

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 618.11–002.2–036–092.9:615.361

Н.Г. Грищенко, Н.А. Клименко, Н.И. Горголь, С.В. Татарко

ВЛИЯНИЕ КРИОЭКСТРАКТА ПЛАЦЕНТЫ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ЯИЧНИКОВ У МЫШЕЙ

Харьковский национальный медицинский университет

На модели хронического воспаления яичников у мышей показано, что применение криоэкстракта плаценты заметно снижает выраженность и прогрессирование хронического воспаления и увеличивает количество примордиальных фолликулов в яичниках, что указывает на вероятную патогенетическую связь снижения фертильности с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза и на возможность повышения эффективности индукции суперовуляции и проведения экстракорпорального оплодотворения путем использования препарата плаценты.

Ключевые слова: хроническое воспаление яичников, мыши, криоэкстракт плаценты.

Воспалительные процессы органов малого таза у женщин занимают одно из первых мест по частоте встречаемости у гинекологических больных. Среди всех заболеваний органов малого таза на их долю приходится 74–80 % случаев [1].

Зачастую острые воспалительные процессы переходят в хронические, приобретая длительное вялотекущее течение. Традиционные методы лечения, основанные на антибиотикотерапии, не дают и не могут дать стойкого положительного эффекта у таких пациентов, так как нарушены уже механизмы самого воспаления и требуется не только этиотропная, но и противовоспалительная, т. е. патогенетическая, терапия. В свою очередь, в основе перехода острого воспаления в хроническое лежит исходное или возникшее в ходе заболевания нарушение реактивности организма, особенно иммунологической. Последствия повторной воспалительной альтерации — спайки, рубцы, трофические нарушения, которые поддерживают болевые ощущения, влияют на менструальную и генеративную функции. Явления вторичного иммунодефицита, которыми сопровождается хронический воспалительный процесс, в значитель-

ной степени определяют его дальнейшее течение и исход. На первый план выходят изменения в других системах — иммунной, эндокринной, нервной [2].

В последнее время в связи с развитием новых направлений в криобиологии расширились возможности клиницистов по использованию препаратов, изготовленных из тканей фетоплацентарного комплекса. Эти препараты даже при длительном хранении сохраняют свои биологические эффекты [3, 4].

Плацента человека — богатый источник разнообразных биологически активных молекул с большим терапевтическим потенциалом относительно возможностей коррекции иммунологического дисбаланса [5, 6]. Как известно, плацента секретирует практически все гормоны организма человека, свыше 40 иммуномодуляторов, является естественным депо витаминов, ферментов, гемопоэтинов и других биологически активных соединений, в том числе повышающих устойчивость ткани к гипоксии и стимулирующих процессы репарации [7, 8].

В клинике нашли применение трансплантаты, изготовленные из ткани плаценты и амниотической оболочки. Механизм их действия основан на сохранении в криокон-

© Н.Г. Грищенко, Н.А. Клименко, Н.И. Горголь, С.В. Татарко, 2010

сервированной ткани метаболически активных веществ естественного происхождения, корректирующих иммунный статус пациента и оказывающих полифармакологический эффект специфической и неспецифической направленности. На поиск новых путей лечения больных с хроническими заболеваниями органов малого таза с использованием препаратов плаценты и фетоплацентарного комплекса направлены работы многих авторов [9–12].

Криоэкстракт плаценты (КП), являясь одним из наиболее простых в хранении и использовании криопрепаратов, обладает выраженными иммунокорректирующими и регенеративными свойствами, выгодно отличаясь от препаратов, подвергнутых термической обработке [13, 14]. Экстракты плаценты издавна использовались как активаторы физиологических функций в организме человека [15].

Целью настоящего исследования было оценить в эксперименте влияние препарата «Криоцелл — криоэкстракт плаценты» (Криоцелл КП) (сертификат о госрегистрации Украины № 604/06300200000 от 04.07.06) на модели хронического воспалительного процесса органов малого таза.

Материал и методы. Опыты поставлены на 42 мышках-самках линии BALB/с массой 18–20 г. Животным внутривентрально вводили 1 мг λ -карагинена («Sigma», США) в 0,5 мл изотонического раствора хлорида натрия [16].

Дозировку КП для лабораторных животных рассчитывали по методу дозирования веществ для млекопитающих по константам биологической активности с учетом коэффициента видовой устойчивости. Характеризуя резистентность млекопитающих к ксенобиотикам, определяли коэффициент видовой устойчивости, учитывающий такие параметры, как основной обмен, объем сердечной деятельности, уровень развития центральной нервной системы [17]. Расчетная величина дозы КП составила 0,2 мл для мыши массой 20 г. Препарат вводили подкожно 1 раз в сутки на протяжении 5 дней, первый раз — сразу после вызывания воспаления. Животных забивали декапитацией под эфирным наркозом на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки воспаления.

У выведенных из эксперимента животных забирали яичники с прилежащими прядями сальника. Полученный материал фиксировали в 10 % водном растворе нейтрального формалина. По окончании спирто-

вой проводки материал подвергали парафиновой проводке, после чего изготавливали серийные срезы толщиной $(4-5) \times 10^{-6}$ м. Обзорные препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для общей оценки состояния исследуемых тканей и морфометрического исследования. Окрашивание препаратов фукселем на эластические волокна по Вейгерту с докрасиванием пикрофуксином по методу ван Гизон использовали для выявления и дифференцировки соединительнотканых структур. Гистологические методики выполняли по прописям, изложенным в руководствах по гистологической технике и гистохимии [18–21].

Микропрепараты изучали на микроскопе «Olympus» ВХ-41 (Япония) с последующим микроскопическим фотографированием.

Количественную морфометрическую оценку клеточного состава воспалительного инфильтрата проводили с помощью компьютерного цитоанализатора «Olympus», окуляр-микрометра АМ9-2. При увеличении $\times 400$ на поверхность изображения гистологических препаратов накладывали сетку, имеющую равноудаленные точки (в нашем исследовании использовалась сетка Автандилова из 100 точек) и производили дифференцированный подсчет точек, приходящихся на ту или иную клеточную форму. Определяли количество различных клеточных элементов воспалительного инфильтрата: фибробластов, фиброцитов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофильных гранулоцитов, плазматических клеток, эпителиоидных клеток.

Перед забоем животных из хвостовой вены получали периферическую кровь и определяли общее количество лейкоцитов в крови и лейкоцитарную формулу стандартными методами [22].

Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики с использованием стандартных программ корреляционного анализа, вычислением средних арифметических величин: M , m , σ [23].

Результаты и их обсуждение. В группе контроля на введение КП гистологическое строение яичников экспериментальных животных соответствует физиологической норме для половозрелых особей. Поверхность яичника покрыта однослойным кубическим эпителием, под которым лежит умеренно фуксинофильная белочная оболочка. Корковое вещество яичников широкое, его соединительнотканная основа представлена

волокнистыми структурами и клетками фибробластического ряда. В корковом веществе обнаруживаются фолликулы и желтые тела, находящиеся в различных стадиях роста, созревания и инволюции. В рыхлой соединительной ткани мозгового вещества определяются многочисленные полнокровные сосуды артериального и венозного типов (рис. 1).

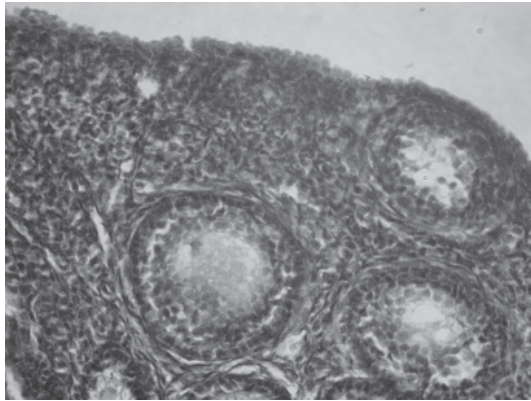


Рис. 1. Фрагмент яичника. Отсутствие воспалительных изменений на поверхности и в слоях яичника. Введение КП. Группа контроля. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

При морфометрическом исследовании клеточного состава стромы яичников установлено, что преобладающими клеточными элементами являются клетки фибробластического ряда: фибробласты и фиброциты — $(7,3 \pm 0,4)$ и $(40,40 \pm 0,59)$ % соответственно. Макрофаги составляют $(15,80 \pm 0,65)$ %, что незначительно больше, чем у intactных мышей [16]. Лимфоциты и нейтрофильные гранулоциты имеют практически одинаковое представительство — $(13,90 \pm 0,43)$ и $(13,95 \pm 0,51)$ % соответственно. Полностью клеточный состав представлен в табл. 1. Он практически идентичен таковому в группе контроля при естественном течении воспалительного процесса (т. е. у intactных мышей) [16].

В ткани прилежащего сальника определяются полнокровные сосуды микроциркуляторного русла (рис. 2).

Таким образом, среди гистологических особенностей яичников и сальника при введении КП можно отметить более выраженную, чем у intactных животных, дилатацию и полнокровие сосудов микроциркуляторного русла.

При изучении морфологических изменений в яичниках при воспалении на фоне введения КП установлено, что на 1-е сутки воспаления на поверхностном кубическом

эпителии обнаруживаются незначительные очаговые наложения фибрина, в которых определяются макрофаги и нейтрофильные гранулоциты. По данным морфометрического исследования, в зоне поверхностных воспалительных изменений преобладающими клеточными формами являются макрофаги — $(31,30 \pm 2,55)$ %, на популяцию лимфоцитов приходится $(25,65 \pm 2,19)$ %, что превышает соответствующие показатели при естественном течении воспаления.

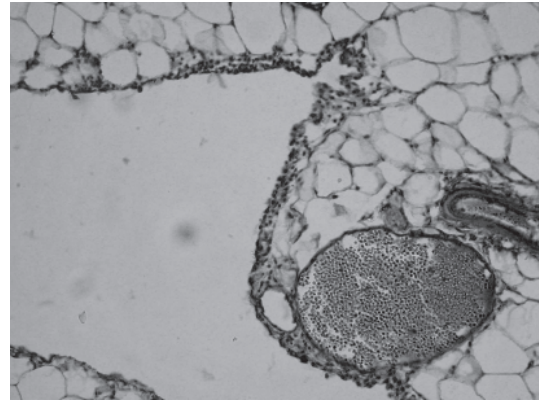


Рис. 2. Фрагмент сальника. Выраженное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. Введение КП. Группа контроля. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

что превышает соответствующие показатели при естественном течении воспаления. Популяция нейтрофильных гранулоцитов немногочисленна по сравнению с таковой на 1-е сутки при обычном ходе воспаления, они составляют всего лишь $(6,25 \pm 0,83)$ % от общего количества клеток воспалительного инфильтрата. Количество нейтрофильных гранулоцитов вдвое уменьшается по сравнению с контролем на введение препарата (табл. 1). В толще ткани яичников воспалительные изменения не регистрируются. Сосуды коркового слоя — с признаками умеренно выраженной дилатации и полнокровия (рис. 3).

В сальнике определяется слабо выраженное серозное воспаление с преобладанием в клеточном составе макрофагов и лимфоцитов, а нейтрофильные гранулоциты встречаются в виде единичных клеточных форм. Циркуляторные расстройства в виде полнокровия капилляров, артериол и венул выражены умеренно (рис. 4).

На 3-и сутки на эпителиальном покрове яичника фибрин активно резорбируется, кое-где сохраняясь в виде рыхлых наложений с очаговыми скоплениями макрофагов и лимфоцитов, нейтрофильные гранулоциты — единичные (рис. 5). По данным морфометрического исследования, на популяцию

Таблица 1. Клеточный состав очага хронического воспаления в яичниках у мышей

Срок исследования	Фибробласты	Фibroциты	Макрофаги	Лимфоциты
Контроль	7,30±0,40	40,40±0,59	15,80±0,65	13,90±0,43
1-е сутки	3,80±0,75 [#]	18,50±1,90 [@]	31,30±2,55 [@]	25,65±2,19 ^{@@1}
3-и сутки	4,35±0,89* [#]	12,45±1,91 ^{@#1}	37,80±1,41 ^{@@1}	14,40±1,11 ^{#1}
7-е сутки	14,90±0,55 ^{@@1}	22,05±0,60 ^{@@1}	22,35±0,51 ^{@@1}	24,70±0,63 ^{@@1}
14-е сутки	13,65±0,84 ^{@@1}	16,55±0,79 [@]	13,05±0,92* ^{@1}	36,55±0,96 ^{@@1}
21-е сутки	23,65±0,68 ^{@@1}	15,70±0,72 ^{@@1}	11,35±0,51 ^{@@1}	31,30±1,20 ^{@*1}
28-е сутки	20,30±0,48 ^{@@1}	23,75±0,97 ^{@@1}	10,00±0,40 ^{@@1}	29,60±0,69 ^{@@1}

Примечание. Различия достоверны при сравнении с контролем (введение КП): * p<0,05; # p<0,01; @@1 p<0,001.

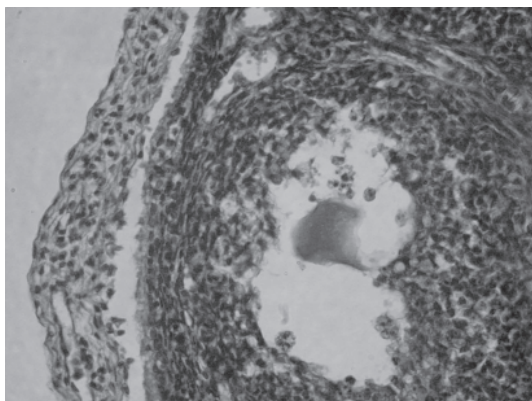


Рис. 3. Фрагмент яичника. Поверхность эпителиального покрова с небольшими фибриновыми наложениями, среди клеток воспалительного инфильтрата преобладают макрофаги и лимфоциты. 1-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, × 400

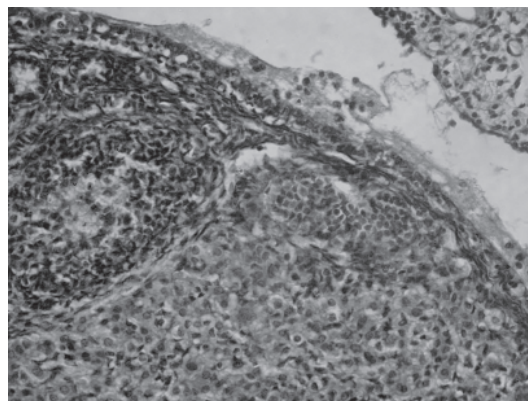


Рис. 5. Фрагмент яичника. На поверхности яичника в рыхлых массах фибрина определяются макрофаги и лимфоциты, нейтрофильные гранулоциты — единичные. 3-и сутки. Окраска гематоксилином и эозином, × 400

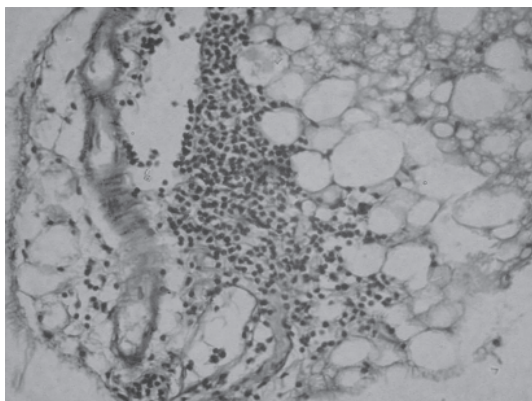


Рис. 4. Фрагмент слюнной железы. Среди клеток воспалительного инфильтрата преобладают макрофаги и лимфоциты. 1-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

макрофагов приходится (37,80±1,41) %, что превышает показатель 1-х суток. В то же время количество лимфоцитов сокращается почти вдвое и составляет (14,4±1,1) %. На долю нейтрофильных гранулоцитов при-

ходит (6,40±0,96) % от общего количества клеток воспалительного инфильтрата, т. е. их уровень не меняется по сравнению с таковым на 1-е сутки, но оказывается значительно меньше, чем в аналогичный срок наблюдений при естественном течении воспалительного процесса. Достаточно в воспалительном инфильтрате представлены также плазматические клетки и эозинофилы (табл. 1).

Воспалительные изменения в коре и глубоких отделах яичников не отмечаются.

В слюнной железе воспалительный процесс более выражен, чем в яичниках. На фоне циркуляторных расстройств в виде полнокровия капилляров, артериол и венул определяются очаговые инфильтраты, среди клеточных элементов которых также доминируют макрофаги с примесью лимфоцитов и немногочисленных нейтрофильных гранулоцитов (рис. 6).

Как показало исследование, на 3-и сутки воспаления в составе воспалительного инфильтрата значительно представлена попу-

на фоне введения криоэкстракта плаценты ($M \pm t$)

Эозинофилы	Нейтрофильные гранулоциты	Плазматические клетки	Эпителиоидные клетки
4,55±0,49	13,95±0,51	2,65±0,27	1,45±0,28
3,50±0,69	6,25±0,83 ^{@1}	5,20±0,79 ^{#1}	5,80±1,01 ^{#1}
7,95±0,62 ^{#1}	6,40±0,96 ^{@1}	5,30±0,78 ^{@1}	11,35±2,04 ^{@1}
2,10±0,34 [#]	2,65±0,41 ^{@1}	2,70±0,31 ^{*1}	8,55±0,62 ^{@1}
6,65±0,93 ^{#1}	3,10±0,30 ^{@1}	5,95±0,77 ^{#1}	4,50±0,72 [#]
2,75±0,68	3,15±0,35 ^{@1}	4,30±0,83	7,80±0,54 ^{@1}
2,35±0,35 ^{#1}	3,05±0,36 ^{@1}	3,90±0,52 ^{@1}	7,05±0,42 ^{@1}

[@] $p \leq 0,001$; с показателем при естественном течении воспаления в аналогичном сроке: ^{*1} $p \leq 0,05$; ^{#1} $p \leq 0,01$;

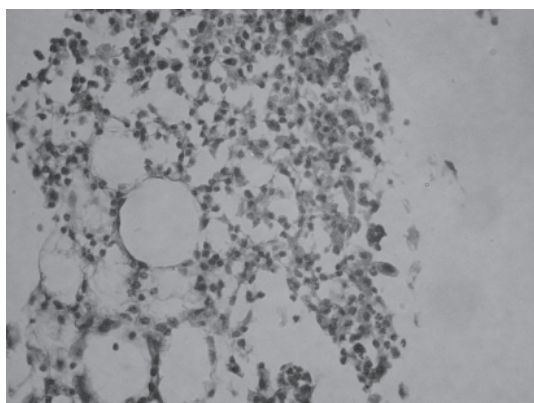


Рис. 6. Фрагмент сальника. В воспалительном инфильтрате доминируют макрофаги с примесью лимфоцитов и немногочисленных нейтрофильных гранулоцитов. 3-и сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

ления макрофагов, что наряду с усилением полнокровия сосудов микроциркуляторного русла является особенностью данной серии эксперимента.

На 7-е сутки большая часть фибрина на поверхности эпителиального покрова деградирует, а там, где остатки фибрина сохраняются, количество клеточных элементов в нем незначительное. В коре и мозговом веществе яичников определяются умеренно полнокровные сосуды микроциркуляторного русла. Среди элементов воспалительного инфильтрата в поверхностных отделах коры яичников определяются макрофаги — (22,35±0,51) %, а нейтрофильные гранулоциты представлены незначительно — (2,65±0,41) % — или не определяются вовсе (рис. 7). Количество лимфоцитов вновь возрастает, по сравнению с таковым на 3-и сутки, и, по данным морфометрического исследования, составляет (24,70±0,63) % (табл. 1).

В сальнике на фоне слабо выраженной реакции микроциркуляторного русла в

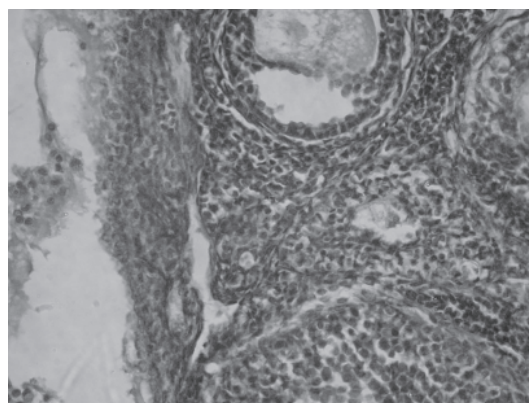


Рис. 7. Фрагмент яичника. Поверхность эпителиального покрова с очаговыми фибринозными наложениями и единичными макрофагами и лимфоцитами. 7-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

составе мелкоочагового, преимущественно периваскулярного, воспалительного инфильтрата определяются макрофаги и лимфоциты. Нейтрофильная составляющая воспалительного инфильтрата отсутствует или выражена крайне незначительно.

На 14-е сутки фибрин на поверхности яичника практически полностью деградирует, в нем в виде отдельных клеточных форм и небольших скоплений определяются макрофаги, другие клеточные элементы не регистрируются. В белочной оболочке и корковом веществе яичника в составе воспалительного инфильтрата определяются макрофаги, одновременно увеличивается количество лимфоцитов, нейтрофильные гранулоциты единичные или отсутствуют (рис. 8).

Согласно данным морфометрического исследования, в составе воспалительного инфильтрата доминируют лимфоциты — (36,55±0,96) %, вторую по численности группу клеток составляют макрофаги —

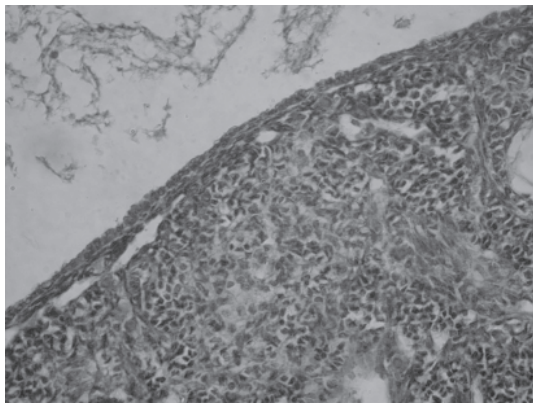


Рис. 8. Фрагмент яичника. Среди элементов воспалительного инфильтрата в белочной оболочке и корковом веществе доминируют макрофаги и лимфоциты. 14-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

($13,05 \pm 0,92$) %. Практически отсутствуют или представлены единичными формами нейтрофильные гранулоциты, количество их почти втрое меньше соответствующего показателя при естественном течении воспалительного процесса. В то же время количество эозинофилов и плазмочитов вновь увеличивается, приближаясь к аналогичным показателям 3-х суток (табл. 1). Циркуляторные расстройства в яичнике выражены слабо.

Обращает на себя внимание тот факт, что в 66,67 % исследованных яичников отмечается увеличение количества примордиальных фолликулов.

В сальнике циркуляторные расстройства не выражены, а среди элементов воспалительного инфильтрата, который носит очаговый, преимущественно периваскулярный характер, преобладают лимфоциты и макрофаги. Нейтрофильные гранулоциты представлены единичными клеточными формами или, чаще, не обнаруживаются (рис. 9).

На 21-е сутки в большей части наблюдений на поверхности эпителия, покрывающего яичник, фибрин не определяется. Среди клеток воспалительного инфильтрата количество макрофагов — ($11,35 \pm 0,51$) % — и лимфоцитов — ($31,3 \pm 1,2$) % — уменьшается относительно таковых на 14-е сутки, а количество нейтрофильных гранулоцитов остается на прежнем уровне — ($3,15 \pm 0,35$) %. Возрастает количество эпителиоидных клеток и клеток фибробластического ряда (рис. 10), при этом доминирующими клеточными формами выступают клетки фибробластического ряда (табл. 1).

