стороны головного мозга, так и всего организма в целом. Однако эти реакции, приходящие через 1–2 часа после окончания облучения, зарегистрировать уже невозможно. Необходимо отметить, что все эти исследования были кратковременными [6, 9].

С конца 70-х гг. в различных странах были проведены исследования по выявлению возможного неблагоприятного воздействия ЭМП сотовых телефонов на основе жалоб пользователей, то есть был использован субъективный критерий оценки состояния здоровья пользователей. Есть основания предполагать, что длительное использование сотового телефона может привести к неврологическим расстройствам и, прежде всего, к таким, как ослабление памяти, плохой сон, головные боли, утомляемость, повышенная нервозность, что не может не сказаться на сексуальной активности [10].

На базе кафедры урологии и андрологии ХГМУ проводилось анкетирование пользователей мобильных телефонов. Установлено умеренное снижение половой активности у лиц, пользующихся мобильным телефоном более 4 лет и преимущественно носящих его на поясе [11]. Вместе с тем группа обследованных, имеющих стаж пользования мобильным телефоном более 4 лет, в 1,5 раза чаще отмечает также гипертоническую болезнь и имеет неврологические жалобы, что также позволяет рассматривать умеренное снижение половой активности как последствие повышенной нервно-психической нагрузки, сопровождающей деятельность пользователя мобильным телефоном.

Так, в 1998–2001 гг. был опубликован ряд работ по результатам исследования пользователей мобильной связью среди жителей Швеции и Норвегии [12]. Было опрошено 11 382 пользователя телефонов стандартов GSM и NMT в Швеции и 2500 пользователей в Норвегии. Обследуемые предъявляли жалобы неврологического характера: головокружение, головная боль, снижение памяти, трудности в концентрации внимания и, наконец, снижение половой активности.

Не менее интересны результаты эксперимента итальянских ученых, которые на время забрали у лиц, долго пользующихся мобильными телефонами, их аппараты и обнаружили снижение половой активности у испытуемых, что большинство из них связывало с беспокойством об их любимой «игрушке», отсутствием срочной связи, некоторой «оторванностью» от окружающего мира [13].

На основании изложенного можно сделать следующие выводы.

Прямое действие ЭМП сотового телефона в режиме разговора и ожидания на половую систему как женщины, так и мужчины не доказано, однако нуждается в дальнейших долгосрочных исследованиях.

Для исключения возможных негативных эффектов ЭМП мобильных телефонов в момент дозвона следует носить аппарат преимущественно вдалеке от органов репродуктивной системы: в барсетке, сумочке, портфеле, на грудном шнурке. При необходимости ношения аппарата на поясе следует носить его на боку, чтобы крыло подвздошной кости экранировало половые органы от электромагнитного воздействия аппарата.

Существует опосредованное влияние на сексуальную активность совокупности реально существующих факторов: расстройств нервной системы под влиянием длительного использования сотовой связи, чувство субъективной переоценки опасности ЭМП и, наконец, большой эмоциональной нагрузки,

которые, как правило, сопровождают деятельность пользователей.

Все это заставляет еще раз обратить пристальное внимание на проблему влияния сотовых телефонов на сексуальную и репродуктивную функцию. Мы считаем данную проблему весьма важной, поскольку даже на данный момент пользователями мобильных телефонов является 68 % взрослого населения развитых стран, а к 2008 г. данный показатель приблизится к 100 % в развитых странах и 60 % в развивающихся. Не гото-

вим ли мы себе ловушку – ведь клинические симптомы нарушений репродуктивной сферы могут проявиться через многие годы, когда восстановить половую функцию не удастся. Это, безусловно, скажется на демографических показателях, так как для большинства современных европейцев характерно заводить семью в 27–35 лет, имея 10–15-летний опыт ношения мобильного телефона на поясе. Отсюда следует необходимость проведения длительных многоцентровых независимых исследований.