В сальнике реакция микроциркуляторного русла выражена слабо. Среди элемен-

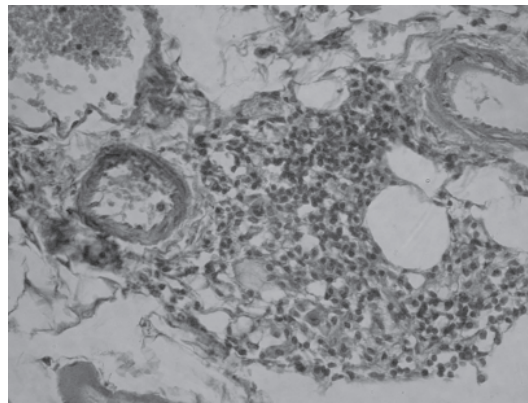


Рис. 9. Фрагмент сальника. Среди элементов воспалительного инфильтрата определяются лимфоциты и макрофаги. 14-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

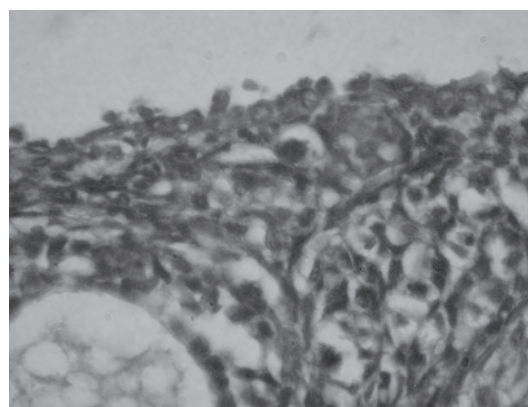


Рис. 10. Фрагмент яичника. Среди элементов воспалительного инфильтрата в белочной оболочке и корковом веществе — единичные макрофаги и лимфоциты. 21-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$

тов воспалительного инфильтрата, который представлен небольшими очаговыми, преимущественно периваскулярными, скоплениями клеток, определяются лимфоциты, плазмочиты и макрофаги, а также многочисленные клетки фибробластического ряда и эпителиоидные клетки. Нейтрофильные гранулоциты в составе клеточных коопераций не определяются (рис. 11).

На 28-е сутки во всех исследованных яичниках, а именно: на поверхности яичника и в неглубоких отделах коркового слоя, имеет место слабо выраженный воспалительный процесс с участием лимфоцитов, макрофагов и плазмочитов (рис. 12). При этом доминируют лимфоциты — ($29,60 \pm 0,69$) %, а количество макрофагов продолжает снижаться до ($10,0 \pm 0,4$) %. В составе клеточного инфильтрата происходит увеличение количества клеток фибробластического ряда (табл. 1).

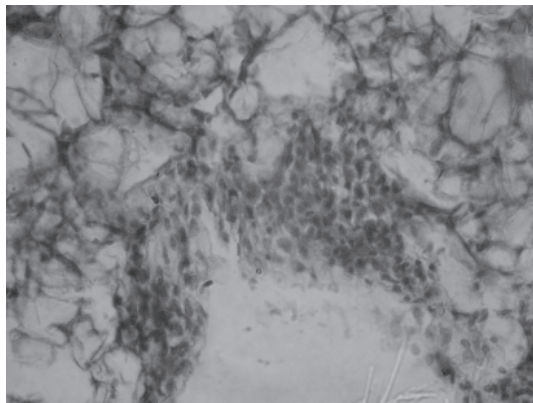


Рис. 11. Фрагмент слюняка. В очагах воспалительного инфильтрата определяются лимфоциты, эпителиоидные клетки и клетки фибробластического ряда. 21-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

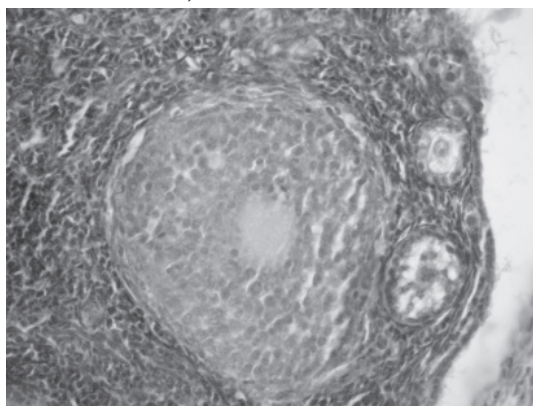


Рис. 12. Фрагмент яичника. Среди элементов воспалительного инфильтрата в белочной оболочке и корковом веществе доминируют макрофаги и лимфоциты. 28-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

В слюняке среди элементов воспалительного инфильтрата определяются лимфоциты, плазмциты и макрофаги. Нейтрофильные гранулоциты представлены редкими экземплярами (рис. 13).

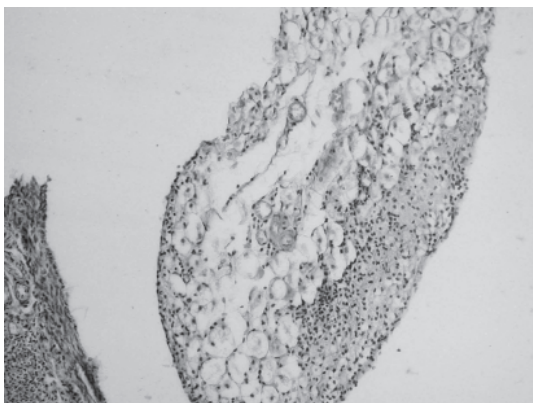


Рис. 13. Фрагмент слюняка с очаговым воспалительным инфильтратом. 28-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Результаты морфологического и морфометрического исследований свидетельствуют о том, что динамика воспалительного процесса на фоне введения КП существенно отличается от таковой при естественном течении воспаления. Значительно угнетается нейтрофильная и усиливается макрофагально-фибробластическая реакция уже в самом начале процесса, что отражает выраженный противовоспалительный эффект криоэкстракта. Введение КП ведет к ограничению альтеративных явлений в очаге воспаления и одновременно стимулирует репаративные процессы. Гормоны и биоактивные вещества КП вызывают дилатацию и полнокровие микрососудов тканей, что имеет существенное значение для улучшения течения воспалительного процесса, т. е. в их противовоспалительном эффекте.

Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что в 66,67 % яичников данной экспериментальной серии отмечается увеличение количества примордиальных фолликулов, что, вероятнее всего, связано с влиянием гормонов, содержащихся в КП, и улучшением течения воспалительного процесса.

При изучении лейкоцитарной реакции периферической крови установлено, что введение КП заметно (хотя и недостоверно, из-за больших индивидуальных колебаний показателей) повышает общее количество лейкоцитов и содержание всех форм лейкоцитов в крови (табл. 2), что, по-видимому, обусловлено его стимулирующим действием на гемопоэз и выход лейкоцитов в кровь и имеет значение в повышении резистентности организма. В частности, наблюдаемая уже в контроле на введение КП вазодилатация и усиленное кровенаполнение тканей, вероятно, увеличивает выход лейкоцитов из костного мозга в кровь, так как механизм этого выхода состоит в вымывании клеток кровью из костномозгового постмитотического резервного пула. В свою очередь, вазодилатация и усиленное кровенаполнение тканей, видимо, объясняются действием гормонов и других биологически активных веществ самого КП, а также усиленно высвобождаемых под их влиянием в организме. Как известно, мощными вазодилататорами являются простагландины, окись азота, цитокины и др. [24].

При воспалении на фоне действия КП общее количество лейкоцитов и содержание отдельных форм лейкоцитов возрастают намного больше, чем при естественном течении процесса. Так, общее количество лей-

Таблица 2. Лейкоциты периферической крови мышей в динамике хронического

Срок исследования	Общее количество	Эозинофилы
Контроль	4,742±1,237	0,055±0,035
1-е сутки	2,617±0,148	0,068±0,043
3-и сутки	4,642±0,675* ¹	0,038±0,025
7-е сутки	8,433±1,134* ^{#1}	0,100±0,038
14-е сутки	10,570±1,477 ^{#1}	0,114±0,082
21-е сутки	6,658±1,047* ¹	0,109±0,057
28-е сутки	5,717±0,309	0,053±0,026

Примечание. Различия достоверны при сравнении с контролем (введение КП): * p<0,05; # p<0,01;

коцитов достоверно превышает таковое при воспалении без применения КП с 3-х по 21-е сутки, количество сегментоядерных нейтрофилов — с 7-х по 28-е сутки, палочкоядерных — на 14-е сутки (табл. 2). В то же время на 1-е сутки имеется тенденция к нейтропении и вообще к лейкопении, а на 3-и сутки количество палочкоядерных нейтрофилов достоверно ниже, тогда как при естественном течении воспаления уже на 1-е сутки обнаруживается нейтрофилия. Учитывая, что при воспалении на фоне действия КП нейтрофильная инфильтрация очага значительно снижена на протяжении всего исследования, первоначальная нейтропения и последующий более выраженный нейтрофилез обусловлены уменьшенной эмиграцией нейтрофилов и, соответственно, сначала сниженной мобилизацией их из костного мозга, а затем задержкой их в крови.

Содержание лимфоцитов в крови при воспалении на фоне действия КП на 1-е сутки ниже такового при естественном течении процесса, а со 2-х по 21-е сутки — выше (табл. 2). Следует также отметить, что в первом случае на 1-е сутки обнаруживается лимфопения по сравнению с контролем на введение КП. Кроме того, в то время как при естественном течении воспаления пик содержания лимфоцитов в крови приходится на 14-е сутки, при воспалении на фоне действия КП — на 7-е. Все это отражает более значительное участие лимфоцитов во втором случае. Как указывалось, в этом случае происходит и более выраженное привлечение их в очаг. Как известно, лимфоциты — регуляторы («дирижеры») функций и взаимодействия других клеток, их усиленное вовлечение является прежде всего компенсаторно-приспособительным, направленным на улучшение течения воспаления [25].

При воспалении на фоне действия КП на 1-е сутки отмечается некоторое снижение количества моноцитов в крови по сравнению с контролем на препарат, а в дальнейшем оно возрастает и остается выше контроля до конца исследования, причем достоверно — на 7–21-е сутки с пиком на 7-е сутки (табл. 2). В то же время при естественном течении воспаления моноцитоз имеет место на протяжении всего исследования. Кроме того, в первом случае содержание моноцитов в крови на 7–14-е сутки значительно выше, а на 21–28-е сутки — достоверно ниже, чем во втором. В очаге воспаления моноцитов в первом случае сначала (до 3-х суток) больше, а затем (до конца исследования) намного меньше, чем во втором. Все это свидетельствует сначала об усиленном, а затем об уменьшенном вовлечении моноцитов в воспаление на фоне действия КП по сравнению с естественным течением процесса, что, по-видимому, объясняется тем, что моноциты, с одной стороны, являются клетками раннего очищения очага, а с другой — основными эффекторами хронического воспаления, т. е. при действии КП создаются условия для более эффективного тканевого очищения очага и предупреждения хронизации процесса.

В то же время ввиду персистенции флогена, в данном случае невозможности своевременной полной элиминации гранул карагинена, хроническое воспаление, безусловно, развивается. Как известно, в клинике причинами хронизации воспаления чаще всего являются персистирующая инфекция вследствие ее особенностей или снижения иммунологической реактивности организма и развитие аутоиммунного процесса, а также инородные частицы или постоянное механическое или химическое раздражение

воспаления яичников на фоне введения криоэкстракта плаценты, $(M \pm m) \times 10^9 / л$

Нейтрофилы		Лимфоциты	Моноциты
палочкоядерные	сегментоядерные		
0,141±0,110	1,027±0,602	3,301±0,498	0,2175±0,0174
0,094±0,021	0,835±0,072	1,455±0,110 ^{*1}	0,199±0,043
0,025±0,016 ^{*1}	1,389±0,377	2,669±0,177 ^{*1}	0,353±0,131
0,143±0,096	2,313±0,494 ^{#1}	5,260±0,634 ^{* #1}	0,617±0,097 [#]
0,753±0,297 ^{*1}	4,270±1,519 ^{*1}	4,825±0,585	0,612±0,171 [#]
0,027±0,027	1,479±0,232 ^{@1}	4,602±0,767 ^{*1}	0,4130±0,045 ^{# #1}
0,035±0,022	1,726±0,246 ^{@1}	3,595±0,452	0,307±0,042 ^{@1}

с показателем при естественном течении воспаления в аналогичном сроке: ^{*1} p<0,05; ^{#1} p<0,01; ^{@1} p<0,001.

ткани. Однако очевидным является тот факт, что введение КП заметно уменьшает выраженность и прогрессирование хронического воспаления.

Механизм противовоспалительного влияния КП, по-видимому, связан с влиянием гормонов, содержащихся в нем, — прогестерона, эстрадиола, пролактина, гонадотропина. Они могут влиять на «клетки воспаления» (лейкоциты, тканевые макрофаги, фибробласты, тучные клетки, эндотелиоциты), костный мозг, микроциркуляцию как непосредственно (через специфические рецепторы), так и опосредованно через медиаторы и соответствующие рецепторы для последних. В обоих случаях это влияние опосредуется изменениями концентраций внутриклеточных циклических нуклеотидов, ферментных систем, ионов, функционирования ионных транспортных систем и т. д.

Так, эстрогены увеличивают количество моноцитов в крови и их продукцию в костном мозге [26], пролиферацию макрофагов [27] и их функциональную активность [28]. Эстрадиол тормозит синтез макрофагами макрокортина, который угнетает высвобождение провоспалительных арахидоновой кислоты и эйкозаноидов [29], действующих главным образом за счет лейкоцитарной инфильтрации [30]. Гормоны являются индукторами биосинтеза ряда ферментных белков, которые, в свою очередь, имеют существенное значение в саморегуляции лейкоцитарной инфильтрации при воспалении [31]. Фибробласты имеют рецепторы для эстрогенов и реагируют на действие гормонов повышением синтеза белков [32]. Кроме того, половые гормоны, в частности эстрогены, стимулируют пролиферацию фибробластов [33]. Одновременно половые гормо-

ны через вазоактивные медиаторы и модуляторы воспаления регулируют микроциркуляцию и повышают сосудистую проницаемость [34], что является благоприятным условием лейкоцитарной инфильтрации очага воспаления [35]. Тканевым препаратам свойственен выраженный антиоксидантный эффект, и их противовоспалительное действие, которое выражается в изменениях клеточной динамики очага воспаления и лейкоцитарной реакции крови, может быть связано с устранением провоспалительной модуляции реакций системы крови активными формами кислорода и продуктами перекисного окисления липидов [30] вследствие стимуляции физиологической антиоксидантной системы [36].

Следовательно, КП модулирует течение воспаления, которое, как известно, является триединством реакций системы крови, микроциркуляторного русла и соединительной ткани [24, 37]. Это, в свою очередь, выражается в соответствующих изменениях клеточного состава очага воспаления и лейкоцитарной реакции периферической крови и, в конечном итоге, способствует улучшению течения воспаления.

Вывод

Применение криоэкстракта плаценты заметно снижает выраженность и прогрессирование хронического воспаления и увеличивает количество примордиальных фолликулов в яичниках, что указывает на вероятную патогенетическую связь снижения фертильности с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза и на возможность повышения эффективности индукции суперовуляции и проведения экстракорпорального оплодотворения путем использования препарата плаценты.

Список литературы

1. Дубоссарская З. М. Хронические воспалительные процессы внутренних женских половых органов / Дубоссарская З. М., Миляновский А. И., Коляденко В. Г. — К. : Здоров'я, 1991. — С. 115–118.
2. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. — М. : ООО «Мед. информ. агентство», 2003. — 604 с.
3. Грищенко В. И. Новые криобиологические технологии получения клеточных и тканевых фетоплацентарных трансплантатов и их использование в медицине / В. И. Грищенко, Т. Н. Юрченко, О. С. Прокопюк // Трансплантологія. — 2004. — Т. 7, № 3. — С. 123–129.
4. Юрченко Т. Н. Клеточная и тканевая трансплантация. Биопрепараты / Юрченко Т. Н., Прокопюк О. С., Ломако В. В. — Харьков : ИПКиК НАНУ, МНЦ криобиологии и криомедицины НАН, АМН и МЗ Украины, 2003. — 67 с.
5. Human placenta promotes IL-8 expression through activation of JNK/SAPK and transcription factors NF-kappa B and AP-1 in PMA-differentiated THP-1 cells / S. S. Kang, S. S. Woo, J. Im [et al.] // Int. Immunopharmacol. — 2007. — V. 7, № 11. — P. 1488–1495.
6. Дьомін Ю. А. Особливості імунної реакції реципієнта на криоконсервований трансплантат фетальних клітин / Ю. А. Дьомін, М. М. Попов, О. А. Романова // Клінічна фармація. — 2001. — Т. 5, № 4. — С. 29–32.
7. Datta P. Spectroscopic and chromatographic evidences of NADPH in human placental extract used as wound healer / P. Datta, D. Bhattacharyya // J. Pharm. Biomed. Anal. — 2004. — V. 34, № 5. — P. 1091–1098.
8. Плацента — источник биологически активных веществ / Р. Морозова, Е. Козулина, И. Ниженко [и др.] // Укр. біохім. журн. — 1999. — Т. 4, № 4. — С. 21–29.
9. Кузьмина И. Ю. Использование криоконсервированной ткани плаценты для лечения фетоплацентарной недостаточности / И. Ю. Кузьмина, В. И. Грищенко, О. С. Прокопюк // І з'їзд товариства криобіології і криомедицини : зб. наук. робіт. — Харків, 1995. — С. 130–131.
10. Грищенко В. І. Застосування тканинних біопрепаратів в лікуванні хворих з запальними процесами придатків матки / В. І. Грищенко, В. А. Пітько, О. В. Нерадовська // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — К., 2000. — С. 420–422.
11. Пітько В. А. Влияние криоэкстракта хориона на состояние иммунитета у женщин с подострым сальпингоофоритом / В. А. Пітько, В. И. Грищенко, Н. П. Суббота // Проблемы криобиологии. — 2000. — № 1. — С. 81–85.
12. Пітько В. А. Динамика биохимических показателей в плазме крови женщин с подострым сальпингоофоритом при трансплантации криоконсервированной хориальной ткани / В. А. Пітько // Проблемы криобиологии. — 2001. — № 1. — С. 76–79.
13. Canine bone marrow cells differentiate into hepatocyte-like cells and placental hydrolysate is a potential inducer / S. Neo, T. Ishikawa, K. Ogiwara [et al.] // Res. Veterin. Sci. — 2009. — V. 87, № 1. — P. 1–6.
14. Human placental extract stimulates liver regeneration in rats / K. X. Liu, Y. Kato, T. Kaku, Y. Sugiyama // Biol. Pharmaceut. Bull. — 1998. — V. 21, № 1. — P. 44–49.
15. Growth-promoting activity of hominis placenta extract on regenerating sciatic nerve / T. B. Seo, I. S. Han, J. H. Yoon [et al.] // Acta Pharmacol. Sin. — 2006. — V. 27, № 1. — P. 50–58.
16. Обоснование модели реактивного хронического воспаления яичников у мышей / Н. Г. Грищенко, Н. А. Клименко, Н. И. Горголь, С. В. Татарко // Эксперим. і клін. медицина. — 2009. — № 4. — С. 10–17.
17. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Докл. АН СССР. — 1979. — Т. 247, № 6. — С. 1513–1516.
18. Лили Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лили. — М. : Мир, 1960. — 648 с.
19. Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники / Г. А. Меркулов. — М. : Медицина, 1961. — 339 с.
20. Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная) / Э. Пирс. — М. : Иностран. лит-ра, 1962. — 962 с.
21. Микроскопическая техника : [руководство / под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова]. — М. : Медицина, 1996. — 544 с.
22. Лабораторные методы исследования в клинике : [справочник / под ред. В. В. Меньшикова]. — М. : Медицина, 1987. — 368 с.
23. Кулаицев А. П. Методы и средства анализа данных в среде Windows STADIA / А. П. Кулаицев. — М. : Информатика и компьютеры, 1999. — 341 с.
24. Дыгай А. М. Воспаление и гемопоэз / А. М. Дыгай, Н. А. Клименко. — Томск : Изд-во Томск. ун-та, 1992. — 276 с.

25. *Клименко Н. А.* Патогенетическое обоснование возможности применения лигандов и блокаторов опиоидных рецепторов при воспалении / Н. А. Клименко, Е. Ю. Литвиненко, В. В. Золотухин // Харківська хірургічна школа. — 2009. — № 3. — С. 270–274.
26. *Ремизова В. А.* Действие ДОКСА и эстрогенов на лейкоцитарную систему / В. А. Ремизова // Проблемы реактивности и адаптации. — Иркутск, 1982. — С. 129–131.
27. *Borman G. A.* The effect of adult exposure to diethylstilbestrol in the mouse in macrophage function and numbers / G. A. Borman, M. I. Luster, J. H. Dean // J. Reticuloendothel. Soc. — 1980. — V. 28, № 6. — P. 547–560.
28. *Юрина Н. А.* Коррелятивные отношения активности поверхности макрофагов и их лизосом в различных условиях функционирования / Н. А. Юрина, А. И. Радостина // IV Всесоюз. конф. по патологии клетки. — М.: Изд-во АМН СССР, 1987. — С. 62.
29. *Осняч В. С.* Возможные пути регуляции макрофагов / В. С. Осняч // Фармакология и токсикология. — 1986. — Т. 49, № 4. — С. 115–120.
30. *Клименко М. О.* Роль активных радикалов кислорода в реакциях системы крови при заpalенні / М. О. Клименко, О. М. Шевченко // Фізіол. журн. — 1997. — Т. 43, № 5–6. — С. 70–75.
31. *Клименко М. О.* Модуляція судинних та клітинних реакцій модуляторами заpalення / М. О. Клименко, Р. У. Ліпшиць, С. В. Татарко // Фізіол. журн.: матеріали пленуму товариства патофізіологів України (м. Чернівці, 1998). — 1998. — Т. 44, № 4. — С. 83.
32. *Гвоздова М. Д.* Влияние эстрадиола на культивируемые фибробласты кожи и содержание половых стероидных гормонов в крови женщин, страдающих системной склеродермией / М. Д. Гвоздова, А. Ф. Панасюк, Л. Н. Кашникова // Тер. архив. — 1984. — Т. 56, № 5. — С. 39–42.
33. *Haslan S. Z.* Estrogen responsiveness of normal mouse mammary in primary cell culture: Association of mammary fibroblasts with estrogenic regulation of progesterone receptors / S. Z. Haslan, M. L. Levely // Endocrinology. — 1985. — V. 116, № 5. — P. 1835–1844.
34. *Караченцев А. Н.* Вазоактивные эффекты половых гормонов / А. Н. Караченцев, В. П. Серов // Проблемы эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 2. — С. 45–53.
35. *Клименко Н. А.* О единстве повреждения и защиты в воспалении / Н. А. Клименко // Врач. практика. — 1998. — № 6. — С. 4–8.
36. *Аряев Н. Л.* Хемилюминесценция плазмы крови и активность супероксиддисмутазы у детей первого года жизни, больных пневмонией, в условиях антиоксидантной и тканевой терапии / Н. Л. Аряев // Тканевая терапия. — Одесса, 1983. — С. 10–12.
37. *Чернух А. М.* Воспаление / А. М. Чернух. — М.: Медицина, 1979. — 447 с.

М.Г. Грищенко, М.О. Клименко, Н.І. Горголь, С.В. Татарко

ВПЛИВ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ЯЄЧНИКІВ У МИШЕЙ

На моделі хронічного заpalення яєчників у мишей показано, що застосування кріоекстракту плаценти помітно знижує вираженість і прогресування хронічного заpalення і збільшує кількість примордіальних фолікулів в яєчниках, що вказує на вірогідний патогенетичний зв'язок зниження фертильності з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза і на можливість підвищення ефективності індукції суперовуляції і проведення екстракорпорального запліднення шляхом використання препарату плаценти.

Ключові слова: хронічне заpalення яєчників, миші, кріоекстракт плаценти.

N.G. Gryshchenko, N.A. Klimenko, N.I. Gorgol, S.V. Tatarko

EFFECT OF PLACENTAL CRYOEXTRACT ON CHRONIC INFLAMMATION OF THE OVARIES IN MICE

On the model of chronic inflammation of the ovaries in mice it is shown, that the use of placental cryoextract markedly reduces the severity and progression of chronic inflammation and increases the number of primordial follicles in the ovaries, which indicates the probable pathogenetic link between fertility decline and chronic inflammatory pelvic diseases and facilitates improvement of the efficiency of superovulation induction and in vitro fertilization using placental extracts.

Key words: chronic inflammation of the ovaries, mouse, placental cryoextract.

Поступила 25.03.10

УДК 615.361.018.8.013.014.41:616.831-005.1

А.Н. Гольцев, Д.В. Лебединец, В.В. Лебединец,
М.В. Останков, И.Ю. Рассоха*

НАРУШЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫМИ ФЕТАЛЬНЫМИ НЕРВНЫМИ КЛЕТКАМИ

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков
* Центральная клиническая больница ГП «Укрзалізняця», г. Харьков*

Представлены экспериментальные данные по влиянию криоконсервированных фетальных нервных клеток (кФНК) на показатели иммунного статуса и цитокиновый профиль в экспериментальной модели окклюзии средней мозговой артерии. Показано, что включение кФНК в комплексную терапию ишемического инсульта, направленную на модуляцию воспалительного иммунного ответа организма на уровне иммунной системы и экспрессии цитокинов, сопровождалось снижением частоты летальных исходов. Такое положительное влияние кФНК можно связать с их участием в регуляторных эффектах, обеспечивающих сопряженную работу биологических систем: иммунной, эндокринной, нервной.

Ключевые слова: ишемический инсульт, криоконсервированные фетальные нервные клетки, иммунная система, циркулирующие иммунные комплексы, CD-мембранный антиген поверхности лимфоцитов, ИФН- γ , ИЛ-10.

Нервная и иммунная системы обеспечивают восприятие внешних и внутренних сигналов, обрабатывают информацию с последующим формированием ответа, используя для этого идентичные медиаторы — цитокины. В иммунофизиологии была создана концепция многоуровневой иерархической организации системы регуляции функций иммунной системы [1]. Установлено влияние структур ЦНС на активность механизмов иммунологического надзора и величину иммунного ответа [2]. Определены афферентные и эфферентные нейрогуморальные пути передачи регуляторных влияний ЦНС на состояние иммунной системы [3]. Активное развитие иммунологии и неврологической практики создали предпосылки к представлению о взаимном регулировании-взаимодействии нервной и иммунной систем [4–7]. Важная роль отводится иммунной системе в регуляции большинства физиологических функций, а также иммунным механизмам в развитии нейрпатологических процессов [2, 4, 7, 8]. Достигнут значительный прогресс в установлении конкретных имму-

нологических звеньев в патогенезе многих неврологических заболеваний, в том числе и инсульта [5, 6, 9]. В свете новых технологий диагностики открывается перспектива использования иммунологических критериев идентификации и дифференциальной диагностики ишемического инсульта (ИИ) [5, 6, 10], что позволит повысить значимость и эффективность практически отсутствующей иммуномодулирующей терапии, направленной на уменьшение реакции локального воспаления и минимизации аутоиммунной агрессии, снизить степень инвалидности и летальность, улучшить качество жизни пациентов. Приведенные факты свидетельствуют об актуальности и необходимости проведения исследований, направленных на выбор препаратов, обладающих иммунокорригирующей активностью.

Целью работы было комплексное исследование показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, моноцитарно-фагоцитарной системы, а также содержания в селезенке клеток — продуцентов ци-

токинов ИФН- γ , ИЛ-10 в экспериментальной модели ИИ и обоснование возможности применения криоконсервированных фетальных нервных клеток (кФНК) как препарата иммунокорригирующей терапии.

Материал и методы. Работа выполнена на крысах линии Вистар массой 160–180 г в возрасте 6 и 18 мес в соответствии с правилами «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в научных целях» (Страсбург, 1985). Фетальные нервные клетки (ФНК) получали из плодов крыс 11 суток гестации. Криоконсервирование с 10 % ДМСО проводили на программном замораживателе УООП-6 СКТБ с ОП ИПКиК НАНУ [11], размораживание клеток — на водяной бане (41 °C). Криопротектор удаляли путем разведения суспензии средой 199 и центрифугированием 25 с⁻¹ в течение 5 мин. Сохранность ФНК до и после криоконсервирования оценивали на окрашенных трипановым синим препаратах в световом микроскопе ЛОМО и с пропиций йодидом (PI) методом проточной цитофлуориметрии (FACS Calibur, BD, США) по программе CellQuest 3.1. ИИ моделировали у крыс окклюзией средней мозговой артерии в левом полушарии [12]. КФНК или нативные ФНК (нФНК) вводили внутривентрикулярно по 0,5 мл (8×10^6 клеток) через 6 часов после окклюзии средней мозговой артерии. Пирацетам в дозе 16 мг на 200 мл физраствора применяли 1 раз в сутки в течение 3 дней. Все животные были разделены на пять групп: 1-я — интактные; 2-я — с ИИ; 3-я — ИИ + введение кФНК; 4-я — ИИ + введение нФНК; 5-я — ИИ + введение пирацетама. Клинический анализ крови проводили: подсчетом количества лейкоцитов и эритроцитов в гемализаторе (Abacus, Австрия) и на мазках, окрашенных азури-2 эозином по Романовскому.

Тяжесть клинических проявлений — выраженность общей мозговой и локальной неврологической симптоматики с определением Stroke-Index и эффективность лечения оценивали по С. McGrow [9], согласно чему все крысы были разделены на три группы в зависимости от степени ИИ (легкая, средняя и тяжелая).

При исследовании иммунной системы крыс оценивали показатели клеточного и гуморального звеньев, а также моноцитарно-фагоцитарной системы. Субпопуляционный состав и содержание клеток — продуцентов цитокинов определяли в селезенке методом проточной цитофлуориметрии

(FACS Calibur, BD, США) с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD72, CD4CD25, ИФН- γ , ИЛ-10 молекулам (BD, США) [13]. Для исследования клеток — продуцентов цитокинов ИЛ-10 и ИФН- γ проводили предварительную их пермеабиллизацию с помощью реактивов Cytofix/Cytoperm и Perm/Wash Duffer фирмы BD Pharmingen (США). Содержание ЦИК и иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) определяли в сыворотке крови по методу [13, 14], адгезивную способность и фагоцитарную активность клеток перитонеальной полости — методом [15, 16]. Все исследования проводили в динамике развития ИИ и после лечения на 1-е, 3-е, 7-е и 28-е сутки.

Статистическую обработку полученных результатов проводили параметрическим методом с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрическим методом Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. Показано, что в течение 28 суток у крыс 2-й и 5-й опытных групп независимо от возраста исходный поведенческий и неврологический статус не восстановился, тогда как у опытных животных 3-й и 4-й групп эти показатели улучшались. В большей степени восстановлению данных показателей способствовало введение кФНК, причем у 6-месячных крыс этой группы они достигали значений интактных животных.

При исследовании клинического анализа крови и поведенческих характеристик было выявлено, что у животных обеих возрастных групп наблюдали лейкоцитоз, анемию, относительную лимфопению и нейтрофилез, которые были более выражены у 18-месячных крыс на 7-е сутки с нарушением двигательной функции при тяжелом течении ИИ и сохранялись до 28-х суток. Степень выраженности лимфопении также зависела от тяжести течения ИИ и возраста крыс. При тяжелой форме ИИ у 6-месячных крыс на 7-е сутки количество лимфоцитов было уменьшено до $(34,6 \pm 4,2) \%$, при легком течении этот показатель составил $(48,3 \pm 5,0) \%$ ($p < 0,01$). У животных в терминальном состоянии их количество на 3-е сутки составляло $(26,8 \pm 6,0) \%$, в то время как при благоприятном исходе — $(40,4 \pm 4,0) \%$ ($p < 0,05$). Наряду с такими изменениями показателей крови в патогенезе ИИ важную роль играют реакции локального воспаления мозга, которые являются пусковым механизмом присоединяющейся в дальнейшем аутоиммунной реакции.

Полученные данные свидетельствуют о развитии дисфункционального состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета и моноцитарно-фагоцитарной системы, причем степень их манифестации коррелировала с тяжестью течения инсульта. При развитии ИИ у крыс обеих возрастных групп уже на 1-е сутки достоверно снижалось по сравнению с контролем количество зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), а к 7-м суткам эти изменения были значительными. Такая же закономерность наблюдалась и при исследовании субпопуляции Т-хелпе-

ров ($CD4^+$) и Т-супрессоров ($CD8^+$), что приводило к существенному увеличению ИРИ (табл. 1). Данные изменения свидетельствовали о выраженном дисрегуляторном сдвиге тех клеток, которые участвовали в реализации иммуновоспалительной реакции. Количество естественных киллеров значительно увеличивалось на 1-е сутки, снижалось на 3-и и особенно на 7-е сутки. Такая активация естественных киллеров, может быть, связана с компенсаторными реакциями организма в ответ на супрессорный фактор, каким является индукция ИИ.

Таблица 1. Показатели клеточного звена

Группа	Срок исследования, сутки	$CD3^+$ -клетки	$CD4^+$ -клетки	$CD8^+$ -клетки
<i>6-месячные</i>				
Контроль		20,4±2,2	16,7±0,9	8,8±1,5
ИИ	1-е	10,3±0,6*	8,7±0,4*	2,20±0,12*
	3-и	8,2±0,5*	6,8±0,3*	1,00±0,08*
	7-е	4,10±0,18*	2,9±0,2*	0,40±0,03*
	28-е	16,0±2,0	20,0±2,0*	11,8±1,1*
ИИ + нФНК	1-е	14,1±1,2* [#]	13,15±1,10* [#]	6,0±0,4* [#]
	3-и	16,2±1,2* [#]	12,0±0,9* [#]	10,1±1,2* [#]
	7-е	13,2±1,4* [#]	9,8±0,5* [#]	6,7±0,4* [#]
	28-е	39,5±3,0* [#]	28,2±1,3* [#]	18,2±1,5* [#]
ИИ + кФНК	1-е	12,5±1,4* ^{#^}	10,1±0,9* ^{#^}	3,65±0,70* ^{#^}
	3-и	13,9±1,1* ^{#^}	8,9±0,4* ^{#^}	9,9±0,2* ^{#^}
	7-е	11,0±0,7* ^{#^}	6,1±0,3* ^{#^}	7,4±0,2* ^{#^}
	28-е	41,6±4,1* ^{#^}	27,0±4,1* [#]	19,0±1,8* ^{#^}
ИИ + пирацетам	1-е	11,0±1,0*	9,2±0,5* ^{#^}	3,6±0,3* ^{#^}
	3-и	8,5±0,1*	8,2±0,1* ^{#^}	1,4±0,1* ^{#^}
	7-е	5,0±0,1* [#]	7,2±0,2* [#]	2,5±0,3* ^{#^}
	28-е	23,0±2,1* [#]	21,0±1,4*	12,0±1,2* ^{#^}
<i>18-месячные</i>				
Контроль		12,9±0,2	10,4±0,6	3,59±0,50
ИИ	1-е	2,0±0,2*	8,48±0,40*	2,0±0,2*
	3-и	1,29±0,10*	4,3±0,2*	1,30±0,03*
	7-е	2,5±0,5*	2,6±0,1*	0,5±0,1*
	28-е	20,6±3,6*	7,2±1,8*	12,4±0,4*
ИИ + нФНК	1-е	2,8±0,1* [#]	5,7±1,3* [#]	3,3±0,2* [#]
	3-и	2,9±0,4* [#]	6,9±2,2* [#]	4,0±1,2* [#]
	7-е	3,00±0,01* [#]	8,0±0,8* [#]	3,2±1,2* [#]
	28-е	29,7±5,7* [#]	36,6±3,6* [#]	36,2±3,6* [#]
ИИ + кФНК	1-е	2,1±0,1* ^{#^}	9,6±2,2* ^{#^}	3,4±0,4* [#]
	3-и	3,0±0,1* ^{#^}	8,0±1,8* ^{#^}	4,2±1,2* [#]
	7-е	3,20±0,02* ^{#^}	9,6±2,6* [#]	5,0±1,0* ^{#^}
	28-е	24,8±2,8* ^{#^}	23,1±2,8* ^{#^}	14,1±1,0* ^{#^}
ИИ + пирацетам	1-е	2,6±0,3* [#]	9,0±0,1* ^{#^}	3,0±0,2* [#]
	3-и	2,0±0,2* [#]	5,00±0,25* ^{#^}	1,20±0,06* ^{#^}
	7-е	6,1±0,6* [#]	3,60±0,18* ^{#^}	1,40±0,04* ^{#^}
	28-е	18,0±1,8* [#]	10,2±0,5* ^{#^}	6,5±0,3* ^{#^}

Примечания: 1. ИРИ — иммунорегуляторный индекс (отношение $CD4^+$ - к $CD8^+$ -клеткам).

2. $p < 0,05$, достоверно в сравнении с показателем: * контроля; # группы ИИ; ^ группы ИИ + нФНК

Включение в комплексную терапию ИИ кФНК, также как и нФНК, сопровождалось существенным улучшением иммунологических показателей. К 28-м суткам относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов у крыс обеих возрастных групп достоверно превышали ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно) аналогичные показатели 2-й группы (табл. 1). Из регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов наибольшую чувствительность к иммунокорригирующему действию кФНК проявляли Т-хелперы: их количество к концу наблюдения было достоверно выше контроля ($p < 0,001$) у крыс 6 мес и превышало показатель у крыс 18 мес. Исходно уменьшенное количество цитотоксических Т-лимфоцитов у крыс 18 мес имело тенденцию к увеличению на 28-е сутки исследования в 3-й и 4-й группах, а в 5-й, наоборот, — к снижению. При этом в 3-й и 4-й группах нормализовался ИРИ, а в 5-й (с традиционным лечением) — достоверно повышался. Количество естественных киллеров ($CD16^+$) и Т-регуляторных лимфоцитов ($CD4^+CD25^+$) у всех крыс 2-й группы начиная с 7-х суток независимо от тяжести пат

имунитета крыс с ИИ и после лечения

CD72 ⁺ -клетки	CD16 ⁺ -клетки	CD4 ⁺ CD25 ⁺	ИРИ
<i>крысы</i>			
58,3±3,5	12,5±0,9	3,05±0,15	1,9±0,3
62,3±3,8*	26,1±3,2*	2,72±0,10*	3,95±0,20*
63,7±4,9*	10,1±2,8	1,63±0,10*	6,80±0,42*
60,2±3,6*	4,90±0,26*	0,82±0,05*	7,2±0,6*
60,0±3,1*	5,0±0,3	0,56±0,01*	1,7±0,4*
60,0±4,7* [#]	14,7±1,6* [#]	2,85±0,10* [#]	2,191±0,400* [#]
61,3±3,9* [#]	10,2±0,7* [#]	2,86±0,10* [#]	1,2±0,1* [#]
62,4±3,6* [#]	8,8±4,1* [#]	3,0±0,2* [#]	1,5±0,1* [#]
62,4±3,6* [#]	12,0±1,0 [#]	3,0±0,2* [#]	1,5±0,5*
65,5±4,7* ^{#^}	18,0±2,1* [#]	2,68±0,10* ^{#^}	2,767±0,400* ^{#^}
65,3±3,9* ^{#^}	13,7±0,9* ^{#^}	2,9±0,20* ^{#^}	0,899±0,300* ^{#^}
63,8±3,8* ^{#^}	8,4±0,5* ^{#^}	3,06±0,15 [#]	0,824±0,300* ^{#^}
62,0±4,0* ^{#^}	11,8±0,8* ^{#^}	2,85±0,10* ^{#^}	1,4±0,2* ^{#^}
63,0±2,9* ^{#^}	18,8±2,2* ^{#^}	2,7±0,3* ^{#^}	2,55±0,20* ^{#^}
62,2±5,0* [#]	10,2±2,0* [#]	2,78±0,20* ^{#^}	5,86±0,60* ^{#^}
60,2±3,0* ^{#^}	5,0±0,2* ^{#^}	1,5±0,1* ^{#^}	2,74±0,30* ^{#^}
60,0±3,0* ^{#^}	5,6±0,3* ^{#^}	1,2±0,2* ^{#^}	1,75±0,60* ^{#^}
<i>крысы</i>			
59,2±3,6	10,5±1,5	1,28±0,05	1,9±0,3
60,8±3,0*	15,6±1,5*	0,26±0,20*	4,1±0,2*
63,5±4,8*	5,7±0,8*	0,75±0,07*	6,80±0,42*
62,0±3,5*	4,00±0,23*	0,88±0,05*	7,2±0,6*
62,2±3,4*	2,3±0,1*	0,48±0,01*	1,7±0,4*
62,0±5,2* [#]	14,7±1,6* [#]	0,75±0,01* [#]	2,191±0,400* [#]
62,3±4,1* [#]	10,2±0,7* [#]	0,68±0,01* [#]	1,188±0,090* [#]
62,0±3,3* [#]	8,8±4,1* [#]	1,16±0,10* [#]	1,463±0,070* [#]
60,0±3,0* [#]	11,2±1,2* [#]	1,34±0,10* [#]	1,12±0,50* [#]
63,5±3,5* ^{#^}	18,0±2,1* ^{#^}	1,24±0,10* ^{#^}	2,767±0,400* ^{#^}
62,0±3,0* ^{#^}	13,7±0,9* ^{#^}	0,82±0,10* ^{#^}	0,899±0,300* ^{#^}
62,0±5,0* ^{#^}	8,4±0,5* ^{#^}	1,32±0,10* ^{#^}	0,824±0,300* ^{#^}
60,0±4,0* ^{#^}	10,8±1,0* ^{#^}	1,19±0,10* ^{#^}	1,64±0,20* ^{#^}
62,0±4,2* [#]	14,6±0,7* [#]	0,28±0,01* ^{#^}	3,0±0,2* [#]
63,2±4,3* [#]	6,80±0,34* ^{#^}	0,86±0,04* ^{#^}	4,2±0,2* ^{#^}
62,0±4,0* [#]	5,00±0,25* ^{#^}	1,00±0,05* ^{#^}	2,57±0,10* ^{#^}
62,0±3,3* [#]	3,40±0,17* ^{#^}	0,56±0,03* ^{#^}	0,83±0,40* ^{#^}

в соответствующие сроки.

тологии снижалось и не восстанавливалось на 28-е сутки. После лечения у крыс 3-й и 4-й групп наблюдали нормализацию данных показателей уже на 3-й и 7-е сутки. Количество В-лимфоцитов (CD72⁺) во все сроки наблюдения превышало контроль независимо от возраста животных и степени тяжести течения ИИ (табл. 1).

Наиболее выраженным изменением в гуморальном звене иммунитета у крыс всех возрастных групп было повышение содержания ЦИК уже с 1-х суток индукции ИИ, которое к 7-м суткам существенно увеличилось относительно контроля (табл. 2). В крови крыс 3-й и 4-й групп после введения кФНК или нФНК содержание ЦИК было

Таблица 2. Содержание ЦИК и иммуноглобулинов у крыс с ИИ и после лечения

Группа	Срок исследования, сутки	ЦИК	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л
<i>6-месячные крысы</i>					
Контроль		20,8±1,2	4,2±0,2	1,3±0,5	16,0±0,3
ИИ	1-е	97,2±2,3*	0,76±0,04*	0,59±0,03*	6,1±0,3*
	3-й	187,2±3,1*	0,7±0,3*	0,39±0,02*	6,3±0,3*
	7-е	290,3±9,3*	0,46±0,02*	0,52±0,03*	4,3±0,2*
	28-е	153,0±7,9*	2,5±0,1*	0,9±0,1*	10,7±0,5*
ИИ + нФНК	1-е	69,2±3,4* [#]	1,6±0,1* [#]	0,39±0,02* [#]	9,6±0,5* [#]
	3-й	58,4±2,7* [#]	1,6±0,1* [#]	0,75±0,04* [#]	9,1±0,5* [#]
	7-е	31,0±2,1* [#]	2,8±0,1* [#]	0,70±0,04* [#]	9,3±0,5* [#]
	28-е	30,4±3,1* [#]	3,9±0,2* [#]	1,5±0,7 [#]	14,4±0,7* [#]
ИИ + кФНК	1-е	68,2±2,6* ^{#^}	1,7±0,1* ^{#^}	0,63±0,03* ^{#^}	8,0±0,4* ^{#^}
	3-й	58,0±1,2* ^{#^}	1,9±0,1* ^{#^}	0,82±0,04* ^{#^}	9,6±0,5* ^{#^}
	7-е	30,0±1,8* ^{#^}	3,8±0,2* ^{#^}	1,3±0,5 ^{#^}	15,7±0,8 ^{#^}
	28-е	30,3±3,0* [#]	4,1±0,2* [#]	1,7±0,1* ^{#^}	12,8±0,2* ^{#^}
ИИ + пирацетам	1-е	68,9±3,4* ^{#^}	1,1±0,1* ^{#^}	0,55±0,03* ^{#^}	6,9±0,3* ^{#^}
	3-й	95,6±4,8* ^{#^}	1,1±0,1* ^{#^}	0,66±0,03* ^{#^}	9,0±0,5* [#]
	7-е	69,3±3,5* ^{#^}	2,3±0,1* ^{#^}	0,73±0,04* ^{#^}	9,9±0,5* ^{#^}
	28-е	38,0±1,9* ^{#^}	3,5±1,2* ^{#^}	1,0±0,1* ^{#^}	11,2±0,6 ^{#^}
<i>18-месячные крысы</i>					
Контроль		22,4±1,1	2,9±1,2	1,6±0,5	10,6±3,2
ИИ	1-е	101,3±5,1*	0,50±0,03*	0,51±0,03*	2,1±0,1*
	3-й	190,4±3,5*	0,44±0,02	0,4±0,2*	2,97±0,15*
	7-е	210,0±10,0*	0,32±0,01*	0,26±0,01*	3,40±0,17*
	28-е	60,2±3,0*	1,68±0,08*	1,12±0,06*	8,1±0,4*
ИИ + нФНК	1-е	72,4±3,6* [#]	0,96±0,05* [#]	0,64±0,03* [#]	5,3±0,3* [#]
	3-й	76,2±4,0* [#]	1,1±0,1* [#]	0,70±0,03* [#]	5,8±0,3* [#]
	7-е	75,4±3,8* [#]	1,02±0,06* [#]	0,77±0,04* [#]	10,4±3,5 [#]
	28-е	41,5±2,1* [#]	2,5±0,1* [#]	1,8±0,1* [#]	10,0±0,5* [#]
ИИ + кФНК	1-е	74,2±3,6* ^{#^}	0,90±0,04* ^{#^}	0,56±0,03* ^{#^}	5,1±0,3* [#]
	3-й	78,6±3,9* ^{#^}	1,1±0,1* [#]	0,72±0,04* ^{#^}	6,0±0,3* ^{#^}
	7-е	74,0±3,7* ^{#^}	1,04±0,05* [#]	0,75±0,04* ^{#^}	10,6±0,5* ^{#^}
	28-е	40,8±2,0* ^{#^}	2,3±0,1* [#]	2,1±0,1* ^{#^}	10,2±0,5* ^{#^}
ИИ + пирацетам	1-е	94,7±4,7* ^{#^}	0,58±0,03* ^{#^}	0,54±0,03* ^{#^}	4,0±0,2* ^{#^}
	3-й	90,4±3,5* [#]	0,80±0,04* ^{#^}	0,27±0,01* ^{#^}	4,2±0,2* ^{#^}
	7-е	76,0±3,8* ^{#^}	0,9±0,1* ^{#^}	0,72±0,02* ^{#^}	6,2±0,3* ^{#^}
	28-е	42,6±2,1* ^{#^}	2,2±0,1* ^{#^}	1,2±0,1* ^{#^}	8,5±0,4* ^{#^}

Примечание. $p < 0,05$, достоверно в сравнении с показателем: * контроля; # группы ИИ; ^ группы ИИ + нФНК в соответствующие сроки. Здесь и в табл. 3–5.

выше контрольных значений во все сроки наблюдения, однако ниже, чем у животных 5-й группы. Данный факт свидетельствует о том, что введенные ФНК уже с 1-х суток исследования способствовали выведению ЦИК из организма.

При развитии ИИ у всех крыс независимо от возраста (табл. 2) до 7-х суток снижалась концентрация всех исследованных иммуноглобулинов, количество которых хотя и повысилось к 28-м суткам, но в меньшей степени, чем у леченных животных 3-й и 4-й групп. Восстановление показателей IgM и IgG наблюдалось у 6-месячных крыс 3-й группы уже на 7-е сутки. Содержание IgA и IgG у всех животных 3-й и 4-й групп на 28-е сутки приближалось к контрольным значениям, а концентрация IgM у крыс этих групп была достоверно больше ($p < 0,001$). У крыс 5-й группы, леченных традиционно, такого восстановления не наблюдалось (табл. 2).

Известно, что клетки моноцитарно-фагоцитарной системы предопределяют функцию клеточного и гуморального звеньев иммунитета, являясь одним из ведущих факторов в реализации иммунного воспалительного процесса и реализуя важную функцию организма — выведение патогенных веществ, формируемых в процессе развития патологии и в частности ЦИК. Было показано, что локальное воспаление мозга при ИИ распространяется на весь организм, вовлекая и клетки перитонеальной полости. Так, их фагоцитарная активность и индекс завершенности фагоцитоза снижались уже на 1-е сутки развития ИИ у крыс всех опытных групп, а к 7-м суткам были почти в 2 раза ниже контрольных значений. При этом поглотительная активность каждого фагоцита (фагоцитарное число) почти не изменялась во все сроки наблюдения.

У опытных крыс 3-й и 4-й групп функциональная активность клеток перитонеальной полости хотя и была немного ниже контрольной, однако значительно превышала таковую у животных 2-й и 5-й групп, особенно у крыс в возрасте 6 мес на 28-е сутки (табл. 3).