Литература

1. Бенедиктов М.Д., Крутяков Ю.А., Сушкова Л.Т. Рекомендации по экологичности мобильных радиотерминалов. Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии: Тр. IV Междунар. науч.-техн. конф. ФРЭМЭ–2000, 27–30 июня 2000 г. В 2 ч. Ч. 2. Владимир: Ин-т оценки природных ресурсов, 2000: 322–328.
2. Григорьев Ю.Г., Григорьев О.А., Никонова К.В. и др. Регламентация ЭМП от систем мобильной радиосвязи. Состояние и обоснование: Матер. Междунар. совещ. «Электромагнитные поля. Биологическое и гигиеническое нормирование», г. Москва, 18–22 мая 1998 г. Женева: ВОЗ, 1998: 509–510.
3. Людвиг Д., Князев В., Яковенко В. Проблемы электромагнитной безопасности человека. Фундам. и прикл. исследования: Тез. докл. 1-й Рос. конф., г. Москва, 28–29 ноября 1998 г. М., 1998: 64.
4. Григорьев Ю.Г. Сотовая связь: радиобиологические проблемы и оценка опасности. Радиационная биология. Радиоэкология, 2001; 41, 5: 500–513.
5. Кольчугин Ю.И., Юдин В.В. Расчет электромагнитных полей ручных радиотелефонов. Перспективные технологии в средствах передачи информации: Матер. 3-й Междунар. науч.-техн. конф. и 9-й Межрегион. науч.-техн. конф. «Обработка сигналов в системах телефонной связи». Ч. 1. Владимир: Ин-т оценки природных ресурсов, 1999: 54–56.
6. Григорьев Ю.Г., Лукьянова С.Н., Рынсков В.В. и др. Реакции человека на электромагнитное излучение сотового телефона: Матер. Междунар. совещ. «Электромагнитные поля. Биологическое и гигиеническое нормирование», г. Москва, 18–22 мая 1998 г. Женева: ВОЗ, 1998: 525–536.
7. Худницкий С.С., Мошкарев Е.А., Фоменко Т.В. Изучение функционального состояния центральной нервной и сердечно-сосудистой систем у пользователей сотовых радиотелефонов. Там же: 537–541.
8. Кустова М.Н., Маслов О.Н. Параметры безопасности систем сотовой связи. 52-я научн. сессия, посвящ. Дню радио, г. Москва, 1997 г.: Тез. докл. Ч. 2. М., 1997: 147–148.
9. Кирюшин Г.В., Маслов О.Н., Шаталов В.Г. Электромагнитная безопасность систем мобильной связи и радиодоступа. Мобильные системы–99: Докл. 4-го Бизнес-форума, г. Москва, март 1999 г. М., 1999: 254–259.
10. Левин Р. Вреден ли для здоровья радиотелефон? Электросвязь 1997; 10: 28.
11. Lesovoy V., Boyko I., Knigavko A., Arkatov A. Influence of EMF of mobile phones on sexual function of men. II world congress of andrology and sexopathology. Paris, France, 2003.
12. Mild A., Sandstrim K. Dependence of influence of mobile phones on human health from standard of cellular connection. J. Invest. 2001; 1: 35–38.
13. Comba, P., M. Grandolfo, S. Lagorio et al. Rapporti ISTISAN 95/29 (Italian) 1998.

МОБІЛЬНІ ТЕЛЕФОНІ ТА РЕПРОДУКТИВНА ФУНКЦІЯ ЛЮДИНИ

В.М. Лісовий, О.В. Книгавко, А.В. Аркатов, Н.С. Пономаренко

Проаналізовано механізми впливу електромагнітних полів (ЕМП) мобільних телефонів у різних станах (очікування, додзвонювання – з'єднання, розмови) на сексуальну і репродуктивну функцію людини. Встановлено, що найбільше впливає на органи статеві системи мінливе ЕМП телефонів під час з'єднання. Вплив мобільних телефонів під час очікування та розмови потребує проведення довгострокових незалежних досліджень. Зроблено пропозиції щодо зменшення впливу ЕМП мобільних телефонів під час дозвону.

Ключові слова: електромагнітні поля, сексуальна функція, фертильність, очікування, додзвонювання – з'єднання, розмова.

MOBILE PHONES AND HUMAN FERTILITY

V.N. Lesovoy, A.V. Knigavko, A.V. Arkatov, N.S. Ponomarenko

The mechanisms of influence of electromagnetic fields (EMF) of mobile phones in various statuses (expectation, dialing – connection, speaking) on sexual function and fertility of the men are analyzed. It is established that the greatest influence on bodies of sexual system renders varying EMF at the moment of dialing. The influence of mobile telephones in a timeout and conversation requires realization of long-term independent researches. The offers on reduction of influence EMF of phones are made at the moment of dialing.

Key words: electromagnetic fields, sexual function, fertility, expectation, dialing, speaking.

Поступила 12.06.06

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ КАТЕТЕРИЗАЦИИ СЕМЯВЫБРАСЫВАЮЩИХ ПРОТОКОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОБТУРАЦИОННОЙ ФОРМЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

В.Н. Лесовой, А.В. Аркатов, Н.Л. Панасовский, А.В. Книгавко

Харьковский государственный медицинский университет

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

Приведены результаты использования метода трансуретральной катетеризации семявыбрасывающих протоков при обтурационной форме мужского бесплодия. В клинических наблюдениях отмечено достоверное улучшение показателей спермограммы после проведения катетеризации. Показана эффективность предложенного метода.

Ключевые слова: *эксреторно-обтурационная форма бесплодия, аспермия, трансуретральная катетеризация семявыбрасывающих протоков.*

У 31 % мужчин с аспермией диагностируется эксреторно-обтурационное бесплодие [1, 2]. В дифференциальной диагностике между обтурационной и секреторной формами мужского бесплодия заключительную роль играют инвазивные или малоинвазивные диагностические исследования [3, 4].