Известно, что иммуновоспалительные процессы реализуются при взаимодействии всех звеньев иммунной системы, вовлекая другие системы организма (в данном случае эпителий головного мозга). В этом процессе принимают участие молекулы адгезии (VCAM, ICAM, LFA и др.) [17]. Экспрессия этих молекул, как и количество клеток, их

экспрессирующих, определяется характером цитокинового профиля организма, который зависит от степени развития данного процесса и от проводимой терапии. Так, при развитии ИИ уменьшается количество клеток в перитонеальной полости и снижается степень их адгезии, что особенно проявляется на 3-и сутки. Введение кФНК или нФНК восстанавливало данную функцию на 3-и, а к 7-м суткам эти показатели превышали контрольные значения (табл. 4).

Имунокорригирующий эффект ФНК, проявившийся в отношении основных звеньев иммунной системы, сочетался с положительной динамикой содержания цитокинов. Исходно повышенный уровень провоспалительного цитокина ИФН- γ при развитии ИИ достоверно снижался после лечения у всех крыс независимо от возраста с 1-х по 7-е сутки. На 28-е сутки отмечалось незначительное повышение количества клеток с рецептором к ИФН- γ у 6-месячных крыс, более выраженное, чем у 18-месячных (табл. 5). Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что прогрессирование повреждения зоны пенумбры может происходить не только под влиянием абсолютного увеличения концентрации провоспалительных цитокинов, но и вследствие недостатка противовоспалительных.

На основании полученных данных было показано, что отсутствие клеток с рецептором к ИЛ-10 или низкое их содержание в динамике ИИ позволяют прогнозировать неблагоприятное течение инсульта с летальным исходом. Исследование продемонстрировало значимость дефицита противовоспалительных цитокинов в патогенезе ИИ и формировании инфарктных изменений. Уровень цитокина ИЛ-10, оказывающего регулирующее влияние на Т-звено иммунной системы, повышался начиная с 1-х суток исследования и не достигал и на 28-е сутки контрольных значений (табл. 5). Ближе всего на 28-е сутки эти показатели приближались к контролю у крыс в возрасте 6 мес 3-й группы и у крыс в возрасте 18 мес 4-й группы. У крыс 3-й и 4-й групп наблюдалось снижение реакции локального воспаления, более выраженное у животных в возрасте 6 мес, о чем свидетельствовало уменьшение клеток с рецептором к ИФН- γ и повышение — к ИЛ-10 независимо от возраста (табл. 5).

Вероятно, ФНК синтезируют вещества, активирующие процессы регенерации, в результате чего появляются новые кровенос-

Таблица 3. Показатели фагоцитарной активности клеток перитонеальной полости крыс с ИИ и после лечения

Группа	Срок исследования, сутки	Фагоцитарный индекс, %	Фагоцитарное число	Индекс завершенности фагоцитоза
<i>6-месячные крысы</i>				
Контроль		95,8±1,6	4,0±0,6	1,6±0,1
ИИ	1-е	72,5±1,2*	4,38±2,40*	0,80±0,02*
	3-и	56,0±0,2*	4,2±0,2*	0,90±0,04*
	7-е	52,0±2,2*	4,2±0,2*	0,65±0,05*
	28-е	54,4±5,4*	3,85±0,50*	0,9±0,1*
ИИ + нФНК	1-е	82,6±3,6* [#]	4,0±0,2 [#]	0,80±0,01*
	3-и	92,4±2,5 [#]	4,2±0,2*	1,2±0,2* [#]
	7-е	94,0±1,2 [#]	4,5±0,5*	1,2±0,2* [#]
	28-е	93,0±2,1 [#]	4,5±0,5* [#]	1,4±0,4* [#]
ИИ + кФНК	1-е	90,4±2,0* ^{#^}	4,2±0,2* [#]	0,86±0,02* ^{#^}
	3-и	90,4±2,1* ^{#^}	4,00±0,01* [#]	1,0±0,1* ^{#^}
	7-е	92,4±2,4 [#]	4,2±0,2* [^]	1,2±0,2* [#]
	28-е	94,0±2,1 ^{#^}	4,3±0,3* ^{#^}	1,2±0,1* ^{#^}
ИИ + пирацетам	1-е	78,5±3,9* ^{#^}	4,2±0,2* [^]	0,80±0,02*
	3-и	60,0±3,0* ^{#^}	4,0±0,2* [^]	0,90±0,01* [^]
	7-е	61,8±3,0* ^{#^}	4,2±0,2* [^]	0,80±0,02* ^{#^}
	28-е	62,0±3,1* ^{#^}	4,0±0,2* ^{#^}	1,0±0,1* ^{#^}
<i>18-месячные крысы</i>				
Контроль		58,0±1,0	3,90±0,34	1,2±0,2
ИИ	1-е	48,0±1,4*	4,0±0,4	0,8±0,1*
	3-и	49,8±2,8*	5,4±0,8	0,7±0,2*
	7-е	44,6±2,4*	4,50±0,01	0,6±0,2*
	28-е	40,7±0,1*	5,0±0,8	0,6±0,2*
ИИ + нФНК	1-е	52,6±2,6* [#]	4,0±1,2* [#]	0,90±0,01* [#]
	3-и	54,6±1,2* [#]	4,2±0,2 [#]	0,8±0,2* [#]
	7-е	58,0±1,0 [#]	4,6±1,2* [#]	1,0±0,1 [#]
	28-е	58,0±1,2 [#]	4,0±0,1 [#]	1,3±0,3* [#]
ИИ + кФНК	1-е	52,0±2,0* [#]	4,2±0,2 [^]	0,8±0,1*
	3-и	54,3±1,3* [#]	4,6±0,6* ^{#^}	0,9±0,1* ^{#^}
	7-е	57,3±0,3* [#]	4,0±0,2* ^{#^}	1,2±0,2* ^{#^}
	28-е	58,2±2,2* ^{#^}	4,2±0,2 [#]	1,4±0,1* ^{#^}
ИИ + пирацетам	1-е	50,0±2,8* ^{#^}	4,0±0,1 [^]	0,85±0,04* [#]
	3-и	50,2±2,6* ^{#^}	4,5±0,2* ^{#^}	0,8±0,2*
	7-е	51,0±2,6* ^{#^}	4,50±0,01* [^]	0,65±0,20* [^]
	28-е	52,0±2,6* ^{#^}	5,00±0,25* [^]	0,6±0,2* [^]

ные сосуды и нервные клетки в месте возникновения инсульта, что способствует восстановлению функций головного мозга и

устраняет неврологические симптомы болезни [10]. В связи с этим на 28-е сутки отмечали нормализацию показателей цитокинов.

Таблица 4. Показатели адгезивной способности клеток перитонеальной полости крыс с ИИ и после лечения

Группа	Сут-ки	Кол-во клеток, 1×10^6 /мл	Адгезивные клетки ПП, %
<i>6-месячные крысы</i>			
Конт-роль		15,8±0,6	58,7±2,1
ИИ	1-е	13,7±1,0*	45,6±2,2*
	3-и	12,2±3,4*	16,4±0,2*
	7-е	12,4±0,6*	26,6±0,6*
	28-е	12,80±0,64*	28,2±1,3*
ИИ + нФНК	1-е	13,2±0,2* [#]	47,2±3,4* [#]
	3-и	13,7±1,5* [#]	56,40±5,01* [#]
	7-е	16,5±0,5* [#]	80,4±7,0* [#]
	28-е	16,0±0,8* [#]	55,8±2,8* [#]
ИИ + кФНК	1-е	15,6±0,8* ^{#^}	46,8±2,0* ^{#^}
	3-и	13,5±2,1* ^{#^}	49,4±6,8* ^{#^}
	7-е	17,2±1,2* ^{#^}	83,6±5,1* ^{#^}
	28-е	15,4±0,8* ^{#^}	56,2±2,1* [#]
ИИ + пирацетам	1-е	13,2±0,7* [#]	42,80±2,14* ^{#^}
	3-и	12,6±0,6* ^{#^}	48,4±2,4* ^{#^}
	7-е	11,8±0,6* ^{#^}	46,0±2,3* ^{#^}
	28-е	14,0±0,7* ^{#^}	51,2±2,1* ^{#^}
<i>18-месячные крысы</i>			
Конт-роль		13,4±2,6	56,7±2,8
ИИ	1-е	10,9±0,5*	36,6±2,2*
	3-и	9,25±3,70*	16,4±0,2*
	7-е	8,4±0,4*	20,70±1,04*
	28-е	12,0±0,6*	24,0±1,2*
ИИ + нФНК	1-е	11,25±0,56* [#]	47,20±1,48* [#]
	3-и	10,75±0,54* [#]	48,2±2,4* [#]
	7-е	14,25±0,71* [#]	68,04±1,20* [#]
	28-е	13,0±0,6* [#]	59,5±3,0* [#]
ИИ + кФНК	1-е	11,60±0,58* [#]	46,8±2,0* [#]
	3-и	11,0±0,6* [#]	50,0±2,5* ^{#^}
	7-е	13,8±0,7* ^{#^}	64,6±2,4* ^{#^}
	28-е	12,7±0,7* [#]	56,8±2,8* [#]
ИИ + пирацетам	1-е	11,2±0,6* [#]	44,9±2,5* ^{#^}
	3-и	10,2±0,5* [#]	42,5±2,1* ^{#^}
	7-е	10,0±0,5* ^{#^}	47,06±2,40* ^{#^}
	28-е	12,3±0,7* ^{#^}	48,5±2,4* ^{#^}

Таблица 5. Содержание провоспалительного (ИФН-γ) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов у крыс с ИИ и после лечения

Группа	Сут-ки	ИФН-γ	ИЛ-10
<i>6-месячные крысы</i>			
Конт-роль		8,89±0,40	3,7±0,4
ИИ	1-е	22,1±1,2*	1,5±0,1*
	3-и	22,3±1,1*	1,4±0,1*
	7-е	17,8±0,9*	1,7±0,1*
	28-е	13,3±0,7*	2,2±0,1*
ИИ + нФНК	1-е	16,4±0,8* [#]	2,2±0,1* [#]
	3-и	13,9±0,7* [#]	2,5±0,1* [#]
	7-е	9,8±0,5* [#]	2,9±0,2* [#]
	28-е	11,6±0,6* [#]	3,4±0,2* [#]
ИИ + кФНК	1-е	16,6±0,4* [#]	2,2±0,1* [#]
	3-и	13,8±0,7* [#]	2,5±0,1* [#]
	7-е	10,7±0,5* [#]	2,7±0,1* ^{#^}
	28-е	11,7±0,6* [#]	3,6±0,2* [#]
ИИ + пирацетам	1-е	15,0±0,8* ^{#^}	2,0±0,1* ^{#^}
	3-и	13,5±0,7* [#]	2,2±0,1* ^{#^}
	7-е	11,1±0,7* ^{#^}	2,0±0,1* ^{#^}
	28-е	12,0±0,6* ^{#^}	2,6±0,1* ^{#^}
<i>18-месячные крысы</i>			
Конт-роль		10,95±0,60	3,16±0,16
ИИ	1-е	38,3±1,9*	1,01±0,05*
	3-и	32,9±2,0*	0,95±0,05*
	7-е	35,6±1,8*	0,73±0,04*
	28-е	34,5±1,7*	0,95±0,05*
ИИ + нФНК	1-е	26,3±1,3* [#]	2,05±0,10* [#]
	3-и	13,1±1,7* [#]	2,12±0,10* [#]
	7-е	12,6±0,6* [#]	2,43±0,40* [#]
	28-е	11,0±0,6* [#]	2,80±0,14* [#]
ИИ + кФНК	1-е	32,9±1,6* ^{#^}	2,0±0,1* [#]
	3-и	14,2±0,7* [#]	2,12±0,10* [#]
	7-е	13,1±0,2* [#]	2,47±0,10* [#]
	28-е	10,9±0,6* [#]	2,81±0,10* [#]
ИИ + пирацетам	1-е	21,9±1,1* ^{#^}	1,26±0,06* ^{#^}
	3-и	16,43±0,8* ^{#^}	1,77±0,09* ^{#^}
	7-е	16,4±0,8* ^{#^}	0,88±0,04* ^{#^}
	28-е	14,8±0,7* ^{#^}	1,95±0,10* ^{#^}

Ретроспективное изучение иммунологических показателей в зависимости от исхода ИИ и степени восстановления нарушенных неврологических функций к концу острого периода позволило установить прогностическую значимость их величин как в 1-е сутки, так и в динамике заболевания до 28-х суток.

Выводы

Выявлена взаимосвязь между различными маркерами иммунного воспаления и их ролью в патогенезе острой фокальной

ишемии головного мозга. Интерферон- γ , являясь главным ранее действующим медиатором первичного иммунного ответа на антиген, активизирует иммунную реакцию и, регулируя функцию Т- и В-лимфоцитов, запускает аутоиммунную реакцию.

Установлено, что криоконсервированные фетальные нервные клетки оказывают комбинированное действие на механизмы повреждения ишемией ткани мозга, обладают нейрональным и иммуномодулирующим эффектами.

Список литературы

1. Корнева Е. А. Основные этапы становления иммунофизиологии / Е. А. Корнева // Нейроиммунология. — 2005. — Т. 3 (1). — С. 4–10.
2. Нейроантигенный пейзаж при различных заболеваниях ЦНС / О. А. Васильева, С. А. Громов, Л. В. Липатова, А. М. Петров // Нейроиммунология. — 2005. — Т. 3, № 2. — С. 172.
3. Магаева С. В. Нейроиммунофизиология / С. В. Магаева, С. Г. Морозов. — М. : Изд-во НИИ биомед. химии, 2005. — 160 с.
4. Нейроиммунопатология : [руководство] / Г. Н. Крыжановский, С. В. Магаева, С. В. Макаров, Р. И. Сепиашвили. — М. : Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. — 438 с.
5. Лисяный Н. И. Классификация иммунных нарушений при нервных болезнях и их характеристика / Н. И. Лисяный // Нейроиммунология. — 2004. — Т. 2, № 2. — С. 61–62.
6. Медведева С. Л. Клинико-иммунологические аспекты церебрального инсульта / С. Л. Медведева, М. М. Герасимова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова (приложение «Инсульт»). — 2003. — № 9. — С. 134.
7. Neveu P. J. Cerebral lateralization and the immune system / P. J. Neveu // Int. Rev. Neurobiol. — 2002. — V. 52. — P. 303–323.
8. Бехтерева Н. П. Электрическая стимуляция мозга и нервов у человека / Бехтерева Н. П., Медведев С. В., Шандурин А. Н. — Л. : Наука, 1990. — 263 с.
9. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М. : Медицина, 2001. — 328 с.
10. Гольцев А. Н. Влияние криоконсервированных клеток эмбрионального мозга на медиаторы воспаления при экспериментальном ишемическом инсульте / А. Н. Гольцев, Д. В. Лебединец, Е. А. Порожан // Проблемы криобиологии. — 2009. — № 3. — С. 36–42.
11. Гольцев А. Н. Влияние различных режимов криоконсервирования на некоторые характеристики эмбриональных нервных клеток / А. Н. Гольцев, Т. М. Гурина, Н. Н. Бабенко // Проблемы криобиологии. — 2003. — № 1. — С. 46–50.
12. Лабораторные животные / [Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А., Западнюк Б. В.]. — К. : Вища школа, 1983. — 252 с.
13. Иммунология : [практикум] / Е. У. Пастер, В. В. Овод, В. К. Позур, Н. Е. Вихоть. — К. : Вища школа, 1989. — 304 с.
14. Скрининг-тест для оценки патогенных свойств иммунных комплексов / П. В. Стручков, Н. А. Константинова, В. В. Лаврентьев [и др.] // Лаб. дело. — 1985. — № 7. — С. 86–92.
15. Метод вычисления абсолютных показателей фагоцитоза / М. Т. Александров, А. И. Кудрявицкий, Е. Г. Румянцева [и др.] // Лаб. дело. — 1988. — № 9. — С. 30–33.
16. Учитель И. Я. Макрофаги в иммунитете / И. Я. Учитель. — М. : Медицина, 1978. — 124 с.
17. Гольцев А. Н. Идентификация фенотипических характеристик и оценка влияния различных режимов криоконсервирования на функциональный потенциал клеток фетальной печени / А. Н. Гольцев, Е. Е. Ямпольская, Т. Г. Дубрава // Вісник Харківського університету ім. В. Н. Каразіна. — 2006. — Вип. 4, № 748. — С. 121–127.

А.М. Гольцев, Д.В. Лебединець, В.В. Лебединець, М.В. Останков, І.Ю. Рассоха ПОРУШЕННЯ ІМУННОГО СТАТУСУ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ КРІОКОНСЕРВОВАНИМИ ФЕТАЛЬНИМИ НЕРВОВИМИ КЛІТИНАМИ

Представлені експериментальні дані щодо впливу кріоконсервованих фетальних нервових клітин (кФНК) на показники імунного статусу і цитокіновий профіль в експериментальній моделі ішемічного інсульту. Показано, що включення кФНК у комплексну терапію ішемічного інсульту, яка була направлена на модуляцію запальної імунної відповіді організму на рівні імунної системи

і експресії цитокінів, супроводжувалось зниженням частоти летальних наслідків. Такий позитивний вплив кФНК можна зв'язати з їх участю в регуляторних ефектах, які забезпечують сполучну роботу біологічних систем: імунної, ендокринної, нервової.

Ключові слова: ішемічний інсульт, кріоконсервовані фетальні нервові клітини, імунна система, циркулюючі імунні комплекси, природні кілери, CD-мембранний антиген поверхні лімфоцитів, ІФН- γ , ІЛ-10.

A.N. Goltsev, D.V. Lebedynets, V.V. Lebedynets, M.V. Ostankov, I.Yu. Rassokha
IMMUNOLOGICAL IMPAIRMENTS AT ISCHEMIC STROKE AND THEIR CORRECTION
WITH CRYOPRESERVED FETAL NERVOUS CELLS

The experimental data on the effect of cryopreserved fetal nervous cells (cFNCs) on the indices of immune status and cytokine profile in experimental model of ischemic stroke. It has been demonstrated, that inclusion of cFNCs into complex therapy of ischemic stroke, directed to modulation of inflammatory immune response to an organism at the level of immune system and expression of cytokines was accompanied with the reduction of the frequency of lethal outcomes. Such a positive effect of cFNCs may be associated to their participation in regulatory effects, providing the conjugated activity of biological systems: immune, endocrine, nervous.

Key words: ischemic stroke, cryopreserved fetal nervous cells, immune system, circulating immune complexes, CD-membrane antigen surface of lymphocytes, gamma-interferon, IL-10.

Поступила 14.04.10

УДК 616-002-008.853-092.9:612.821.41

Н.А. Клименко, В.А. Перин

РОЛЬ ОПИОИДНЫХ ПЕПТИДОВ В РЕАКЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ОЧАГА ВОСПАЛЕНИЯ

Харьковский национальный медицинский университет

Изучено морфофункциональное состояние свободных тучных клеток брюшной полости и фиксированных тучных клеток брыжейки на модели карагиненового острого асептического перитонита у крыс с использованием неселективного блокатора опиоидных рецепторов налоксона. Показано, что опиоидные пептиды имеют важное значение в реакции тучных клеток очага воспаления. Они тормозят функциональную активность тучных клеток в норме и при воспалении.

Ключевые слова: воспаление, тучные клетки, опиоидные пептиды, налоксон.

Опиоидные пептиды являются важными медиаторами нервной системы, особенно антиноцицептивной [1]. Высвобождаясь из периферических нейронов в ткань, они также могут осуществлять паракринные эффекты. Более того, известно, что опиоидные пептиды синтезируются клетками тканей и крови [2]. Данный факт позволяет считать, что они могут быть важными тканевыми медиаторами-модуляторами в патологии, в том числе и при воспалении. Вместе с тем роль опиоидных пептидов в патогенезе воспаления изучена недостаточно.

Исследована роль опиоидных пептидов в реакциях системы крови и иммунной системы при воспалении. Установлено противовоспалительное модулирующее влияние опиоидных пептидов на реакции данных систем. Показаны рецепторные механизмы этого влияния, связанные со значением опиоидных κ -, μ - и δ -рецепторов [3, 4].

В патогенезе воспаления существенное значение принадлежит тучным клеткам очага как одним из пусковых эффекторов процесса, в частности медиаторного каскада [5]. Многолетними исследованиями установлена важная роль тучных клеток в реакциях системы крови и иммунной системы при воспалении [5].

В связи с изложенным значительный интерес представляет изучение влияния эндогенных опиоидных пептидов на реакцию тучных клеток очага воспаления.

Цель исследования — выяснение роли опиоидных пептидов в реакции тучных клеток очага воспаления.

Материал и методы. Исследования выполнены на 144 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Эксперименты проводили с соблюдением морально-этических принципов работы на животных.

Моделью воспаления служил карагиненовый острый асептический перитонит, вызванный внутрибрюшинным введением 5 мг λ -карагинена (Sigma, США) в 1 мл изотонического раствора NaCl [6]. Животных забивали декапитацией под эфирным наркозом через 5, 15, 30 мин, 3, 6, 12 ч, 1, 2, 3, 5 и 10 сут после индукции воспаления. Контролем служили крысы, которым внутрибрюшинно вводили 1 мл изотонического раствора NaCl.

Исследовали морфофункциональное состояние свободных тучных клеток брюшной полости и фиксированных тучных клеток брыжейки. Для получения перитонеальных тучных клеток брюшную полость промывали 5 мл изотонического раствора NaCl, содержащего гепарин в количестве 5 ЕД/мл.

Тучные клетки брюшной полости исследовали в счетной камере при окраске нейтральным красным [7]. Подсчитывали абсолютное и относительное количество тучных клеток и определяли степень их дегрануляции [8]. Тучные клетки брыжейки исследовали в пленочных препаратах при окрашивании толудиновым синим [9]. Подсчитывали количество тучных клеток в 100 полях зрения микроскопа при увеличении в 400 раз и распределяли их по степени дегрануляции [8].

Роль опиоидных пептидов в реакции тучных клеток устанавливали путем применения неселективного блокатора их рецеп-

© Н.А. Клименко, В.А. Перин, 2010

торов — налоксона, который вводили подкожно в дозе 2 мг/кг в 0,1 мл изотонического раствора NaCl за 15 мин до вызывания воспаления [5].

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием программы «Биостатистика», пакета прикладных программ «Excel» и критерия Стьюдента. Достоверными считались различия между средними показателями групп животных при $p \leq 0,05$.