В основе нарушений сперматогенеза при обструкции семявыносящих путей лежат сложные, не до конца изученные патофизиологические изменения, в том числе нарушения гематотестикулярного барьера, а также аутоиммунное повреждение герминативного эпителия, усугубляемые, по-видимому, гипертензией в семенных канальцах яичка [5, 6]. По данным ряда авторов, обтурация семявыносящих путей и возникающая в результате этого антиспермальная аутоагрессия в 80 % наблюдений приводит к развитию иммунного бесплодия, чем объясняется зачастую неэффективность хирургического лечения [5–7]. Поэтому диагностика обтурационного бесплодия на ранних стадиях обуславливает эффективность дальнейшего лечения, направленного на восстановление проходимости семявыносящих путей [3, 4].

Причиной обструкции семявыбрасывающего протока, которая встречается у 4,5 % мужчин с аспермией, могут быть кисты, стриктуры, опухоли, врожденные аномалии. Диагностическими критериями обструкции являются азооспермия, низкий объем эякулята с отсутствием или следовой концентрацией фруктозы. Пальпаторно отмечаются расширенные семенные пузырьки, несколько увеличены придатки яичек. Подтверждением диагноза служат данные трансректального ультразвукового исследования до и после эякуляции. При этом обращает на себя

внимание отсутствие эвакуаторной функции и расширение семенных пузырьков, ампулы протока, иногда кальцификация семявыбрасывающего протока. Для уточнения уровня обструкции и дифференциальной диагностики обструктивной и необструктивной азооспермии используется биохимическое исследование эякулята. При этом оценивают содержание в сперме маркерных веществ, синтез которых происходит в ряде органов. Так, фруктоза попадает в эякулят из семенных пузырьков, а нейтральная α -глюкозидаза из придатка яичка. При обструкции на уровне семявыбрасывающего протока оба маркера отсутствуют в эякуляте или определяются в следовых концентрациях [8]. Лечебная тактика при наличии кисты эякуляторных протоков заключается в трансуретральном ее расщеплении под контролем УЗИ [2, 4, 5, 7, 9].

Материал и методы. В Харьковском областном клиническом центре урологии и нефрологии им. В.И. Шاپовала (ХОКЦУН) используется метод трансуретральной катетеризации семявыбрасывающих протоков в диагностике и лечении обтурационной формы мужского бесплодия. В случае обнаружения обструкции катетеризация позволяет восстановить проходимость семявыбрасывающего протока путем его бужирования.

Из 450 пациентов с нарушением фертильности разной степени, находящихся на лечении в андрологическом отделении ХОКЦУН с ноября 2003 по июнь 2006 г., у 70 больных с аспермией была установлена обтурационная форма бесплодия. Все пациенты с аспермией обследованы по предложенному в Центре алгоритму:

- трехкратный контроль спермограммы в течение месяца;

- определение уровня фруктозы и нейтральной α -глюкозидазы в сперме;
- трансректальное ультразвуковое исследование до и после эякуляции с условием трехсуточного полового воздержания.

Результаты. Установлено, что у 35 (50 %) пациентов уровень обтурации локализуется в области семявыносящих протоков, что подтверждалось клинико-биохимическими показателями. В эякуляте уровень фруктозы и нейтральной α -глюкозидазы определяется в следовых концентрациях. Эвакуаторная функция и расширение семенных пузырьков отсутствуют.

Пациентам, у которых обнаружена обтурация семявыносящих протоков, была произведена их катетеризация. У 15 (47 %) пациентов выявлены и разбуживаны стриктуры семявыносящих протоков. У 7 (20 %) пациентов определялась стриктура в области устья семявыносящих протоков и так же успешно преодолена. В 13 (33 %) случаях установлены продолжительные непреодолимые стриктуры семявыносящих протоков.

В течение трех месяцев наблюдалось достоверное улучшение показателей спермограммы у 10 (48 %) пациентов, которым успешно произведено бужирование стриктур. В послеоперационном периоде все пациенты получили комплексную противовоспалительную и

системную энзимотерапию. Относительно низкая эффективность лечения, трудности диагностики экскреторно-обтурационной формы мужского бесплодия требуют разработки как новых схем диагностики, так и комбинированного лечения данной патологии с использованием малоинвазивных методик.

Трансуретральная катетеризация семенных пузырьков является перспективным направлением в диагностике и лечении обтурационных форм мужского бесплодия.

Выводы

1. Относительно низкая эффективность лечения, трудности диагностики экскреторно-обтурационной формы мужского бесплодия требуют применения комплекса диагностических методов с использованием неинвазивных либо малоинвазивных методик.

2. Предложенный алгоритм обследования позволяет определить уровень обтурации и определить показания к трансуретральной катетеризации семявыбрасывающих протоков.

3. Трансуретральная катетеризация семявыбрасывающих протоков является эффективным методом лечения экскреторно-обтурационного бесплодия при локализации стриктуры в области семявыбрасывающих протоков и семенного бугорка.

Литература

1. Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология. СПб.: Медиа Пресс, 1999. 285 с.
2. Бойко Н.И. Хирургические лечебно-диагностические методы, применяемые при мужском бесплодии. Доктор 2001; 5(9): 40–42.
3. Билич Г.Л., Божедомов В.А. Репродуктивная функция и сексуальность человека. СПб., 1999: 368.
4. Люлько А.В. Воспалительные заболевания мочеполовых органов. Душанбе: Урфон, 1990: 224.
5. Горпинченко И.И., Бойко Н.И., Борисенко Ю.А. и др. Сексология и андрология. К.: Абрис, 1997. 380 с.
6. Арнольди Э.К. Хронический простатит. Ростов-на-Дону: Феникс, 1999. 120 с.
7. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. М.: Медицина, 1998. 180 с.
8. Нуриманов К.Р. Клинико-лабораторная характеристика мужского бесплодия при азооспермии. Здоровье мужчины 2004; 4(11): 139–140.
9. Возианов А.Ф., Люлько А.В. Атлас-руководство по урологии. В 2 т. Днепропетровск. 2001. Т. 2. 485 с.

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЇ КАТЕТЕРИЗАЦІЇ СІМ'ЯВИНОСНИХ ПРОТОКІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ОБТУРАЦІЙНОЇ ФОРМИ ЧОЛОВІЧОГО БЕЗПЛІДДЯ

В.М. Лісовий, А.В. Аркатов, М.Л. Панасовський, А.В. Книгавко

Наведені результати використання методу трансуретральної катетеризації сім'явиносних протоків при обтураційній формі чоловічого безпліддя. В клінічних спостереженнях відзначено поліпшення показників спермограми після проведення катетеризації. Показана ефективність запропонованого методу.

Ключові слова: екскреторно обтураційна форма безпліддя, аспермія, трансуретральна катетеризація сім'явиносних протоків.

TRANSURETRAL CATHETERIZATION OF EJACULATORY DUCTS AS THE METHOD OF A TREATMENT OF OBTURATION FORM OF MALE FERTILITY

V. N. Lesovoi, A.V. Arkatov, N.L. Panasovskiy, A.V. Knigavko

There results of using of the method transuretral catheterization of semen vesicles on the phone of obturation form of male fertility are given. In patients are investigated improvement of spermogram indicators after catheterization. It was shown the effect method transuretral catheterization of ejaculatory duct.

Key words: excreto obturational form of male sterility, aspermia, transuretral catheterization of ejaculatory duct.

Поступила 12.06.06

СТОМАТОЛОГІЯ

ЕТИОЛОГІЯ ГОСТРИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЬОВОЇ ДІЛЯНКИ У ДІТЕЙ

В.І. Куцевляк, Н.В. Одушкіна, Н.І. Коваленко

Харківський державний медичний університет

Дані мікробіологічного дослідження етіології запальних захворювань щелепно-лицьової ділянки у дітей вказують на різноманітність видового спектра виділених мікроорганізмів. Факультативно анаеробна мікрофлора гнійного вогнища частіше за все представлена асоціаціями стафілококів, стрептококів і кишкової палички.

Ключові слова: одонтогенна гнійна інфекція, мікрофлора, мікробні асоціації.

Проблема лікування гострих запальних захворювань щелепно-лицьової ділянки (ЩЛД) є актуальною протягом багатьох десятиріч. Їй присвячені численні наукові праці вітчизняних і зарубіжних вчених. Кількість хворих на запальні захворювання ЩЛД, що знаходяться на лікуванні у спеціалізованих клініках, не знижується і, за даними багатьох авторів, складає від 28 до 55 % [1, 2]. Як свідчать літературні дані, за останні 20 років збільшилась кількість ускладнених форм гнійної інфекції і невпинно зростають атипові та хронічні захворювання ЩЛД [3]. Серед запальних захворювань ЩЛД найбільш поширені запалення одонтогенної етіології (32–42 % хворих) [4].

На фоні адекватного хірургічного лікування одним з важливих елементів медикаментозної терапії є антибіотикотерапія. Проте, незважаючи на успіхи у лікуванні цієї значної групи хворих, ряд питань залишаються невирішеними. Це пояснюється постійним погіршенням екологічного стану навколишнього середовища, збільшенням хворих зі зниженою імунологічною реактивністю організму, безконтрольним застосуванням антибактеріальних препаратів, що, у свою чергу, сприяє порушенню природної біологічної рівноваги в мікробних асоціаціях та висуванню на перший план умовно-патогенної мікрофлори – основного збудника гнійно-запальних процесів.