Результаты. При естественном течении воспаления абсолютное количество тучных

клеток в брюшной полости резко снижается к 5-й минуте воспаления, заметно восстанавливается к 15–30-й минуте, вновь, еще больше, снижается к 3–6-му часу, еще более заметно восстанавливается к 12-му часу, опять уменьшается ко 2-м суткам и затем постепенно восстанавливается на 5–10-е сутки, так что на 10-е сутки составляет половину от исходного (рис. 1). Первое снижение содержания тучных клеток (к 5-й минуте) обусловлено интенсивной дегрануляцией тучных клеток и, соответственно, уменьшением количества видимых (окра-

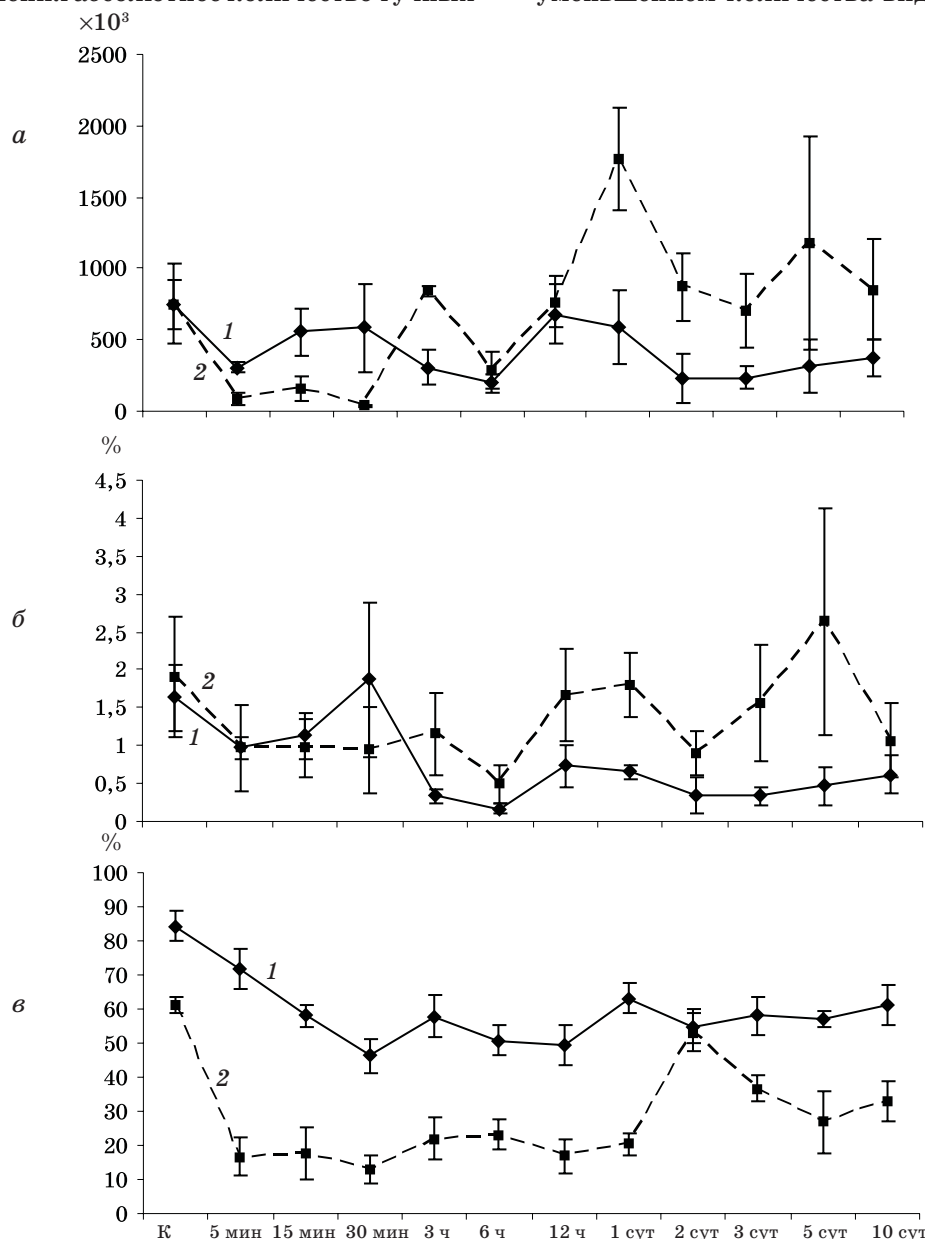


Рис. 1. Тучные клетки брюшной полости крыс в динамике карагиненового острого асептического перитонита при естественном его течении (1) и на фоне действия налоксона (2): а — абсолютное количество клеток; б — относительное содержание; в, г, д, е — количество интактных клеток и дегранулированных I, II и III степеней соответственно (см. также с. 30)

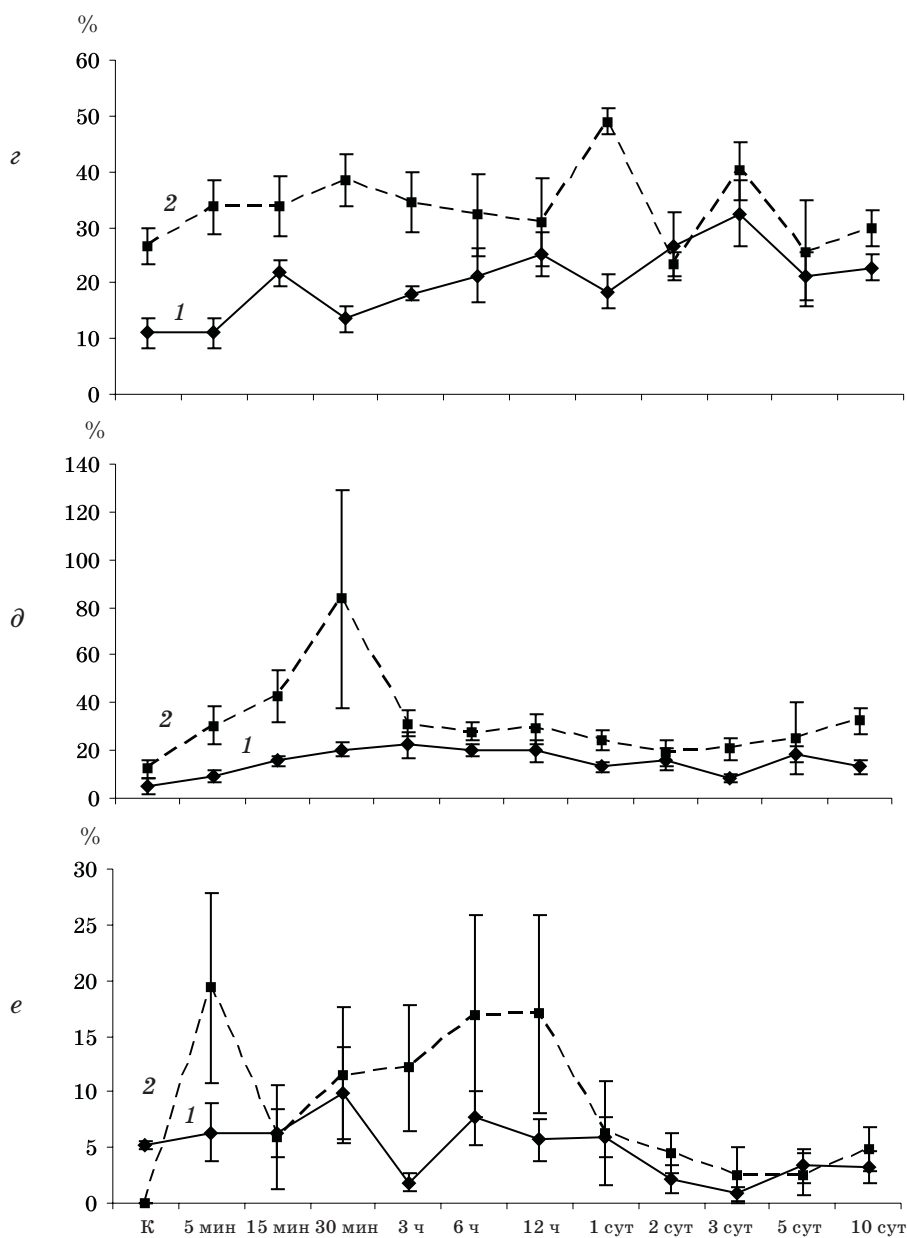


Рис. 1. Окончание

шивающихся) тучных клеток. Данный факт подтверждается уменьшением к 5-й минуте относительного количества тучных клеток, содержания интактных тучных клеток и увеличением количества дегранулированных тучных клеток, особенно II степени дегрануляции (рис. 1). Последующее заметное восстановление абсолютного количества тучных клеток обусловлено регрануляцией тучных клеток и, соответственно, увеличением количества видимых (окрашивающихся) тучных клеток. Как известно, регрануляция тучных клеток происходит за счет активации синтеза в тучных клетках и обратного захвата ими высвобождающихся

из тучных клеток биогенных аминов и других свободных биологически активных веществ из окружающей тучные клетки среды. Подтверждением этого служит восстановление исходного относительного количества тучных клеток, несмотря на начавшуюся эмиграцию лейкоцитов, т. е. на увеличение общего количества клеток в очаге воспаления, а также на нарастающую дегрануляцию тучных клеток — по количеству дегранулированных тучных клеток и интенсивности их дегрануляции, что видно по прогрессирующему уменьшению содержания интактных тучных клеток, увеличению количества дегранулированных клеток I и

II степеней дегрануляции (рис. 1). Повторное снижение абсолютного количества тучных клеток к 6-му часу обусловлено их дегрануляцией под влиянием лейкоцитарных продуктов — активных форм кислорода, лизосомальных ферментов, катионных белков нейтрофилов [6]. Именно к этому времени наблюдается первый, в основном нейтрофильный, пик лейкоцитарной инфильтрации очага воспаления [5], что подтверждается и данным исследованием: снижением до минимума относительного содержания тучных клеток, повторным усилением их дегрануляции — уменьшением количества интактных тучных клеток и увеличением количества дегранулированных тучных клеток I и III степеней дегрануляции, дальнейшим увеличением количества тучных клеток II степени дегрануляции (рис. 1). Первое возрастание абсолютного количества тучных клеток к 12-му часу, по-видимому, объясняется поступлением в очаг костномозговых тучных клеток вследствие выхода из костного мозга в кровь и далее в очаг клеток из постмитотического резервного пула и активации гемопоэза. Данный факт подтверждается заметным восстановлением к 12-му часу относительного содержания тучных клеток несмотря на продолжающуюся лейкоцитарную инфильтрацию очага и дальнейшим увеличением количества дегранулированных тучных клеток I степени, так как «новые» тучные клетки также подвергаются дегрануляции (рис. 1). К 1-м суткам количество интактных тучных клеток даже заметно увеличивается по сравнению с таковым к 12-му часу, содержание дегранулированных тучных клеток I и II степеней уменьшается. Следующее повторное уменьшение абсолютного количества тучных клеток ко 2-м суткам, по-видимому, обусловлено повторным усилением лейкоцитарной инфильтрации очага, переходом к моноцитарно-макрофагальной фазе лейкоцитарной инфильтрации, т. е. с дегранулирующим воздействием на тучные клетки активных форм кислорода и азота, лизосомальных ферментов, происходящих из моноцитов-макрофагов. Как известно, на 2-е–3-и сутки воспаления приходится пик моноцитарной инфильтрации очага воспаления [5], что подтверждается новым снижением ко 2-м суткам относительного содержания тучных клеток в очаге, количества интактных тучных клеток, увеличением количества дегранулированных тучных клеток I и II степеней (рис. 1). К 3-м суткам

абсолютное и относительное количество тучных клеток остается на том же уровне, что и на 2-е сутки, немного увеличивается содержание интактных тучных клеток, снижается интенсивность дегрануляции тучных клеток — относительно уменьшается количество дегранулированных тучных клеток II и III степеней и увеличивается количество дегранулированных тучных клеток I степени (рис. 1). Наконец, следующее повторное постепенное неполное восстановление абсолютного количества тучных клеток на 5–10-е сутки, по-видимому, связано с репаративными явлениями в очаге воспаления, сменой моноцитарно-макрофагальной реакции макрофагально-фибробластической. Как известно, к этому времени воспаления репаративные процессы уже хорошо выражены или достигают пика [10]. Параллельно нарастает относительное содержание тучных клеток. На 5-е сутки происходит небольшое усиление интенсивности дегрануляции тучных клеток по сравнению с показателем на 3-и сутки — относительно возрастает количество тучных клеток II и III степеней дегрануляции и уменьшается количество дегранулированных тучных клеток I степени, видимо, в связи с участием тучных клеток в репаративных явлениях при воспалении [11, 12]. На 10-е сутки количество интактных тучных клеток возрастает по сравнению с показателем на 3-и–5-е сутки, а интенсивность дегрануляции тучных клеток снижается относительно таковой на 5-е сутки — относительно уменьшается количество тучных клеток II степени дегрануляции (рис. 1).

В брыжейке при естественном течении воспаления количество тучных клеток достоверно снижено во все сроки исследования с минимумом на 30-ю минуту воспаления и последующим постепенным волнообразным восстановлением к 10-м суткам — с незначительным снижением относительно показателей в меньшие сроки — на 6-й час, 1-е и 3-и сутки (рис. 2). Не столь значительное, как в брюшной полости, снижение количества тучных клеток в брыжейке объясняется тем, что тучные клетки брыжейки в основном остаются видимыми в течение продолжительного времени даже при полной их дегрануляции — в виде россыпи гранул в окружающей ткани или метакроматических пятен — так как являются фиксированными. Вместе с тем закономерности изменений их морфофункционального состояния во времени являются

такими же, как и со стороны перитонеальных тучных клеток. Как сказано, незначительное уменьшение количества тучных клеток относительно показателя в ранние сроки происходит к 6-му часу, 1-м и 3-м суткам. Этому соответствует тот факт, что количество интактных тучных клеток резко снижается к 5-й минуте воспаления, потом постепенно к 30-й минуте, когда является минимальным, а затем постепенно не полностью восстанавливается к 10-м суткам с подъемами на 3-й и 12-й час и 2-е и 10-е сут-

ки и уменьшениями относительно показателя в ранние сроки на 6-й час, 1-е и 3-и-5-е сутки (рис. 2). Содержание дегранулированных тучных клеток I степени в динамике воспаления в целом увеличивается — резко к 5-й минуте, а затем постепенно, с пиками на 6-й час и 5-е сутки и незначительными снижениями относительно такового в более ранние сроки к 15–30-й минуте, 12-му часу — 1-м суткам и 10-м суткам. Количество дегранулированных тучных клеток II степени также резко возрастает к 5-й минуте, до-

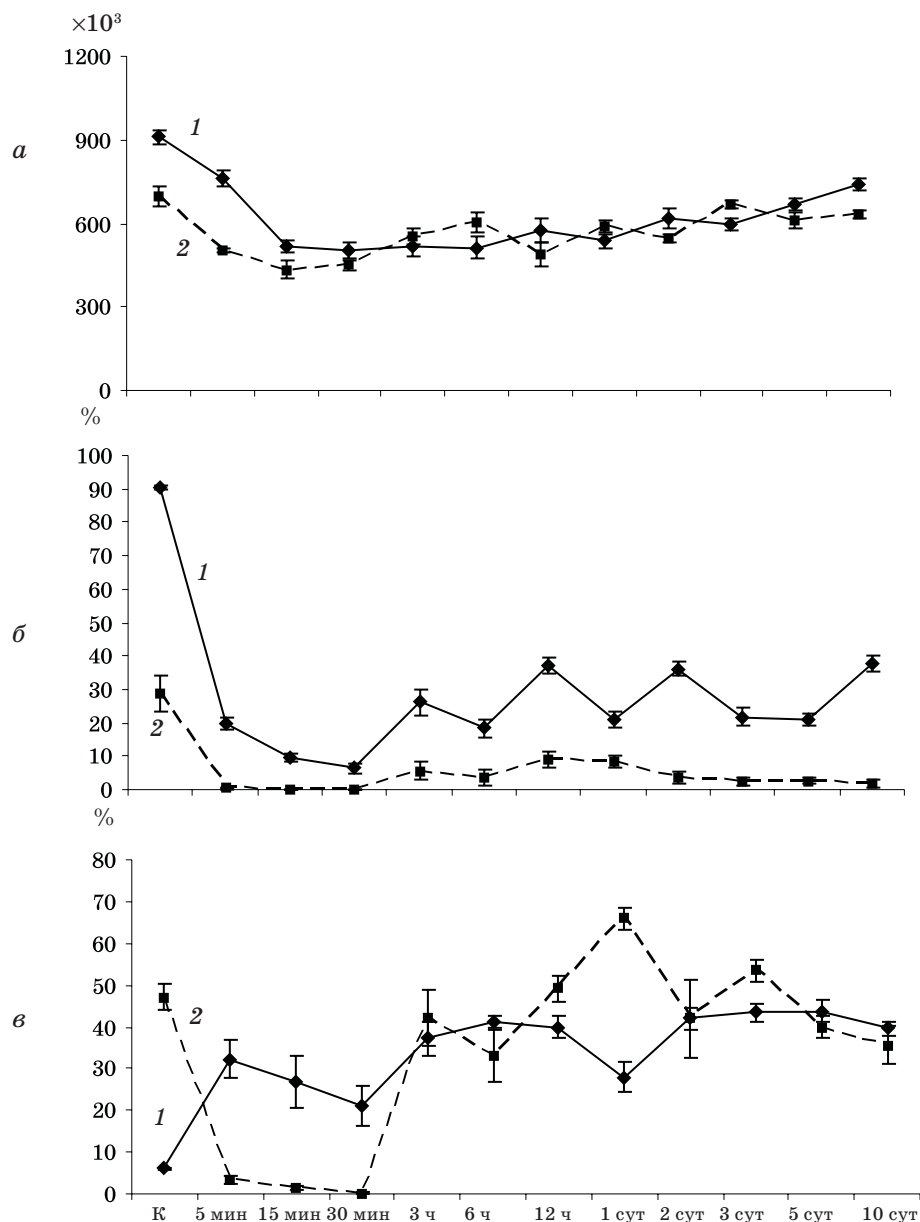


Рис. 2. Тучные клетки брыжейки крыс в динамике карагиненового острого асептического перитонита при естественном его течении (1) и на фоне действия налоксона (2): а — количество клеток в 100 полях зрения микроскопа при $\times 400$; б, в, г, д — содержание интактных клеток и дегранулированных I, II и III степеней соответственно (см. также с. 33)

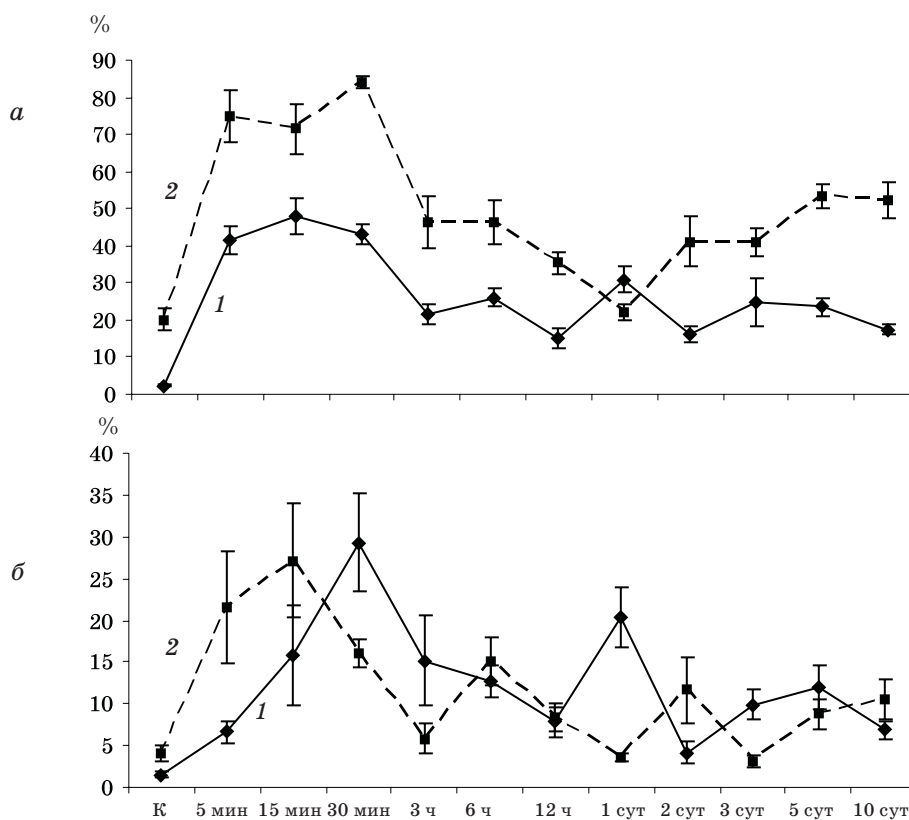


Рис. 2. Окончание

стигает максимума к 15–30-й минуте, значительно снижается относительно этого пика к 3-му часу, а затем в среднем поддерживается на том же уровне с подъемами к 6-му часу, 1-м и 3-м суткам и снижениями к 12-му часу, 2-м и 10-м суткам. Количество тучных клеток III степени дегрануляции резко увеличивается к 30-й минуте, постепенно значительно снижается относительно этого срока к 12-му часу; затем обнаруживается второй, менее выраженный пик на 1-е сутки, уменьшение по сравнению с таковым на 1-е сутки почти до уровня контроля на 2-е сутки, постепенное увеличение относительно показателя на 2-е сутки к 5-м суткам и уменьшение на 10-е сутки сравнительно с таковым на 5-е сутки (рис. 2), т. е. к 5-й минуте воспаления происходит резкое повышение количества дегранулированных тучных клеток I и II степеней со значительным снижением общего количества тучных клеток, затем к 30-й минуте — нарастание интенсивности дегрануляции (увеличение количества тучных клеток II и III степеней дегрануляции, и общее количество тучных клеток достигает минимума), к 3-му часу отмечается неполное восстановление количества тучных клеток, к 3–6-му часу — повторное увеличение количества дегранулированных

тучных клеток I степени, к 12-му часу — неполное восстановление количества тучных клеток, к 1-м суткам — вновь усиление дегрануляции, выраженной интенсивности (увеличение количества тучных клеток II и III степеней дегрануляции), на 2-е сутки — вновь заметное восстановление количества тучных клеток, на 3-и сутки — снова усиление дегрануляции, на 5–10-е сутки — постепенное восстановление тучных клеток.

Уже в контроле на введение налоксона по сравнению с показателем интактных крыс отмечается значительное усиление дегрануляции тучных клеток — увеличение количества дегранулированных тучных клеток и, соответственно, уменьшение количества интактных тучных клеток (рис. 1, 2). Эти данные показывают, что в норме опиоидные пептиды сдерживают функциональную активность тучных клеток.

При воспалении на фоне действия налоксона абсолютное количество тучных клеток в брюшной полости значительно меньше, чем при естественном течении процесса, на 5–30-ю минуту и больше — на 3-й час — 10-е сутки, достоверно — на 1–2-е сутки (рис. 1). Сходную динамику имеет относительное содержание тучных клеток (рис. 1). Это показывает, что при воспале-

нии на фоне действия налоксона усиливаются как дегрануляция, так и регрануляция тучных клеток, т. е. их функциональная активность в целом. При этом в восстановлении тучных клеток, по-видимому, имеет значение усиление притока костномозговых тучных клеток, так как ранее нами установлено, что опиоидные пептиды сдерживают гемопоэз и выход клеток из костного мозга в кровь и очаг [13]. Сказанное подтверждается тем, что количество интактных тучных клеток в брюшной полости намного меньше практически во все сроки исследования. При этом оно является наименьшим на 5–30-ю минуту, а затем волнообразно восстанавливается. Напротив, количество дегранулированных тучных клеток всех степеней больше, особенно в ранние сроки воспаления (рис. 1).

В брыжейке наблюдаются сходные изменения. Общее количество тучных клеток меньше, чем при естественном течении процесса, на 5–30-ю минуту, содержание интактных тучных клеток — во все сроки исследования. Соответственно, во все исследованные сроки увеличено совокупное количество дегранулированных тучных клеток, при этом обращает на себя внимание нарастание интенсивности дегрануляции: так, на 5–30-ю минуту количество дегранулированных тучных клеток I степени меньше, чем при естественном течении воспаления, однако это происходит за счет преимущественного нарастания количества тучных клеток II и III степеней дегрануляции (рис. 2).

Таким образом, при воспалении на фоне действия налоксона происходит усиление

функциональной активности (дегрануляции и регрануляции) тучных клеток очага, как свободных, так и фиксированных, по сравнению с таковой при естественном течении процесса. Данный факт свидетельствует о том, что в естественных условиях воспаления опиоидные пептиды ограничивают функциональную активность тучных клеток очага.

Данное явление, по-видимому, отражает общий противовоспалительный эффект опиоидных пептидов, установленный ранее по реакциям системы крови и иммунной системы [3, 4], и показывает, что в механизмах противовоспалительного действия опиоидных пептидов существенную роль играет торможение функциональной активности тучных клеток как одного из важных источников начальных медиаторов воспаления.

Эффект опиоидных пептидов на тучные клетки, по-видимому, является как непосредственным, так и опосредованным через лейкоциты и другие воспалительные клетки, и осуществляется через специфические для опиоидов рецепторы на поверхности всех этих клеток.

Вывод

Опиоидные пептиды имеют значение в реакции тучных клеток очага воспаления. Они тормозят функциональную активность тучных клеток в норме и при воспалении.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении могут состоять, в частности, в выяснении рецепторных механизмов влияния опиоидных пептидов на тучные клетки.

Список литературы

1. Гольдберг Е. Д. Роль опиоидных пептидов в регуляции гемопоэза / Гольдберг Е. Д., Дыгай А. М., Захарова О. Ю. — Томск : Изд-во Томск. ун-та, 1990. — 136 с.
2. Ахмедов Г. Э. Роль аналогов энкефалина в регуляции ферментовыделительной деятельности желудочных желез : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук / Г. Э. Ахмедов. — Ташкент, 1993. — 17 с.
3. Клименко Н. А. Патогенетическое обоснование возможности применения лигандов и блокаторов опиоидных рецепторов при воспалении / Н. А. Клименко, Е. Ю. Литвиненко, В. В. Золотухин // Харківська хірургічна школа. — 2009. — № 3.1 (35). — С. 270–274.
4. Морфофункциональное состояние тимуса и селезенки при воспалении на фоне действия неселективного блокатора опиоидных пептидов налоксона / Н. А. Клименко, И. В. Сорокина, И. А. Савенко, Н. И. Горголь // Эксперим. і клініч. медицина. — 2010. — № 1. — С. 10–15.
5. Дыгай А. М. Воспаление и гемопоэз / А. М. Дыгай, Н. А. Клименко. — Томск : Изд-во Томск. ун-та, 1992. — 276 с.
6. Клименко Н. А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н. А. Клименко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1993. — Т. 116, № 9. — С. 249–253.
7. Клименко М. О. До методу морфологічного вивчення і підрахування тучних клітин змивів серозних порожнин / М. О. Клименко // Фізіол. журн. АН УРСР. — 1977. — Т. 23, № 5. — С. 705–707.