Велика кількість робіт присвячена складу мікрофлори при запальних захворюваннях ЩЛД [5, 6], при цьому відзначається її полімікробний характер. Збудниками одонтогенної гнійної інфекції у більшості випадків є ендогенна опортуністична полімікробна флора, серед якої значне місце займають облі-

гатні анаероби, що виділяються як в монокультурі, так і в асоціаціях з факультативно-анаеробними і аеробними бактеріями. Домінуючими збудниками запальних захворювань ЩЛД визнані грамнегативні неспорутворюючі бактерії роду *Bacteroides*. Друге місце займають грампозитивні анаеробні коки, насамперед роду *Peptostreptococcus*. При вивченні факультативно-анаеробного і аеробного компонента асоціацій визначається перевага грампозитивних коків – *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. marneri*, *S. xylosus*. Важливе місце серед факультативних видів займають стрептококи – β -гемолітичні види та *S. pyogenes*.

Метою даного дослідження стало вивчення мікробного етіологічного фактора у розвитку запальних захворювань ЩЛД.

Матеріал і методи. Проведено обстеження 54 дітей та підлітків у віці від 3 до 18 років, хворих на одонтогенні флегмони, абсцеси, періостити, остеомієліти та лімфаденіти. Матеріал для бактеріологічного дослідження відбирали під час операції безпосередньо після розкриття гнійного осередку з метою виділення збудників, їх ідентифікації за морфологічними, культуральними та біохімічними властивостями згідно з рекомендаціями [7]. Забір і транспортування клінічного матеріалу здійснювали за допомогою тампона, що розміщували в асептичних умовах у стерильну ємкість з відповідним поживним середовищем для відправлення в бактеріологічну лабораторію. Клінічний матеріал засівали на цукровий бульйон, кров'яний агар, жовточно-сольовий агар і середовище Ендо. Посів інкубували в термостаті протягом 18–24 год при температурі 37 °С. При відсутності росту в 1-шу добу посіви залишали в термостаті та

щоденно оглядали їх. Відповідь про відсутність росту видавали після п'яти діб термостатування.

Морфологічні властивості вивчали шляхом бактеріоскопії діагностичного матеріалу і мазків з колоній, що виростили на щільних і рідких поживних середовищах культур. Культуральні властивості вивчали при огляді культур, що виростили на густих і рідких поживних середовищах. Дослідження біохімічних властивостей базувалося на визначенні ферментативної цукроволітичної активності, здатності утилізувати поживні речовини в аеробних і анаеробних умовах культивування.

Результати та їх обговорення. Всього було виділено та проаналізовано 98 штамів мікроорганізмів. Бактеріологічне дослідження складу мікрофлори з гнійних осередків хворих на запальні захворювання ЩЛД показало, що мікрофлора відзначається різноманітністю. У 46 хворих (84,2 %) виділено факультативно-анаеробні мікроорганізми, причому у 9 хворих (19,5 %) вони висівалися в монокультурі, а у 37 (80,5 %) – у різних асоціаціях. Склад виділеної мікрофлори наведений у табл. 1.

У 8 хворих (14 % випадків) виділити збудників в аеробних умовах культивування не вдалося, що може свідчити про анаеробну етіологію даного захворювання. На користь цього свідчать і дані літератури, згідно з якими анаероби виділяються у 51 % випадків при остеомієліті щелеп і у 67 % – при абсцесах і флегмонах, у 77 % – при пародонтиті. За даними [8], стерильні посіви, які були отримані при культивуванні матеріалу тільки в аеробних умовах, відзначалися у 35,7 % випадках.

В монокультурі найчастіше висівалася кокова флора – у 7 хворих (15,2 %) та лише у 2 хворих (4,3 %) – *P. aeruginosa* та ентеробактерії. Серед асоціацій мікроорганізмів двокомпонентні виділялися у 22 хворих (47,8 %), трикомпонентні – у 15 хворих (32,7 %). Асоціації були представлені шістьма різними поєднаннями мікроорганізмів. Найчастіше з двокомпонентних асоціацій висівалися *S. aureus* і *S. pyogenes*, а також *S. aureus* та *S. epidermidis*. Частота виділення з гнійно-запального вогнища кожного виду мікроорганізму наведена в табл. 2.

Серед виділених мікроорганізмів суттєве місце займали стафілококи, як у монокультурі, так і в асоціаціях. Золотистий стафілокок висівали у 34,6 % випадків, із них у монокультурі у 8,7 %, в асоціаціях у 65,3 %; епідермальний стафілокок серед висіяних культур складав 17,3 %. Гноєрідний стрептокок також часто висівався з гнійних осе-

Таблиця 1. Склад мікрофлори при одонтогенних запальних захворюваннях щелепно-лицьової ділянки у дітей

Мікроорганізми	Кількість хворих	
	абс. ч.	%
Монокультура:		
<i>S. aureus</i>	4	8,70
<i>S. pyogenes</i>	3	6,50
<i>P. aeruginosa</i>	1	2,15
Ентеробактерії	1	2,15
Всього	9	19,50
Асоціації:		
двокомпонентні:		
<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>	6	13,00
<i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i>	5	10,90
<i>S. pyogenes</i> + <i>S. epidermidis</i>	3	6,50
<i>S. pyogenes</i> +ентеробактерії	4	8,70
<i>S. aureus</i> + <i>Bacillus</i> spp.	2	4,35
<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i>	2	4,35
Всього	22	47,80
трикомпонентні:		
<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i> +ентеробактерії	11	23,90
<i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i> + <i>S. pyogenes</i>	4	8,80
Всього	15	32,70
Асоціації разом	37	80,50

Таблиця 2. Питома вага окремих представників мікрофлори при одонтогенних запальних захворюваннях щелепно-лицьової ділянки у дітей

Мікроорганізми	Частота виділення	
	кількість штамів	%
<i>S. aureus</i>	34	34,6
<i>S. pyogenes</i>	31	31,7
<i>S. epidermidis</i>	12	12,3
Ентеробактерії	18	18,4
<i>P. aeruginosa</i>	1	1,0
<i>Bacillus</i> spp.	2	2,0
Всього	98	100

редків і складав 31,7 % (6,5 % у монокультурі та 52,2 % в асоціаціях).

Ентеробактерії, грампозитивні палички, *P. aeruginosa* були складовою частиною асоці-

ації мікрофлори гнійно-запального вогнища і зустрічалися з частотою від 2,5 до 18,4 %.

Висновки

1. Мікробний пейзаж гнійної рани при запальних захворюваннях щелепно-лицьової ділянки представлений переважно факультативно-аеробною флорою, де значну частину становлять монокультури кокової флори.

2. Серед асоціацій мікроорганізмів переважають двокомпонентні, з яких найчастіше

висівалися *S. aureus* і *S. pyogenes* – у 13 % випадків, *S. aureus* та *S. epidermidis* – у 10,9 % випадків.

3. Серед виділених мікроорганізмів суттєве місце займають стафілококи – золотистий у 34,6 % і епідермальний у 12,3 % випадків, і гноєрідний стрептокок у 31,7 %.

4. У 14 % випадків виділити збудників в аеробних умовах культивування не вдалося, що може свідчити про анаеробну етіологію даного захворювання.

Література

1. *Забелин А.С., Райнаули Л.В.* Выраженность эндогенной интоксикации в зависимости от микробной этиологии флегмон челюстно-лицевой области. Рос. стоматол. журн. 2003; 2: 40–42.
2. *Робустова Т.Г.* Современная клиника, диагностика и лечение одонтогенных воспалительных заболеваний. Рос. стоматол. журн. 2003; 4: 11–16.
3. *Фомичев Е.В., Робустова Т.Г.* Диагностика и лечение атипично текущих гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Рос. стоматол. журн. 2003; 1: 18–21.
4. *Рогинский В.В., Коринская Н.Н.* Особенности клинического течения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у детей. Стоматология 1996; 6: 48–52.
5. *Ушаков Р.В., Царев В.Н.* Микрофлора полости рта и ее значение в развитии стоматологических заболеваний. Стоматология для всех 1998; 3: 22–24.
6. *Олейник И.И., Пономарева А.Г., Царев В.Н. и др.* Этиология воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и оценка эффективности антибактериальных препаратов in vitro. Антибиотики и химиотерапия 1992; 11: 37–40.
7. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 г.
8. *Бажанов Н.Н., Козлов В.А., Робустова Т.Г., Максимовский Ю.М.* Состояние и перспективы профилактики и лечения гнойных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Стоматология 1997; 2: 15–19.

ЕТИОЛОГІЯ ОСТРИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНИХ ЗАБОЛЕВАНЬ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЇ ОБЛАСТІ У ДІТЕЙ *В.І. Куцевляк, Н.В. Одушкіна, Н.І. Коваленко*

Данные микробиологического исследования этиологии воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у детей указывают на разнообразие видового спектра выделенных микроорганизмов. Факультативно анаэробная микрофлора гнойного очага чаще всего представлена ассоциациями стафилококков, стрептококков и кишечной палочки.

Ключевые слова: одонтогенная гнойная инфекция, микрофлора, микробные ассоциации.

ETIOLOGY OF ACUTE INFLAMMATORY DISEASES OF JAW-FACE AREA IN CHILDREN *V.I. Kucevlyak, N.V. Odushkina, N.I. Kovalenko*

Data of microbiological researches of etiology of inflammatory diseases of the jaw-face area in children show the variety of the species spectrum of isolated microorganisms. Facultative anaerobic microflora of the purulent focus most often represents combinations of Staphylococcus, Streptococcus, and Escherichia coli.

Key words: odontogeny purulent infection, microflora, microbial association.