8. *Клименко Н. А.* Морфологические критерии интенсивности дегрануляции свободных и фиксированных тканевых базофилов в зависимости от ее типа / Н. А. Клименко, С. В. Татарко // *Морфология*. — 1997. — Т. 110, № 1. — С. 100–103.
9. *Mota I.* The anti-anaphylactic and histamine-releasing properties of the antihistamines. Their effect on the mast cells / I. Mota, W. Da Silva // *Br. J. Pharmacol.* — 1960. — V. 15, № 3. — P. 396–404.
10. *Клименко М. О.* Репаративні явища при гострому інфекційному запаленні / М. О. Клименко, С. В. Татарко // *Фізіол. журн.* — 1995. — Т. 41, № 5–6. — С. 103–106.
11. *Клименко Н. А.* Роль тучных клеток в репаративных явлениях при воспалении / Н. А. Клименко, С. В. Татарко // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 1995. — Т. 119, № 3. — С. 262–265.
12. *Клименко Н. А.* Репопуляция и регрануляция тканевых базофилов на месте острого воспаления / Н. А. Клименко, С. В. Татарко // *Морфология*. — 1996. — Т. 109, № 1. — С. 51–56.
13. *Клименко Н. А.* Влияние налоксона на реакции системы крови при воспалении / Н. А. Клименко, Е. Ю. Литвиненко // *Медицина сьогодні і завтра*. — 2004. — № 4. — С. 76–80.

М.О. Клименко, В.О. Перін

РОЛЬ ОПІОЇДНИХ ПЕПТИДІВ У РЕАКЦІЇ ТУЧНИХ КЛІТИН ВОГНИЩА ЗАПАЛЕННЯ

Вивчено морфофункціональний стан вільних тучних клітин черевної порожнини та фіксованих тучних клітин брижі на моделі карагіненового гострого асептичного перитоніту в щурів з використанням неселективного блокатора опіоїдних рецепторів налоксону. Показано, що опіоїдні пептиди мають важливе значення в реакції тучних клітин вогнища запалення. Вони гальмують функціональну активність тучних клітин у нормі і при запаленні.

Ключові слова: запалення, тучні клітини, опіоїдні пептиди, налоксон.

N.A. Klimenko, V.A. Perin

ROLE OF OPIOID PEPTIDES IN INFLAMMATORY FOCUS MAST CELL REACTION

The morphofunctional state of peritoneal free mast cells and mesenteral fixed mast cells is studied on the model of carrageenan-induced acute aseptic peritonitis in rats with use of non-selective blocker of opioid receptors naloxone. It is shown, that opioid peptides are significant for inflammatory focus mast cells reaction. They inhibit mast cells functional activity in norm and inflammation.

Key words: inflammation, mast cells, opioid peptides, naloxone.

Поступила 12.04.10

УДК 616.329-001.44-06-07-08

В.Н. Лыхман

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОК РЕСПИРАТОРНОГО ОТДЕЛА ЛЕГКИХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С МОДЕЛИРОВАННОЙ ЗАКРЫТОЙ ТРАВМОЙ ГРУДИ

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», г. Харьков

Показано, что у экспериментальных животных с моделированной травмой, которым не проводилось лечение, развиваются отек аэрогематического барьера, митохондриальная дисфункция, деструкция наружных мембран и крист митохондрий, очаговый лизис внутриклеточных мембран и снижается активность синтеза сурфактанта. Интенсивная медикаментозная терапия и искусственная вентиляция легких не приводят к существенному восстановлению органелл клеток легких. Эндоваскулярная остановка кровотечения, экстракорпоральная оксигенация и искусственная вентиляция легких в комплексе приводят к развитию компенсаторно-приспособительных и репаративных процессов. Определена репаративная активность органелл альвеолоцитов II типа, структурно проявляющаяся в гиперплазии мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума, увеличении количества мультивезикулярных и осмиофильных пластинчатых телец, появлении делящихся форм митохондрий. Экстракорпоральная оксигенация позволяет достичь сохранения ультраструктурной организации клеток легких, а изменения органелл находятся в пределах физиологической компенсации.

Ключевые слова: тупая травма груди, ультраструктура легких, митохондриальная дисфункция, сурфактантная система легких.

Понятие «закрытая тупая травма груди» включает повреждения внутренних органов грудной клетки, переломы ребер, ключицы, лопатки, грудины и грудного отдела позвоночника. В структуре всей травмы, причиненной тупыми предметами со смертельным исходом, закрытая тупая травма грудной клетки составляет 62,0 % случаев и занимает второе место среди повреждений других анатомо-функциональных областей тела человека, уступая лишь черепно-мозговой травме — 74,8 % [1–6]. Наиболее частым видом повреждений при закрытой травме груди являются переломы ребер. Частота их колеблется от 35 до 92 %. Наиболее травмируемым органом в случаях тупой травмы груди являются легкие — в 84,9 % случаев. Под повреждениями легкого понимают ушибы, разрывы и размозжения его ткани, а также кровоизлияния в плевральную полость и в область корней, что вызывает дыхательную недостаточность различной степени [3, 5, 7, 8]. Кровотечения

в плевральную полость в 50–57 % случаев вызваны повреждениями межреберных сосудов, которые при переломах ребер травмируются у 91–93 % пострадавших [1, 5, 6, 9]. Гемоторакс является одним из тяжелых осложнений закрытой травмы груди. От возникших осложнений травмы в первые сутки погибает 53–57 % из числа доставленных в стационар. Основные причины — острый респираторный дистресс-синдром и геморрагический шок [3, 4, 9, 10].

Неотложные лечебные мероприятия должны быть направлены на устранение нарушений кровообращения и дыхания, нормализацию функции центральной нервной системы и восстановление нормального течения обменных процессов [1, 2, 5, 7]. В комплексе этих мероприятий значительная роль принадлежит медикаментозной коррекции, с повышением эффективности которой расширяются возможности предупреждения острого респираторного дистресс-синдрома, создаются условия для

©В.Н. Лыхман, 2010

ранней и активной хирургической коррекции повреждений, что в совокупности с другими мероприятиями снижает риск неблагоприятных исходов и осложнений у пострадавших [2, 5, 7, 10].

Нуждается в детальной разносторонней разработке вопрос определения сроков выполнения, последовательности и объема хирургического пособия при различных повреждениях у пострадавших с тяжелой травмой груди.

Цель исследования — выявление особенностей развития выраженных изменений в ткани легких после тяжелой травмы, которые потенциально способны к обратному развитию, и необратимых изменений после интенсивной терапии различными методами.

Материал и методы. Экспериментальные животные (20 половозрелых кроликов массой 3,0–3,5 кг) были разделены на 4 группы. Первую группу составили кроли, которым после моделирования травмы груди терапию не проводили, во второй группе проводили искусственную вентиляцию легких от момента появления признаков дыхательной недостаточности и интенсивную медикаментозную терапию, в третьей группе применяли эндоваскулярную остановку кровотечения из поврежденного межреберного сосуда, экстракорпоральную оксигенацию и проводили искусственную вентиляцию легких, в четвертой группе — только экстракорпоральную оксигенацию.

Забор материала для электронно-микроскопических исследований осуществляли после выведения животных из опыта путем введения чрезмерной дозы тиопентала натрия (200 мг/кг).

Кусочки ткани сразу после иссечения помещали в 2,5 % забуференный раствор глютарового альдегида для предварительной фиксации на 6–8 часов при температуре 4 °C. Затем ткань промывали в буферном растворе и переносили в 1 % забуференный раствор четырехоксида осмия на 3–4 часа при температуре 4 °C для окончательной фиксации. После этого проводили дегидратацию в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне. Ткань пропитывали и заключали в смесь эпоксидных смол (эпон-аралдит) по общепринятым методикам. Полимеризацию блоков проводили в термостате при температуре 60 °C в течение 2 суток.

Из полученных блоков на ультрамикротоме УМТП-3М (Россия) изготавливали ультратонкие срезы, монтировали их на электролитические сеточки и после контрасти-

рования цитратом свинца изучали под электронным микроскопом ЭМВ-100БР (Россия) при ускоряющем напряжении 75 кВ.

Результаты и их обсуждение. При электронно-микроскопическом исследовании легких кролей с моделированной травмой груди, которым терапия не осуществлялась, установлено, что цитоплазма альвеолоцитов I типа была отечна, обладала очень низкой электронной плотностью и содержала небольшое количество деструктивно измененных органелл (рис. 1, а). Митохондрии были набухшие с электронно-прозрачным матриксом. Кристы митохондрий содержали мелкие очаги лизиса. В отдельных митохондриях наблюдался тотальный лизис наружных мембран и крист. Довольно часто наблюдалась фрагментация мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума. Свободнолежащие рибосомы и полисомы в цитоплазме, а также рибосомы, связанные с мембранами эндоплазматического ретикулума, практически отсутствовали. Пластинчатый цитоплазматический комплекс Гольджи подвергался редукции. В области локализации гладких его мембран располагались вторичные лизосомы и включения липидов.

Ядра альвеолоцитов I типа имели просветленный матрикс. Конденсированный хроматин ядра локализовался на внутренней мембране ядерной оболочки в виде осmioфильных глыбок. Перинуклеарные пространства были существенно расширены. Ядерная мембрана зачастую была очагово лизирована. В цитоплазме отростков альвеолоцитов I типа и эндотелиоцитов кровеносных капилляров, формирующих аэрогематический барьер, выявлялось небольшое количество микропиноцитозных пузырьков, а цитоплазматическая мембрана, обращенная в просвет альвеолы, была очагово разрушена. В просвете капилляра наряду с клеточными элементами крови зачастую встречались аморфные, бесструктурные электронно-плотные массы и дегенеративно измененные фрагменты цитоплазматических мембран и органелл.

В перинуклеарной области цитоплазмы эндотелиоцитов кровеносных капилляров выявлялись единичные набухшие митохондрии, практически лишенные крист. Зачастую наблюдались множественные очаги лизиса как наружных мембран, так и крист (рис. 1, б).

Цистерны грануляционного эндоплазматического ретикулума подвержены ваку-

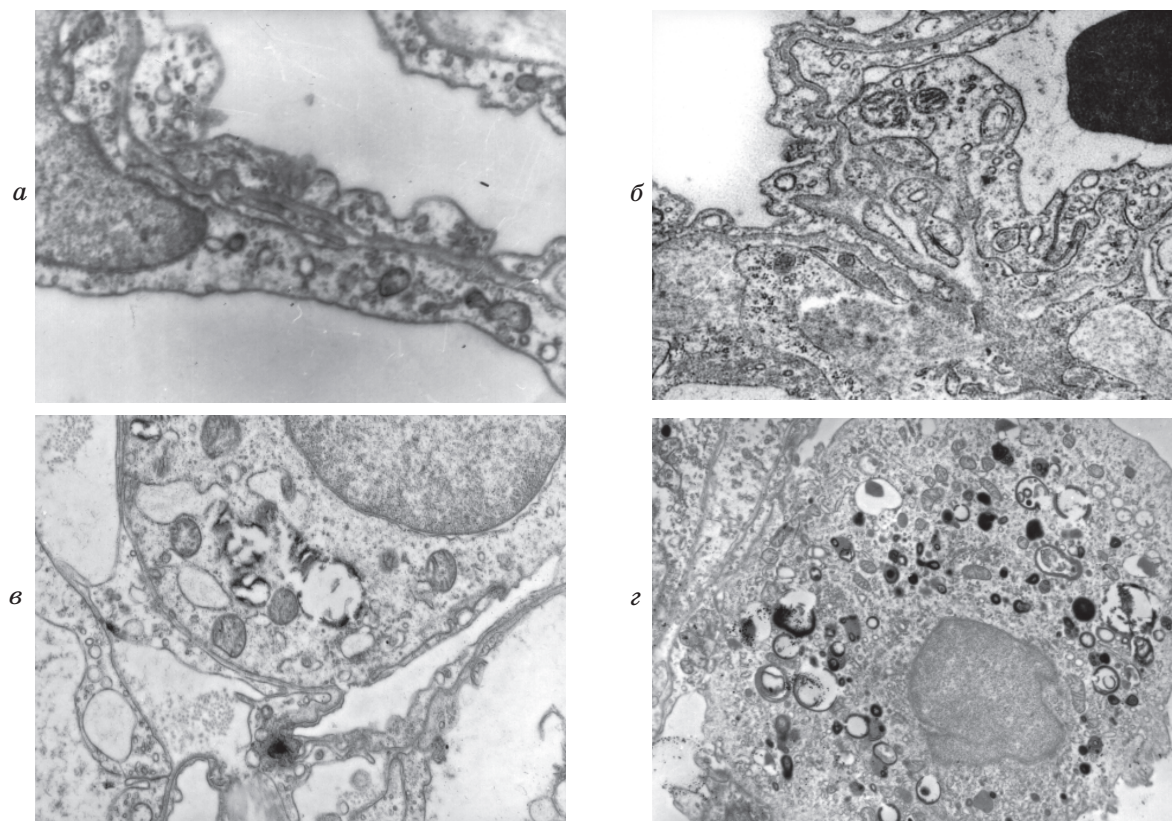


Рис. 1. Ультраструктура аэрогематического барьера легких экспериментальных животных с моделированной травмой, не получавших лечения:

a — просветление и утолщение цитоплазмы отростков альвеолоцитов I типа и эндотелиоцитов кровеносных капилляров, $\times 45\,000$; *b* — очаговый лизис наружных мембран и крист митохондрий в альвеолоцитах II типа, $\times 43\,000$; *v* — фрагментация мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума в альвеолоцитах II типа, $\times 35\,000$; *z* — метаболически активные органеллы альвеолярных макрофагов, $\times 34\,000$

олизации. На мембранах его отсутствовали рибосомы. В пластинчатом цитоплазматическом комплексе Гольджи гладкие мембраны дезорганизованы и частично разрушены.

Ядерная мембрана эндотелиоцитов кровеносных капилляров образовывала многочисленные мелкие и глубокие инвагинации, имела высокую степень осмиофильности и очаги лизиса. Перинуклеарные пространства неравномерно расширены. Ядерный хроматин находился в конденсированном состоянии.

Ядерная мембрана альвеолоцитов II типа была разрыхлена и очагово разрушена, а ядерный хроматин находился в деконденсированном состоянии. Его глыбки диффузно распределены по матриксу ядра.

Матрикс митохондрий электронно-прозрачен. Наружные мембраны и кристы разрыхлены и очагово лизированы. Некоторые митохондрии имели тотально разрушенные кристы. Гранулярный эндоплазматический ретикулум вакуолизирован, его

цистерны расширены и представлены электронно-прозрачными вакуолями, широко варьирующими по величине и форме. На мембранах выявляются единичные рибосомы. Иногда обнаруживаются фрагментированные мембраны эндоплазматического ретикулума (рис. 1, *v*).

В цитоплазме альвеолоцитов II типа встречаются единичные осмиофильные пластинчатые тельца, а мультивезикулярные тельца отсутствуют. Пластинчатый цитоплазматический комплекс Гольджи представлен беспорядочно ориентированными мембранами, которые окружены единичными крупными, электронно-прозрачными вакуолями, вторичными лизосомами и мелкими включениями липидов.

В просвете альвеолы выявлялись скопления отработанного сурфактанта, фрагменты дегенеративно измененных мембран и органелл, а также бесструктурная аморфная субстанция.

В препаратах очень часто встречаются активные альвеолярные макрофаги, ульт-

раструктуры которых достаточно хорошо развиты. Ядра их содержали 1–2 осмиофильных ядрышка. Ядерная мембрана четко контурирована, не содержала очагов разрыхления и лизиса. Перинуклеарные пространства не расширены.

В цитоплазме альвеолярных макрофагов большое количество митохондрий с многочисленными кристами, а также осмиофильные скопления фагоцитированного материала (рис. 1, з). Пластинчатый цитоплазматический комплекс Гольджи гипертрофирован.

Таким образом, в группе экспериментальных животных с моделированной травмой, которым не проводилось лечение, выявлены дистрофические и деструктивные нарушения органелл. В ультраструктуре аэрогематического барьера наблюдается отек цитоплазмы как альвеолоцитов II типа, так и эндотелиоцитов кровеносных капилляров, структурно проявляющийся в снижении электронной плотности гиалоплазмы. Уменьшение количества микропиноцитозных пузырьков в отростках этих клеток указывает на снижение активности трансцеллюлярного транспорта через аэрогематический барьер. В альвеолоцитах II типа развивается митохондриальная дисфункция, что структурно подтверждается деструкцией наружных мембран и крист митохондрий. Расширение цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума, уменьшение количества рибосом, очаговый лизис внутриклеточных мембран, резкое снижение количества мультивезикулярных и осмиофильных пластинчатых телец являются показателем угнетения активности синтеза сурфактанта, что существенным образом способствует развитию дыхательной недостаточности.

Возрастание метаболической активности альвеолярных макрофагов, вероятно, связано с включением компенсаторно-адаптационных механизмов.

Во второй группе животных, которым после травмы проводили искусственную вентиляцию легких и интенсивную терапию, цитоплазма альвеолоцитов I типа и эндотелиоцитов кровеносных капилляров в области аэрогематического барьера обладала низкой электронной плотностью и содержала небольшое количество рибосом и полисом. Встречались митохондрии с разрушенными наружными мембранами и кристами. В отдельных клетках обнаружена фрагментация мембраны гранулярной эндоплазматической сети. Микропиноцитозные

пузырьки в цитоплазме этих клеток отсутствовали (рис. 2, а).

В альвеолоцитах II типа наблюдались конденсация хроматина ядра, очаги лизиса и разрыхления ядерной мембраны. Перинуклеарные пространства сильно расширены. Митохондрии содержали как очагово, так и тотально разрушенные кристы и наружные мембраны. Сохраняется высокая степень расширения цистерн и разрыхления мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума. В цитоплазме очень мало осмиофильных пластинчатых телец, некоторые из которых подвержены лизису (рис. 2, б).

В просвете альвеол обнаруживаются дегенеративно измененные органеллы, мембраны, осмиофильная бесструктурная субстанция и десквамированные альвеолоциты II типа, цитоплазма которых заполнена дегенеративно измененными органеллами и большим количеством вторичных лизосом (рис. 2, в).

Цитоплазма альвеолярных макрофагов заполнена большим количеством включений фагоцитированного материала. Встречаются делящиеся формы митохондрий. В цитоплазме располагается гипертрофированный пластинчатый цитоплазматический комплекс Гольджи. В отдельных альвеолярных макрофагах наблюдается гиперплазия мембран гранулярной эндоплазматической сети (рис. 2, г).

Таким образом, интенсивная медикаментозная терапия и искусственная вентиляция легких не приводили к существенному восстановлению органелл клеток легких. Ультраструктурная архитектоника аэрогематического барьера указывает на наличие дистрофических и деструктивных нарушений органелл альвеолоцитов I типа и эндотелиоцитов кровеносных капилляров. Нарушается их митохондриальный аппарат, в цитоплазме отростков практически отсутствуют микропиноцитозные пузырьки, что свидетельствует о практически полном прекращении трансцеллюлярного транспорта веществ и газов через аэрогематический барьер.

Параллельно с этим ультраструктурная организация альвеолоцитов II типа свидетельствует о нарушении сурфактантной системы легких, так как в их цитоплазме очень мало мультивезикулярных и осмиофильных пластинчатых телец. В альвеолярном пространстве повышается количество отработанного сурфактанта и десквамированных альвеолоцитов II типа.

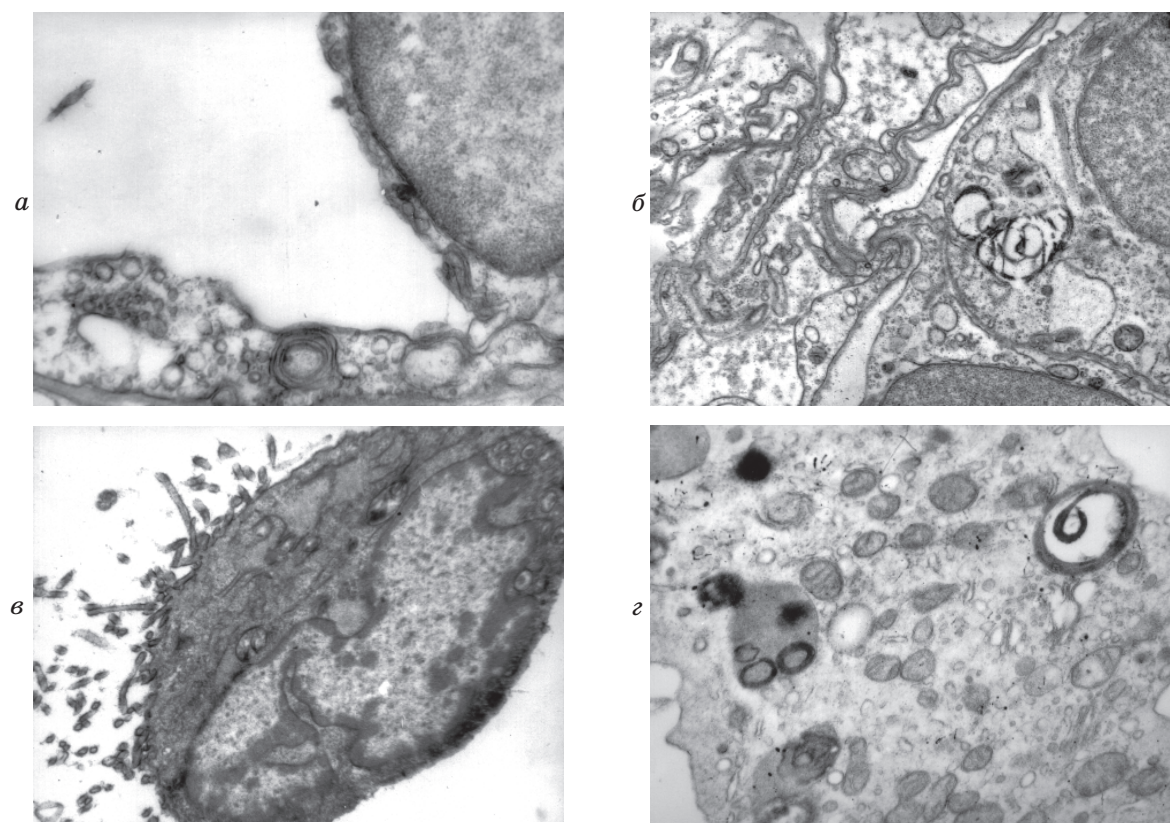


Рис. 2. Ультраструктура легких экспериментальных животных с моделированной травмой, которым проводили интенсивную медикаментозную терапию и искусственную вентиляцию легких: *а* — лизис наружных мембран и крист митохондрий, вакуолизация цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума эндотелиальных клеток кровеносных капилляров, $\times 50\,000$; *б* — расширение цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума, лизис мембран осмиофильных пластинчатых телец в цитоплазме альвеолоцитов II типа, $\times 34\,000$; *в* — дегенеративные изменения митохондрий в десквамированных альвеолоцитах II типа, $\times 32\,000$; *г* — скопления митохондрий в цитоплазме, гипертрофия пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи в альвеолярных макрофагах, $\times 36\,000$

Высокая функциональная активность альвеолярных макрофагов и наличие в их цитоплазме большого количества фагоцитированного сурфактанта свидетельствуют о компенсаторной реакции, направленной на утилизацию большого количества отработанного сурфактанта и продуктов распада внутриклеточных структур.

При электронно-микроскопическом исследовании препаратов третьей группы кролей, которым после травмы и эндоваскулярной остановки кровотечения проводили экстракорпоральную оксигенацию и искусственную вентиляцию легких, установлено, что ядра альвеолоцитов I типа и эндотелиоцитов кровеносных капилляров приобретают типичное строение, однако сохраняются значительно расширенными перинуклеарные пространства и разрыхления ядерных мембран. Количество очагов деструкции внутриклеточных мембранных структур наблюдались реже, чем на препара-

татах кролей второй группы. Митохондрии содержали электронно-прозрачный матрикс и разрыхленные наружные мембраны и кристы. Цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума были умеренно расширены, на его мембранах отмечалось многочисленные рибосомы. В цитоплазме отростков эндотелиоцитов и альвеолоцитов I типа увеличивалось количество микропиноцитозных пузырьков (рис. 3, *а*).

Существенные положительные перестройки развиваются в ультраструктурной организации альвеолоцитов II типа, свидетельствующие об активации внутриклеточного метаболизма. В ядрах увеличивается количество деконденсированного хроматина, матрикс ядра приобретает среднюю электронную плотность. Ядерная мембрана четко контурированная, без очагов лизиса. Многочисленные митохондрии обладали мелкозернистым матриксом, их размеры и форма варьировали в широких пределах.

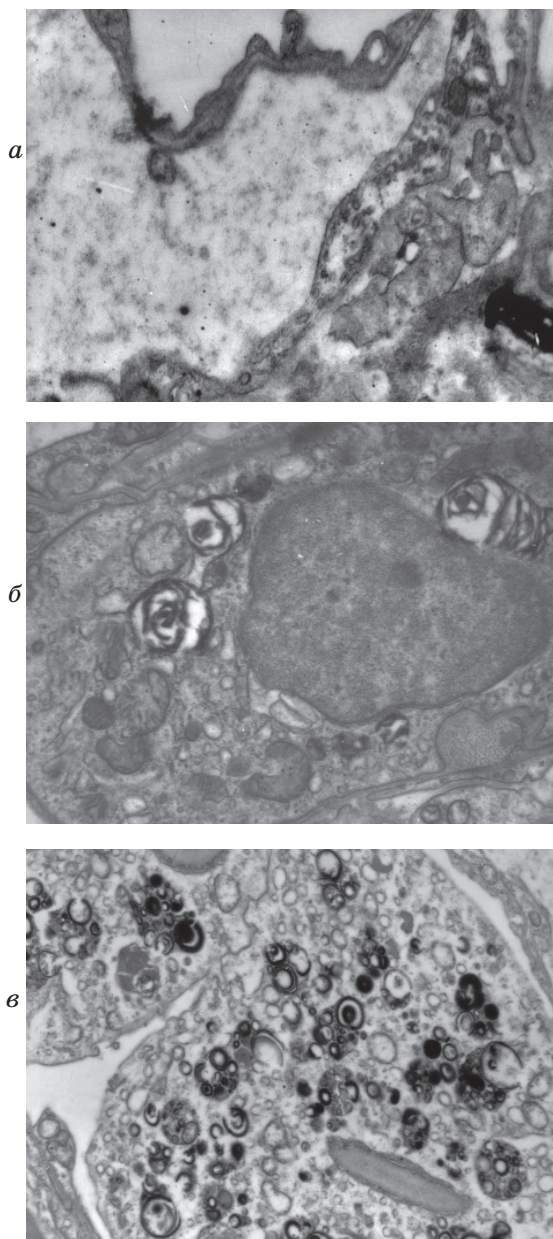


Рис. 3. Ультраструктура легких экспериментальных животных с моделированной травмой (группа 3):

а — многочисленные микропиноцитозные пузырьки в цитоплазме клеток аэрогематического барьера, $\times 48\,000$; *б* — делящиеся митохондрии в цитоплазме альвеолоцитов II типа, $\times 35\,000$; *в* — многочисленные включения фагоцитированного материала в цитоплазме альвеолярных макрофагов, $\times 32\,000$

Количество крист довольно большое. Наружные мембраны и кристы митохондрий умеренно разрыхлены, без очагов деструкции. Иногда обнаруживались делящиеся формы митохондрий, которые имели гантелевидную форму и характерные для деления перетяжки (рис. 3, *б*).

В альвеолоцитах II типа наблюдались гиперплазия мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума, увеличение количества мультивезикулярных и осмиофильных пластинчатых телец и снижение количества включений липидов и вторичных лизосом. В альвеолярном пространстве снижается количество десквамированных альвеолоцитов II типа, отработанного сурфактанта и скоплений детрита из дегенеративно измененных мембран, органелл и включений липидов.

Ультраструктурная организация альвеолярных макрофагов соответствует высокой метаболической активности. В их цитоплазме имеются делящиеся формы митохондрий, наблюдается гиперплазия мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума, а также гипертрофия пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи. Цитоплазма заполнена включениями фагоцитированного материала (рис. 3, *в*).

Таким образом, в третьей группе экспериментальных животных на ультраструктурном уровне в клетках респираторного отдела легких развиваются компенсаторно-приспособительные и репаративные процессы. В цитоплазме отростков альвеолоцитов I типа и эндотелиальных клеток выявляются многочисленные микропиноцитозные пузырьки, что свидетельствует об активном трансцеллюлярном транспорте веществ и газов. Отмечается репаративная активность органелл альвеолоцитов II типа, структурно проявляющаяся в гиперплазии мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума, увеличении количества мультивезикулярных и осмиофильных пластинчатых телец, появлении делящихся форм митохондрий. Одновременно с этим в альвеолярном пространстве уменьшается количество разрушенного сурфактанта и десквамированных альвеолоцитов II типа. Весь этот комплекс ультраструктурных перестроек свидетельствует о нормализации метаболической активности клеток респираторного отдела легких в этой экспериментальной группе.

В группе экспериментальных животных, которым после моделирования травмы выполняли экстракорпоральную оксигенацию, в альвеолоцитах I типа наблюдался умеренно выраженный внутриклеточный отек, сопровождающийся просветлением цитоплазмы. Ядра клеток принимали типичную локализацию в цитоплазме. Гранулы хроматина равномерно распределялись

по площади среза ядра. Ядерная мембрана не содержала очагов деструкции и была умеренно разрыхлена. В цитоплазме обнаружались умеренно набухшие митохондрии, матрикс которых был низкой электронной плотности. Деструкций наружных мембран и крист митохондрий не выявлено. Встречались митохондрии с дезорганизованными кристами. Гранулярный эндоплазматический ретикулум хорошо развит, однако цистерны его были умеренно расширены. Пластинчатый цитоплазматический комплекс Гольджи умеренно гипертрофирован. В цитоплазме многочисленные рибосомы и полисомы.

Аэрогематический барьер немного утолщен за счет просветления и набухания цитоплазмы эндотелиоцитов. В цитоплазме отростков альвеолоцитов I типа отмечалось большое количество микропиноцитозных пузырьков, рибосом и полисом (рис. 4, а).

Цитоплазма эндотелиоцитов кровеносных капилляров респираторного отдела лег-

ких содержала умеренно расширенные цистерны гранулярной эндоплазматической сети. Цитоплазматическая мембрана была незначительно утолщенной и разрыхленной (рис. 4, б).

Наблюдается вакуолизация цистерн гранулярной эндоплазматической сети альвеолоцитов II типа. В отдельных клетках обнаруживается гиперплазия ее мембран. Возрастает количество осмиофильных пластических и мультивезикулярных телец. На поверхности альвеолоцитов II типа обнаруживаются набухшие микроворсинки, имеющие вид цитоплазматических выростов неправильной формы, различной длины и толщины (рис. 4, в).

Наряду с этим участи альвеолоцитов II типа отмечались хорошо развитые органеллы. В цитоплазме альвеолоцитов II типа содержалось большое количество митохондрий с многочисленными кристами. Матрикс их имел мелкогранулярную структуру и среднюю электронную плотность. Нередко мож-

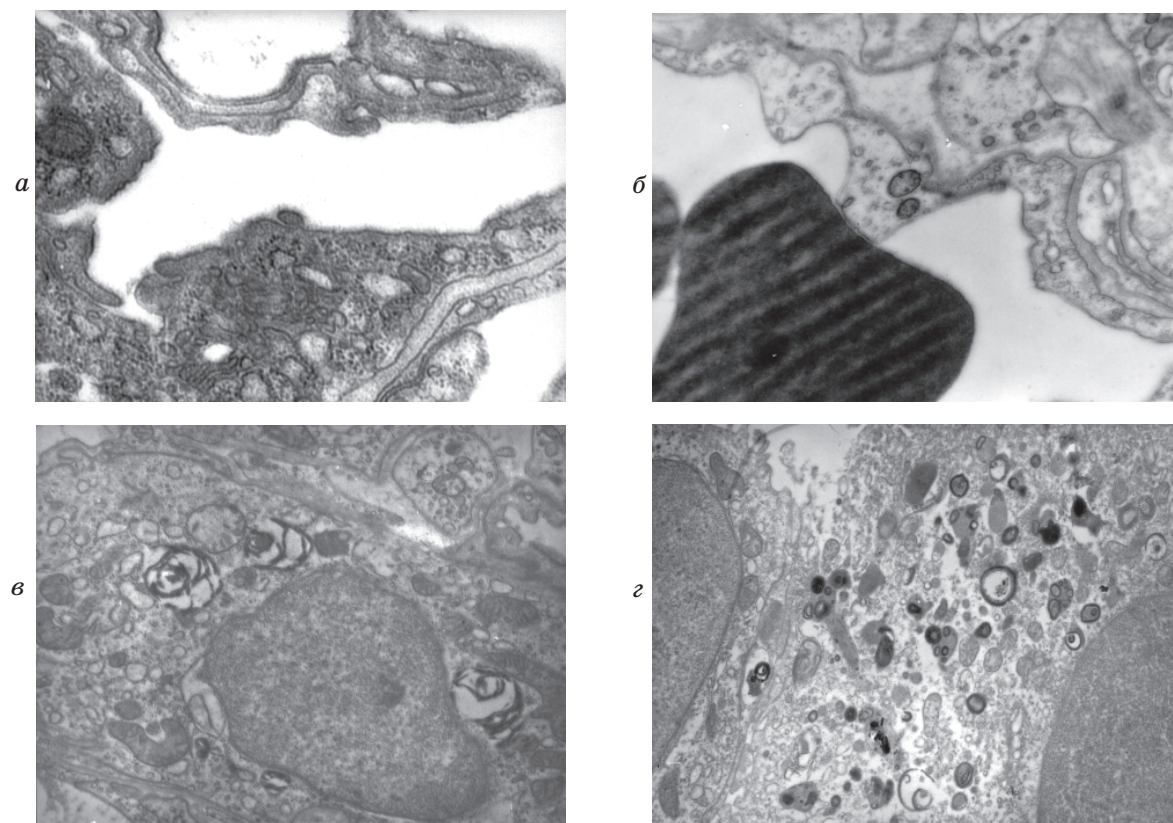


Рис. 4. Ультраструктура легких экспериментальных животных, которым после моделирования травмы выполняли экстракорпоральную оксигенацию:

а — рибосомы, полисомы и микропиноцитозные пузырьки в цитоплазме клеток аэрогематического барьера, $\times 51\,000$; б — разрыхление цитоплазматической мембраны эндотелиоцитов кровеносных капилляров, $\times 53\,000$; в — скопление осмиофильных пластинчатых телец в цитоплазме клеток аэрогематического барьера, $\times 32\,000$, контрастировано цитратом свинца; г — скопление мелких митохондрий и включений фагоцитированного материала в цитоплазме альвеолярных макрофагов, $\times 34\,000$

но было наблюдать гиперплазию мембран гранулярной эндоплазматической сети и гипертрофию пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи.

Ультраструктурные изменения альвеолярных макрофагов свидетельствовали об их активации. Ядра альвеолярных макрофагов имели типичное для этих клеток строение. В цитоплазме определялись хорошо развитые митохондрии и гранулярный эндоплазматический ретикулум. На мембранах последнего обнаруживались многочисленные рибосомы. Многочисленные мелкие митохондрии имели мелкозернистый матрикс средней электронной плотности и многочисленные кристы. Цитоплазма альвеолярных макрофагов содержала многочисленные включения фагоцитированного материала и включений липидов (рис. 4, з).

Таким образом, в четвертой группе экспериментальных животных в субмикроскопической организации клеток аэрогематического барьера выявлены умеренно выраженные дистрофические изменения в пределах физиологической компенсации. Сущность этих изменений заключается в набухании митохондрий, расширении цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума, гипертрофии пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи. Деструкций внутриклеточных мембран не выявлено. В цитоплазме отростков отмечаются в достаточно большом количестве микропиноцитозные везикулы, что является показателем активности трансцеллюлярного транспорта веществ и газов через аэрогематический барьер.

Выявлено увеличение осмиофильных пластинчатых телец в альвеолоцитах II типа, что свидетельствует о высоком уровне синтеза сурфактанта. Структурно это подтверждается гиперплазией мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума, гипертрофией пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи, увеличением количества рибосом, полисом, осмиофильных пластинчатых телец, а также мультивезикулярных телец.

Выводы

1. В группе экспериментальных животных с моделированной травмой, которым не проводилось лечение, развивается отек аэрогематического барьера, уменьшается количество микропиноцитозных пузырь-

ков, что указывает на снижение активности трансцеллюлярного транспорта веществ и газов. В альвеолоцитах II типа развивается митохондриальная дисфункция, что структурно подтверждается деструкцией наружных мембран и крист митохондрий. Расширение цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума, уменьшение количества рибосом, очаговый лизис внутриклеточных мембран, резкое снижение количества мультивезикулярных и осмиофильных пластинчатых телец являются показателями угнетения активности синтеза сурфактанта.

2. Интенсивная медикаментозная терапия и искусственная вентиляция легких не приводят к существенному восстановлению органелл клеток легких. Ультраструктурная архитектура клеток респираторного отдела легких в этой группе кролей указывает на наличие дистрофических и деструктивных нарушений.

3. Эндоваскулярная остановка кровотечения, экстракорпоральная оксигенация и искусственная вентиляция легких в комплексе приводят к развитию компенсаторно-приспособительных и репаративных процессов. В цитоплазме отростков альвеолоцитов I типа и эндотелиальных клеток выявляются многочисленные микропиноцитозные пузырьки, что свидетельствует об активном трансцеллюлярном транспорте веществ и газов. Отмечена репаративная активность органелл альвеолоцитов II типа, структурно проявляющаяся в гиперплазии мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума, увеличении количества мультивезикулярных и осмиофильных пластинчатых телец, появлении делящихся форм митохондрий.

4. В субмикроскопической организации клеток аэрогематического барьера кролей, которым после моделирования травмы выполняли экстракорпоральную оксигенацию, выявлены умеренные дистрофические изменения, находящиеся в пределах физиологической компенсации. Деструкций внутриклеточных мембран не установлено. Гиперплазия мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума, гипертрофия пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи, увеличение количества рибосом, полисом, осмиофильных пластинчатых и мультивезикулярных телец свидетельствуют о высокой активности синтеза сурфактанта в альвеолоцитах II типа.

Список литературы

1. Тактико-технические аспекты оказания помощи пострадавшим с сочетанными повреждениями груди и плечевого пояса / С. Ф. Багненко, Ю. Б. Шапот, Г. М. Бесаев [и др.] // Медицинский вестник МВД. — 2006. — Т. 22, № 3. — С. 20–23.
2. Бронхоскопический мониторинг при операциях на легких / Л. Н. Бисенков, Ю. Н. Шанин, М. Н. Замятин, И. И. Старков // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2000. — № 2. — С. 43.
3. Динамика показателей системы гемостаза у пострадавших с тяжелой сочетанной черепно-мозговой и торакальной травмой / А. Г. Калинин, Е. С. Колесников, В. Н. Заднепровский [и др.] // Омск. научн. вестник. — 2003. — № 3 (24). — С. 102–103.
4. Sonographic detection of pneumothorax and hemothorax in microgravity / D. R. Hamilton, A. E. Sargsyan, A. W. Kirpatrick [et al.] // Aviat. Space Environ Med. — 2004. — V. 75. — P. 272–281.
5. Modig J. Pathophysiology of posttraumatic pulmonary insufficiency caused by delayed micro-embolism syndrome / J. Modig // Anaesth. Reanim. — 1986. — Bd. 9, № 3. — S. 157–162.
6. Unusual subclavian artery lacerations resulting from lap shoulder seatbelt trauma: Case reports / J. Ruskey, M. Lieberman, K. Shaikh, R. C. Talucci // J. Trauma. — 2004. — V. 29. — P. 1598–1600.
7. Системный воспалительный ответ — адаптационная реакция организма на травму / И. М. Самохвалов, А. Е. Сосюкин, Н. С. Немченко [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2009. — № 4 (28). — С. 91–96.
8. Профилактика и лечение осложнений сочетанных травм : пособие для врачей / [С. А. Селезнева, Ю. Б. Шапот, Ю. Б. Кашанский и др.] ; под ред. С. А. Селезнев, С. Ф. Багненко, Ю. Б. Шапота. — СПб., 2002. — 125 с.
9. Максин А. А. Тактические аспекты диагностики и хирургического лечения пострадавших с торакоабдоминальной травмой / А. А. Максин, Е. Н. Валька // Вестник новых медицинских технологий. — 2009. — Т. XVI, № 2. — С. 190–191.
10. Павлова Т. А. Мониторинг жидкостных пространств организма и показателей транспорта кислорода при тяжелой сочетанной травме / Т. А. Павлова, Е. А. Каменева, Е. В. Григорьев // Сибирский консилиум (медико-фармацевтический журнал). — 2007. — № 2 (57). — С. 59–60.

В.М. Лихман

**УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ КЛІТИН РЕСПІРАТОРНОГО ВІДДІЛУ ЛЕГЕНЬ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ЗІ ЗМОДЕЛЬОВАНОЮ ЗАКРИТОЮ
ТРАВМОЮ ГРУДЕЙ**

Показано, що у експериментальних тварин зі змодельованою травмою, яким не проводили лікування, розвиваються набряк аерогематичного бар'єра, мітохондріальна дисфункція, деструкція зовнішніх мембран і крист мітохондрій, вогнищевий лізис внутрішньоклітинних мембран і знижується активність синтезу сурфактанту. Інтенсивна медикаментозна терапія та штучна вентиляція легень не призводять до значного відновлення органел клітин легень. Ендоваскулярна зупинка кровотечі, екстракорпоральна оксигенація та штучна вентиляція легень у комплексі призводять до розвитку компенсаторних і репаративних процесів. Виявлена репаративна активність органел альвеолоцитів II типу, що структурно визначається гіперплазією мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулуму, збільшенням кількості мультивезикулярних і осміофільних пластинчатих тілець, виникненням форм мітохондрій, що діляться. Екстракорпоральна оксигенація дозволяє зберегти ультраструктурну організацію клітин легень, а змінення органел знаходяться в межах фізіологічної компенсації.

Ключові слова: тупа травма грудей, ультраструктура легень, мітохондріальна дисфункція, сурфактантна система легень.

V.N. Lychman

ULTRASTRUCTURE CHANGES OF CELLS OF RESPIRATORY PART OF LUNGS OF EXPERIMENTAL ANIMALS WITH BLUNT THORACIC TRAUMA

It was shown, that in untreated animals with blunt thoracic trauma edema of aerohematogeneous barrier, mitochondrial dysfunction, destruction of external membranes and crypts of mitochondria, focal lysis of intracellular membranes developed and activity of synthesis of surfactant decreases. Intensive care and artificial ventilation of lungs do not substantial restoration of organells of pulmonary cells. Endovascular bleeding control, extracorporeal oxygenation and artificial ventilation of lungs develop compensatory and reparative processes. Reparative activity of organelles of alveocytes II type was revealed. Extracorporeal oxygenation allows to preserve ultrastructure of cells of lungs and changes of organells are in ranges of physiological compensation.

Key words: blunt thoracic trauma, ultrastructure of lungs, mitochondrial dysfunction, pulmonary surfactant system.

Поступила 06.04.10

УДК 616.314-002-085.242-085.31:547.953.2:615.038

О.С. Волкова, Е.Н. Рябоконь

ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПУЛЬПЕ КРЫС, СОДЕРЖАЩИХСЯ НА КАРИЕСОГЕННОЙ ДИЕТЕ С ДОБАВЛЕНИЕМ ЛЕЦИТИНА

Харьковский национальный медицинский университет

У крыс линии WAG (Wistar Albino Glaxo), находящихся на высокосахарозном кариесогенном рационе в течение 60 дней, а также получавших препарат соевого лецитина из расчета 0,33 г/100 г корма, исследовали ультраструктуру пульпы зуба (моляра) с использованием электронного микроскопа. Показано, что содержание крыс на кариесогенном рационе приводило к истощению функциональной активности одонтобластов и структурно-функциональным нарушениям стромальных элементов пульпы. Включение в рацион лецитина не оказывало существенного влияния на состояние клеточных элементов пульпы.

Ключевые слова: *пульпа зуба, кариесогенная диета, лецитин, электронно-микроскопическое исследование.*

В отечественной и зарубежной литературе имеется большое количество работ, посвященных изучению экспериментального кариеса у белых крыс. Накопленный фактический материал подтверждает решающую роль диеты в развитии кариеса, причем кариесогенное действие оказывают только такие диеты, которые содержат большое количество углеводов, особенно моно- и дисахаридов [1–5].

Опыт использования кариесогенных диет в экспериментальной стоматологии показал, что при содержании животных на высокосахарозном рационе, даже при наличии в корме витаминов и микроэлементов, наблюдаются существенные изменения обмена веществ, приводящие к нарушениям минерального обмена, поражению зубов множественным кариесом, угнетению защитных сил организма [6].

Неоднократно предпринимались попытки ослабить кариесогенный эффект этой диеты при выборе новых кариеспрофилактических средств [7]. Наиболее существенные в этом отношении результаты были получены при использовании препаратов фтора, глицерофосфата, солей кальция и ряда адаптогенов [8, 9].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния кариесогенной диеты

на ультраструктуру пульпы зуба крыс и ее модификации с помощью лецитина.

Материал и методы. Эксперимент был проведен на 30 крысах-самцах линии WAG (Wistar Albino Glaxo) в возрасте (45 ± 5) дней со средней начальной массой $(67,0 \pm 1,3)$ г. Длительность эксперимента составила 60 дней.

Все животные были разделены на четыре группы. Первая группа — интактные крысы, находившиеся на рационе вивария. Вторая группа получала кариесогенную диету М.Г. Бугаевой и С.А. Никитина, содержащую 54 % рафинированного сахара, 18,5 % творога, 18,5 % сухарей, 5 % подсолнечного масла, 4 г поваренной соли и 1 драже поливитаминного комплекса «Ундевит» на 100 г корма. Третья группа крыс получала кариесогенную диету с добавлением лецитина (натуральный соевый лецитин, сертификат государственной регистрации № 3568-UA 1.003.X037085-05 от 01.08.05 № 384, производитель «Фарматикс» Инк., Канада) в дозировке 0,33 г/100 г корма. Четвертая группа получала рацион вивария с добавлением лецитина в той же дозировке.

Экспериментальных животных содержали и выполняли манипуляции с ними согласно научно-практическим рекомендациям по содержанию лабораторных животных

© О.С. Волкова, Е.Н. Рябоконь, 2010

и обращению с ними [10], положениям «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и научных целей» [11].

Животных, содержащихся на кариесогенной диете, через 60 дней выводили из эксперимента путем декапитации с учетом правил эвтаназии.

Для исследования ультраструктуры извлекали пульпу зубов из моляров. Полученный материал обрабатывали стандартными методами электронной микроскопии [12, 13]. Кусочки ткани размером не более 1 мм³ фиксировали в глутаральдегидовом фиксаторе по Карновскому с последующей фиксацией в 1 % растворе тетраоксида осмия по Паладе. После дегидратации в растворах этанола возрастающей концентрации и абсолютном ацетоне материал заливали в смесь эпоксидных смол (эпон-аралдит) и полимеризовали при 60 °С на протяжении 36 часов. Из полученных блоков изготавливали полутонкие срезы (1 мкм толщиной) на ультрамикротоме УМПТ-4 (Сумское ПО «Электрон», Украина), окрашивали их метиленовым синим и изучали под световым микроскопом. После этого изготавливали ориентированные ультратонкие срезы на том же ультрамикротоме. Затем их контрастировали в насыщенном растворе уранилацетата и цитрата свинца по Рейнольдсу [12].

Ультратонкие срезы изучали и анализировали в электронном микроскопе ЭМ-125 (Сумское ПО «Электрон», Украина).

Результаты и их обсуждение. Пульпа зуба крыс имеет сходное строение с пульпой зуба человека. По периферии пульпа покрыта слоем клеток — одонтобластов, которые имеют в базальной части ядро с извилистым контуром. Хроматин в нем расположен вдоль ядерной мембраны и небольшими глыбками в нуклеоплазме. Изредка выявляется ядрышко.