Поступила 26.04.06

ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ ЛЕСОВОЙ*К 50-летию со дня рождения*

Исполнилось 50 лет со дня рождения заслуженного врача Украины, доктора медицинских наук, профессора, ректора Харьковского государственного медицинского университета, директора Харьковского областного клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала, Главного уролога Минздрава Украины Лесового Владимира Николаевича.

Владимир Николаевич родился 2 октября 1956 г. в Харькове. В 1973-м поступил и в 1979-м с отличием окончил лечебный факультет Харьковского медицинского института (ХМИ).

С первых лет обучения в институте занимался научной работой. На первом курсе выполнил студенческую научную работу по биофизическим аспектам ультразвуковой кардиографии, а на пятом курсе опубликовал свою первую печатную работу «Закрытые травмы почки». Врачебную производственную практику проходил в клиниках медицинского факультета Братиславского университета.

С 1980 по 1982 г. находился в рядах Советской Армии в качестве младшего врача войсковой части, которая принимала участие в боевых действиях в Афганистане. Гвардии подполковник.

По окончании службы продолжил обучение в клинической ординатуре на кафедре урологии ХМИ, которую возглавлял заслуженный деятель науки Украины, профессор В.И. Шаповал, с 1984 по 1987 г. он аспирант этой кафедры. С отличием окончил Высшие государственные курсы патентоведения. В 1984 г. впервые в урологическом стационаре региона применил ультразвуковое исследование и провел серию тепловизорных исследований, а в 1986 г. выполнил первую в урологическом центре перкутанную аспирацию кисты почки под контролем УЗИ. Под руководством проф. В.И. Шаповала и проф. Н.И. Пилипенко проводил исследования в области радионуклидной диагностики заболеваний почек. За цикл научных работ по лучевой диагностике морфофункционального состояния выделительных органов в 1987 г. стал лауреатом областной молодежной премии им. А. Зубарева в области науки и техники и был отмечен бронзовой медалью ВДНХ СССР.

В 1988 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Значение количественного анализа транспорта тест-веществ в оценке функционального состояния почек при хроническом пие-

лонефрите». В том же году стал лауреатом ВДНХ СССР за комплекс разработок в области урорадиологии.

В 1987 г. был зачислен на должность ассистента кафедры урологии ХМИ, на которой работал до 1992 г. За этот период повысил квалификацию, пройдя стажировку по общей урологии, эндоурологии, детской урологии, медицинской сексологии, эндофаллопротезированию у профессоров М.Н. Джавад-Заде, Ф.А. Клепикова, В.В. Кришталя, В.В. Красулина, М.И. Когана. В 1990 г. для повышения квалификации был командирован в Миланский университет, где сделал доклад на тему хирургического лечения олеогранулем и был отмечен памятной медалью Миланского университета.

Научные интересы В.Н. Лесового к тому времени распространяются на проблемы лучевой диагностики, андрологии и электрохирургии.

В конце 1992 г. В.Н. Лесовой был направлен в целевую докторантуру при Киевском НИИ урологии и нефрологии, где до 1996 г. работал в отделе неспецифических и специфических воспалительных заболеваний почек и мочевых путей (заведующий – проф. С.П. Пасечников). Параллельно некоторое время исполнял обязанности ведущего научного сотрудника Харьковского НИИ медицинской радиологии и научного руководителя НПК «Полимед» Института электродинамики Харьковского военного университета, где проводил исследования по СВЧ-визуализации биологических объектов.

В 1995 г. ему присвоено научное звание старшего научного сотрудника.

Под руководством директора Института урологии и нефрологии АМН Украины академиком НАН и АМН Украины А.Ф. Возианова и при консультативной помощи директора Харьковского НИИ медицинской радиологии проф. Н.И. Пилипенко выполнил докторскую диссертацию на тему «Оптимизация выбора и повышение эффективности лучевой диагностики заболеваний почек».

В январе 1996 г. В.Н. Лесовой был избран заведующим кафедрой урологии Харьковского государственного медицинского университета. При содействии директора нефроурологического центра Харьковской областной клинической больницы проф. В.И. Шаповала и ректора ХГМУ акад. А.Я. Цыганенко в первые же месяцы работы на должности заведующего кафедрой занимается реструктуризацией и переоснащением клинической базы кафедры, а с 1997 г. как Главный уролог области – и подразделений Нефроурологического центра. В клинике появляется современное ультразвуковое и эндоурологическое оборудование, в штате Центра – хирурги и гинекологи. По согласованию с Минздравом Украины создается проблемная лаборатория андрологии и репродукции человека и под руководством В.Н. Лесового разрабатывается первая учебная программа по курсу «Андрология» для медицинских вузов Украины.

Профессор В.Н. Лесовой инициировал и организовал эндоурологическую службу в Харьковском регионе. На базе Урологического центра Харьковской областной клинической больницы в 2001 г. создает и возглавляет самостоятельное учреждение здравоохранения – Харьковский областной клинический центр урологии и нефрологии. Решением Кабинета Министров Украины в 2003 г. Центру присвоено имя его основателя проф. В.И. Шаповала. Сегодня Центр насчитывает свыше 500 сотрудников и предоставляет специализированную помощь около 20 тыс. жителей Харьковской области и г. Харькова ежегодно.

В научной деятельности проф. В.Н. Лесовой приоритетное внимание уделяет интеграции в международные научные и учебные программы, он – член Европейской ассоциации урологов (EAU), Европейской ассоциации репродуктологии и эмбриологии человека (ESHRE), Европейской ассоциации урорадиологии (ESUR). В 1996 г. по его инициативе в Харькове впервые в Восточной Европе под эгидой Всемирной организации здравоохранения проведены курсы повышения квалификации ESHRE, на которых подготовлены и сертифицированы 20 специалистов для Украины.

В клинике урологии ХГМУ и Урологическом центре широко внедряются европейские стандарты диагностики и лечения рака предстательной железы, органосохраняющие операции на почках, методики создания ортотопического мочевого пузыря, эндофаллопротезирования, технологии эндоскопических вмешательств и малоинвазивной хирургии.

В 2000 г. результаты проведенных проф. В.Н. Лесовым исследований публикуются в журнале «European Urology» и на конгрессе в Брюсселе он отмечен «Золотым знаком» EAU. В 2001 г. на конгрессе EAU в Женеве выступает с докладом по результатам применения разработанной совместно с нейрохирургами методики криовоздействия на гипофиз у больных ра-

ком простаты. В этом же году возглавляемые проф. В.Н. Лесовым кафедра и центр официально приглашаются к сотрудничеству ведущими европейскими клиниками в многоцентровых исследованиях по вопросам нейроурологии, андрологии и репродуктологии. Сотрудники кафедры и проблемной лаборатории проходят стажировку и принимают участие в совещаниях специалистов в Будапеште, Хельсинки, Копенгагене, Мальме, Риме, Цюрихе и Париже.

Кроме научной деятельности, проф. В.Н. Лесовой проводит напряженную общественную, педагогическую, врачебную и административную работу. Он является заместителем председателя Харьковской ячейки ассоциации урологов Украины, главным редактором двух научных журналов, членом редколлегии и редакционного совета шести центральных профессиональных журналов, членом Президиума Ассоциации урологов Украины, членом Специализированного ученого совета при Институте урологии АМН Украины, руководителем Учебного научно-производственного комплекса ХГМУ «Урология и нефрология».

Проф. В.Н. Лесовой является автором и соавтором более 250 научных публикаций и 26 изобретений, среди которых монографии «Исследование структурно-функционального состояния почек с помощью методов лучевой диагностики», «Доброкачественная гиперплазия простаты и половая функция», «Рак предстательной железы», «Хвороби нирок і вагітність».

Им лично выполнены свыше двух тысяч операций, пролечены тысячи пациентов. Владимир Николаевич обладает талантом организатора, пользуется уважением и заслуженным авторитетом коллег, подчиненных и больных.

По инициативе В.Н. Лесового в апреле 2002 г. клинике урологии и андрологии ХГМУ присвоено имя проф. А.Г. Подреза. Создан УНПК «Урология и нефрология» им. проф. В.И. Шаповала.

Осенью 2005 г. начался новый этап деятельности профессора В.Н. Лесового – он избран ректором старейшего медицинского вуза страны – Харьковского государственного медицинского университета и назначен Главным урологом Минздрава Украины. Новая высокая должность определяет высокую степень ответственности и широкий круг задач. В этом отношении Владимир Николаевич основной своей стратегией видит сохранение многолетних достижений и традиций коллектива университета и интеграцию его работы в европейскую систему научных и образовательных принципов, а в должности республиканского специалиста – дальнейшее развитие отрасли.

Многолетняя деятельность проф. В.Н. Лесового отмечена присвоением ему Почетного звания «Заслуженный врач Украины» (1998 г.), награждением орденом «За заслуги» III ст. (2003 г.), а также Почетными грамотами Министра здравоохранения, знаком Главы Харьковской облгосадминистрации «Слобожанская слава», знаком Харьковского городского Головы «За старательность», Золотым знаком Европейской ассоциации урологов.

В марте 2006 г. харьковчане оказали В.Н. Лесовому высочайшее доверие – он избран депутатом Харьковского городского совета и возглавил Комиссию по здравоохранению и социальным вопросам, где открылись новые широкие возможности реализации организаторских способностей незаурядного лидера отечественного здравоохранения.

В преддверии славного юбилея Владимир Николаевич полон сил, творческих замыслов, энергии. Желаем ему здоровья, удачи, исполнения желаний, успехов и плодотворной деятельности на ниве столь благородного и милосердного дела, каким является охрана здоровья.

*Ректорат ХГМУ
Харьковский областной клинический центр
урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала
Кафедра урологии и андрологии ХГМУ*