Основной объем цитоплазмы занимает шероховатая эндоплазматическая сеть (шЭПС), которая имеет вид полостей, заполненных мелкогранулярной белковой субстанцией. В петлях шЭПС располагаются небольшие митохондрии с темным матриксом. Развитый комплекс Гольджи представлен ламеллами и мелкими прозрачными везикулами. Более крупные везикулы находятся в непосредственной близости от него и заполнены более темным, чем в цистернах шЭПС, белковым веществом и могут являться секреторными гранулами, содержащи-

ми проколлаген. Встречаются также отдельные первичные лизосомы.

Соединительнотканная строма пульпы представлена бесструктурным хлопьевидным веществом, где располагаются клетки и их отростки, а также сосуды различного диаметра (рис. 1).

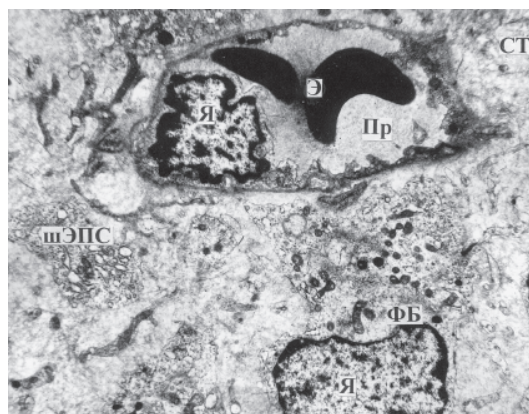


Рис. 1. Пульпа зуба интактной крысы. Соединительнотканная строма пульпы зуба, сосуд, фибробласт и его отростки. × 8000: шЭПС — шероховатая эндоплазматическая сеть; Я — ядро; ФБ — фибробласт; СТ — соединительная ткань; Э — эритроциты; Пр — просвет сосуда

Среди клеток стромы преобладают фибробласты. Они имеют светлое ядро с деконденсированным хроматином, умеренно развитую ЭПС, небольшое количество митохондрий других органелл в цитоплазме.

У животных, содержащихся на кариесогенной диете, большинство одонтобластов сохранили структуру (рис. 2), однако в их цитоплазме снизилось количество секреторных гранул, а матрикс митохондрий стал просветленным.

В отдельных клетках выявляются участки просветления и вакуолизации цитоплазмы.

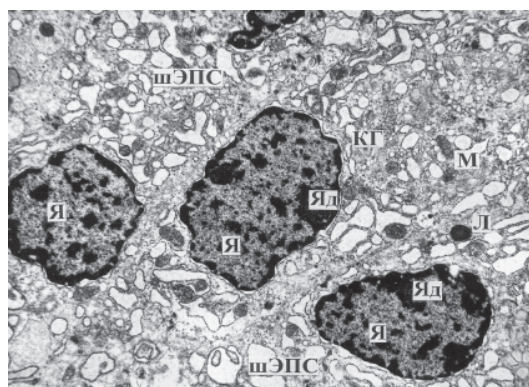


Рис. 2. Пульпа зуба крысы, содержащейся на кариесогенной диете. Одонтобласты, имеющие нормальную структуру. × 8000: Яд — ядрышко; М — митохондрия; Л — лизосома; КГ — комплекс Гольджи

мы, большие ламеллярные тельца, которые могут представлять собой аутофагосомы. Изменения происходят и в митохондриях, которые значительно набухают, увеличиваются в размере, теряют кристы. Это свидетельствует о напряжении и истощении функциональной деятельности этих клеток.

В строме наиболее характерным является выраженное увеличение белково-синтетической активности фибробластов, о чем свидетельствует значительное расширение полостей шЭПС (рис. 3). Макрофаги, как и в биологическом контроле, единичны, их структурно-функциональное состояние не изменяется. Сосуды преимущественно расширены, тонкостенные, пустые, однако обнаруживаются скопления тромбоцитов.

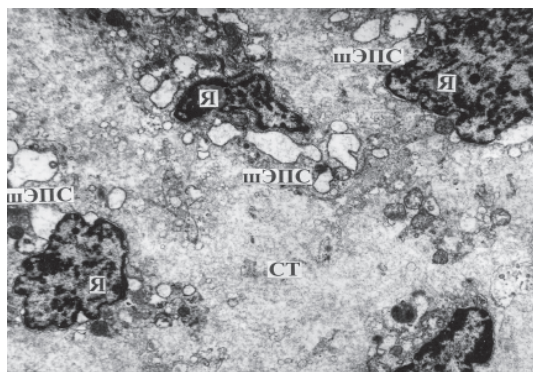


Рис. 3. Пульпа зуба крысы, содержащейся на кариесогенной диете. Фибробласты с расширенными полостями шЭПС. $\times 8000$

Иногда в основном веществе соединительной ткани пульпы встречаются лимфоциты и клетки неясного происхождения, которые митотически делятся.

Таким образом, кариесогенная диета изменяет структурно-функциональное состояние одонтобластов, о чем свидетельствуют указанные признаки нарушения их строения, что может быть причиной снижения синтеза белка этими клетками. Однако в целом одонтобласты могут поддерживать процессы обеспечения зуба необходимыми веществами и соединениями на достаточном уровне, но с определенным напряжением. Изменения в строме могут быть частично компенсаторными, а частично связанными с состоянием организма крыс.

Введение лецитина в стандартный рацион крыс не приводит к каким-либо изменениям в структуре одонтобластов, но оказывает достаточно заметное влияние на элементы соединительнотканной стромы. В частности, следует отметить повышение функциональной активности фиброблас-

тов, о чем свидетельствует расширение полостей шЭПС и увеличение количества митохондрий в их цитоплазме (рис. 4).

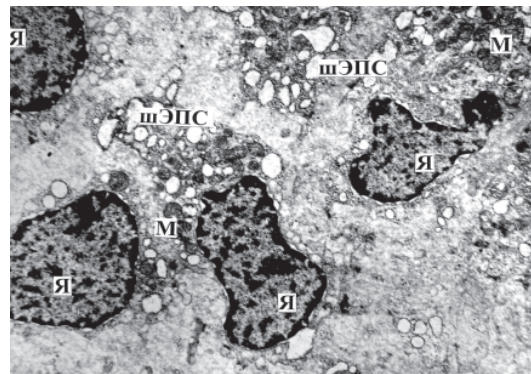


Рис. 4. Пульпа зуба крысы, содержащейся на стандартной диете с добавлением лецитина. Группа фибробластов с расширенными цистернами шЭПС и увеличенным количеством митохондрий в цитоплазме. $\times 8000$

Характерным также является наличие тромбоцитов в сосудах стромы. Они встречаются как единичные, так и в виде скоплений, но имеются в пульпе зубов всех без исключения исследованных животных. В отдельных случаях обнаруживаются клетки в состоянии митоза. Наличие многочисленных первичных лизосом может указывать на их родство с макрофагами.

Полученные результаты могут свидетельствовать о заметной биологической активности лецитина, которая может быть направлена на состояние элементов соединительной ткани (активация фибробластов). Возможно, лецитин каким-либо образом влияет на процессы свертываемости крови или на стимуляцию мегакариотарного роста в костном мозге, на что указывает повышенное количество тромбоцитов в сосудистом русле. Но эти размышления не могут быть подтверждены в данном исследовании вследствие недостатка фактического материала.

Добавление лецитина к кариесогенной диете не изменяло структуру одонтобластов по сравнению с таковой у животных, которые получали только кариесогенный рацион. Как и в группе крыс, содержащихся на кариесогенной диете, рядом с одонтобластами практически нормального строения обнаруживаются отдельные клетки с участками просветления, набухшими митохондриями, сниженным количеством секреторных гранул.

В соединительнотканной строме преобладают фибробласты с умеренно расши-

ренной шЭПС в цитоплазме (рис. 5) и отростках. Встречаются макрофаги с вторичными лизосомами и фагосомами, от которых остаются лишь остаточные тельца. Большинство сосудов сужено и не содержит клеток крови.

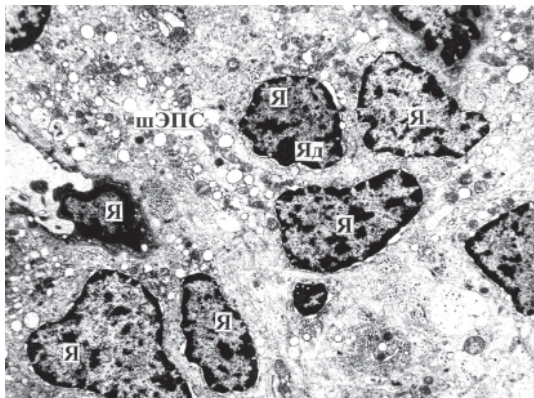


Рис. 5. Пульпа зуба крысы, содержащейся на кариесогенной диете с добавлением лецитина. Фибробласты с умеренно расширенными цистернами шЭПС, суженный сосуд в соединительнотканной строме пульпы зуба. $\times 8000$

Таким образом, применение лецитина не изменяло состояния одонтобластов и ультраструктуру стромы пульпы зуба.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что влияние применяемой кариесогенной диеты на ультраструктуру одонтобластов является незначительным, несмотря на имеющиеся в отдельных клетках признаки напряжения и некоторого истощения функциональной активности. Это может быть обусловлено тем, что кариесогенный эффект сахарозы реализуется преимущественно через локальное ее воздействие, связанное с образованием микроорга-

низмами органических кислот, разрушающих минерализованную ткань зуба, а не вследствие влияния этого дисахарида на общее состояние организма.

Очевидно, выраженные нарушения тонкого строения одонтобластов могут наблюдаться только в случае, если деструктивные процессы в твердых тканях зуба затронут глубокие слои эмали и дентина. В то же время изменения структурно-функционального состояния стромальных элементов пульпы указывают на реакцию всей системы соединительной ткани на сахаросодержащую диету. Применение лецитина в составе кариесогенной диеты не сказывается на морфофункциональном состоянии пульпы зубов экспериментальных животных. Это может свидетельствовать о том, что точкой приложения исследуемого препарата являются процессы, происходящие в твердых тканях зуба, на что указывают данные об участии лецитина в минеральном обмене.

Выводы

1. Содержание крыс на кариесогенном рационе привело к напряжению и истощению функциональной деятельности одонтобластов, а также к изменениям в структурно-функциональном состоянии стромальных элементов пульпы.

2. Введение лецитина в стандартный рацион крыс не привело к каким-либо изменениям в структуре одонтобластов, но оказывало заметное влияние на элементы соединительнотканной стромы.

3. Введение в кариесогенный рацион препарата лецитина не изменяло состояние одонтобластов и ультраструктуру стромы пульпы зуба.

Список литературы

1. Бугаева М. Г. Влияние питания белых крыс (самок) диетами, богатыми углеводами, на развитие кариеса зубов у потомства / М. Г. Бугаева // Проблемы терапевтической стоматологии. — 1970. — № 5. — С. 11–16.
2. Влияние высокосахарозной диеты на активность ферментов слизистой оболочки полости рта крыс / Т. П. Вавилова, Л. Т. Малышкина, Г. И. Ткаченко, Н. И. Трунилина // Стоматология. — 1991. — Т. 70, вып. 3. — С. 11–13.
3. Зубцов В. А. Влияние сахарозной диеты на активность ферментов и содержание метаболитов углеводного обмена в слюне крыс разного возраста / В. А. Зубцов // Вопросы питания. — 1979. — № 2. — С. 47–49.
4. Курякина Н. В. Ультраструктура декальцинированной поверхности эмали резцов крыс в условиях различных пищевых рационов / Н. В. Курякина // Вісник стоматології. — 1995. — № 4 (5). — С. 241–243.
5. Морфологічні зміни тканин зуба при експериментальному аліментарному карієсі у щурів лінії «Вересень» та «Вістар» / В. В. Панікаровський, А. А. Прохончуков, Н. А. Жижина, В. С. Воробйов // Стоматологія. — 1966. — № 5. — С. 3–7.

6. Експериментальне вивчення дії та специфічної ефективності засобів для догляду за порожниною рота : метод. рекомендації / [Т. П. Терешина, К. М. Косенко, А. П. Левицький та ін.]. — К. : ДФЦ, 2003. — 42 с.
7. Гранько С. А. Воздействие эндогенных и экзогенных факторов на состояние зубов и окружающих тканей у экспериментальных животных / С. А. Гранько // Организация, профилактика и новые технологии в стоматологии : материалы V съезда стоматологов Беларуси. — Брест, 2004. — С. 374–375.
8. Иммунологическая реактивность у детей 12-летнего возраста с кариесом под влиянием комплексной биостимулирующей терапии / И. В. Ковач, Е. Н. Дычко, Т. В. Дегтяренко, А. В. Вербицкая // Український стоматологічний альманах. — 2005. — № 5. — С. 42–45.
9. Денга О. В. Сочетанная терапия основных стоматологических заболеваний у детей / О. В. Денга // Вісник стоматології. — 1999. — № 4. — С. 51–53.
10. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова]. — К. : Авіценна, 2002. — 156 с.
11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. — Strasbourg, Council of Europe, Publications and Documents Division. — Printed in France. — Edition November, 1987.
12. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих / Б. Уикли. — М. : Мир, 1975. — 90 с.
13. Electron microscopy in biology. A practical approach / [ed. by J. R. Harris]. — Oxford : IRL Press, 1991. — 305 p.

О.С. Волкова, Є.М. Рябоконт

ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ В ПУЛЬПІ ЩУРІВ, ЩО УТРИМУВАЛИСЬ НА КАРІЕСОГЕННІЙ ДІЄТІ З ДОДАВАННЯМ ЛЕЦИТИНУ

У щурів лінії WAG (Wistar Albino Glaxo), що утримувались на високоцукровому карієсогенному раціоні протягом 60 днів, а також одержували препарат соєвого лецитину з розрахунку 0,33 г/100 г корму, досліджували ультраструктуру пульпи зуба (моляра) з використанням електронного мікроскопа. Утримання щурів на карієсогенному раціоні призводило до виснаження функціональної активності одонтобластів і структурно-функціональних порушень стромальних елементів пульпи. Включення в раціон лецитину не виявило суттєвого впливу на стан клітинних елементів пульпи.

Ключові слова: пульпа зуба, карієсогенна дієта, лецитин, електронно-мікроскопічне дослідження.

O.S. Volkova, Ye.N. Ryabokon

ELECTRON-MICROSCOPIC CHANGES IN THE PULP RATS CONTAINED IN ADDITION CARIESOGENIC DIET WITH LECITHIN

Rats of WAG (Wistar Albino Glaxo), which were located on highly saccharose cariesogenic diet for 60 days, as well as receiving the drug soy lecithin rate of 0,33 g / 100 g feed, the ultrastructure of the tooth pulp (molar) using an electron microscope. It was shown, that the contents of rats on cariesogenic diet leads to depletion of the functional action of odontoblasts and structural and functional disorders in stromal elements of the pulp. The inclusion of lecithin in the diet does not turns out to gross material effect on the state of the cellular elements of the pulp.

Key words: dental pulp, cariesogenic diet, lecithin, electron-microscopic study.

Поступила 14.04.10

УДК 618.3:616-071.1:616-054-071.3

О.В. Пролигіна

КОРЕЛЯЦІЇ АНТРОПОМЕТРИЧНИХ І ДЕРМАТОГЛІФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЖІНОК У ТРЕТЬОМУ ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ З НАЯВНІСТЮ СОМАТИЧНОЇ, ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ АБО АКУШЕРСЬКОЇ ПАТОЛОГІЇ В АНАМНЕЗІ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Вивчено кореляції антропометричних показників і параметрів пальцевої та долонної дерматогліфіки з наявністю соматичної, гінекологічної або акушерської патології в анамнезі у жінок Поділля. Встановлено, що вивчення генетичних маркерів має й діагностичне значення поряд з іншими ознаками, які складають інформацію про хвору.

Ключові слова: вагітні жінки, кореляції, антропометрія, дерматогліфіка, соматична патологія, гінекологічна патологія, акушерська патологія.

На сьогоднішній день вважаються доведеними кореляційні зв'язки між індивідуальними графічними елементами шкірного рисунка й особливостями хромосомного набору індивідуума [1–3]. Більшість дерматогліфічних ознак: тип і орієнтація візерунка, гребінцевий рахунок, наявність допоміжних трирадіусів і їхня редукція, поля закінчення головних долонних ліній, конфігурація головних флексорних борозен — стабільні показники, які не змінюються після ембріонального закладання. Ознаки другої групи: величина кутів головного долонного трикутника, гребінцева широта і гребінцева щільність, ступінь епідермальних дисплазій і розвиток мілких флексорних борозен — можуть змінюватись протягом життя людини [4–5]. Дерматогліфіка знайшла своє важливе місце в біології, медицині та генетиці, дозволяючи підійти до питання про виявлення природи і значення мінливості морфологічних ознак людини з метою вдосконалення діагностики різного характеру захворювань, і широко використовується в якості скринінг-тестів багатьох психічних, соматичних і навіть інфекційних захворювань [6–8]. Досвід застосування методу дерматогліфіки в акушерсько-гінекологічній практиці нараховує більше трьох десятиліть, однак головний напрямок такого роду досліджень перш за все був пов'язаний з наданням медико-генетичного консультування з метою виключення хромосом-

ної чи генної патології і врешті-решт — з прогнозуванням нащадків. В той же час ознаки дерматогліфіки в силу своїх загальновідомих особливостей є зовнішнім проявом генотипу і при знаходженні їх асоційованості з окремими станами організму за умов норми чи патології виступають унікальною маркерною системою. Соматичні особливості організму та схильність до тієї чи іншої патології можна розглядати у взаємозв'язку як зумовлені одними і тими ж генетичними факторами [9, 10]. Особливості реактивності органів, систем органів, біохімічних процесів, що зумовлюють характерний прояв дії патологічних і фізіологічних чинників, успадковуються з покоління у покоління генетичним шляхом і формують реакції вагітних на різноманітні екзогенні й ендогенні чинники.

У зв'язку з цим метою нашого дослідження було вивчення особливостей кореляцій антропометричних параметрів і показників долонної та пальцевої дерматогліфіки у жінок різного віку з наявністю соматичної, гінекологічної або акушерської патології.

Матеріал і методи. На базі Інституту післядипломної підготовки лікарів (м. Хмельницький) Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова проведено комплексне обстеження 116 вагітних у третьому триместрі, 76 з яких віком від 18 до 25 років та 40 — віком від 26 до 35 років, з патологією вагітності (таблиця).

© О.В. Пролигіна, 2010

Загальний та віковий розподіл вагітних з урахуванням наявності гінекологічного, акушерського і соматичного анамнезів, %

Вік, років	Наявність патологічних анамнезів					
	гінекологічного		акушерського		соматичного	
	так	ні	так	ні	так	ні
Від 18 до 25 (n=76)	46,1	53,9	19,7	80,3	67,1	32,9
Від 26 до 35 (n=40)	75,0	25,0	42,5	57,2	80,0	20,0
Загалом (n=116)	56,0	44,0	27,6	72,4	71,6	28,4

Визначали такі антропометричні розміри [11], як: довжина тіла, маса та площа поверхні тіла жінок до вагітності та у третьому триместрі вагітності, висота антропометричних точок (надгрудниної і лобкової), діаметри тіла (плечовий та серединно-грудний поперечний діаметр грудної клітки). Вимірювали дев'ять розмірів таза: міжостову, міжгребінцеву та міжвертлюгову відстані, зовнішню кон'югату, прямий розмір виходу таза, правий і лівий бокові розміри таза, правий і лівий косі розміри таза. Визначали поздовжній і поперечний розміри ромба Міхаеліса та індекс Соловйова.

Відбитки пальців кисті отримували за допомогою типографської фарби на аркуші паперу [12]. Дерматогліфічне дослідження виконано за методикою Н. Cummins і Ch. Midlo [13]. На пальцях правої і лівої кистей визначали такі параметри.

• *Типи та частота зустрічання пальцевих візерунків.* Дуга (A, або arch) — тип візерунка, при якому система гребінцевих ліній перетинає поперек пальцеву подушечку. Петля (L, або loop) — напівзамкнутий тип візерунка, у якому гребінці шкіри починаються від одного краю пальця, йдуть, згинаючись дистально, до іншого, але, не доходячи до нього, повертаються до того краю, від якого почалися. Якщо дельта розташовується з ульнарного боку, то петля відкрита в радіальний бік і, відповідно, називається радіальною (LR), якщо дельта розташовується з радіального боку, то петля відкрита у протилежний йому ульнарний бік і, відповідно, називається ульнарною (LU). Завиток (W, або whorl) — замкнутий тип візерунка, у якому гребінцеві лінії йдуть концентрично, завиваючись навколо центра візерунка. У завитковому візерунку враховують кількість гребінців лише з одного боку, з того, з якого їх кількість більша на відстані «дельта—центр». Центральна кишеня (whorl spiral) — різновид завитка, який відрізняється від останнього тим, що в ньому радіанти двох дельт не зустрічаю-

ться, тобто папілярна лінія, яка виходить із одного трирадіуса, не потрапляє в інший. Подвоєна петля (double loop) складається із двох поєднаних петель, які відкриваються в різні боки. Латеральна кишенькова петля — близький візерунок до подвійної петлі, але, на відміну від останньої, латеральні кишенькові петлі відкриваються в один бік. Випадковий візерунок утворюється комбінацією двох звичайних візерункових типів і більше. За типом і частотою пальцевих візерунків вираховували дельтовий індекс (Dli): $Dli = L + 2W / A + L + W \times 10$.

• *Гребінцевий рахунок на кожному пальці* (від дельти до центра візерунка), у випадку бездельтових візерунків (дуги) гребінцевий рахунок дорівнював 0.

• *Сумарний гребінцевий рахунок на п'яти пальцях кожної кисті.*

• *Тотальний гребінцевий рахунок на десяти пальцях обох кистей.*

На долонях визначали: величину кутів *atd*, *ctd*, *atb*, *btc* та *dat*; відстані між трирадіусами *a-d* і *c-t*; міжпальцеві гребінцеві рахунки *a-b*, *b-c* та *c-d*; наявність долонного трирадіуса кисті у зоні *t* (кут *atd* до 41° довжини долоні), *t'* (кут *atd* від 41 до 60° довжини долоні) та *t''* (кут *atd* більше 60° довжини долоні); наявність візерунка на тенарі або гіпотенарі долонь кистей.

Отримані результати статистично оброблено з використанням непараметричних методів. Взаємозв'язки показників, що вивчали із наявністю або відсутністю соматичного, гінекологічного і акушерського анамнезів, проводили за допомогою непараметричного кореляційного аналізу Спірмена.

Результати. В результаті визначення зв'язків антропометричних показників у загальній групі вагітних у третьому триместрі та різних груп за віком з наявністю соматичної, гінекологічної або акушерської патології в анамнезі було встановлено нечисленні достовірні кореляції. Зафіксований лише достовірний середньої сили прямий зв'язок між індексом Соловйова і наявністю патоло-

гічного акушерського анамнезу в жінок віком від 26 до 35 років ($r=0,32$). Встановлені достовірні слабкі зворотні зв'язки між-остовою відстані з наявністю патологічного соматичного анамнезу в жінок загалом ($r=-0,24$) і жінок віком від 18 до 25 років ($r=-0,27$). Достовірних зв'язків або виражених тенденцій до них цього показника з патологічними гінекологічним та акушерським анамнезами не виявлено. Спостерігалася тенденція до слабкої зворотної кореляції між міжгребінцевою відстанню і наявністю патологічного соматичного анамнезу в жінок загалом ($r=-0,18$). Відмічалася достовірна кореляція міжвертлюговою відстані з наявністю патологічного соматичного анамнезу в жінок загалом ($r=-0,24$) і жінок віком від 18 до 25 років ($r=-0,27$) і не спостерігалось достовірних кореляцій її з наявністю патологічних гінекологічного або акушерського анамнезів. Виявлений достовірний слабкий обернено пропорційний зв'язок між зовнішньою кон'югатою і патологічним соматичним анамнезом у жінок загалом ($r=-0,27$). Не визначено достовірних кореляцій або виражених тенденцій до зв'язків між показником зовнішньої кон'югати і патологічними гінекологічним і соматичним анамнезами.

Встановлено достовірні слабкі зворотні зв'язки між поздовжнім і поперечним розмірами ромба Міхаеліса та соматичною патологією в анамнезі у жінок віком від 18 до 25 років (відповідно $r=-0,27$ і $r=-0,26$). Не зафіксовано взаємозв'язків поздовжнього та поперечного розмірів ромба Міхаеліса та наявністю гінекологічного і акушерського анамнезів у жінок.

Аналіз зв'язків між показниками пальцевої та долонної дерматогліфіки і наявністю патологічних соматичного, гінекологічного або акушерського анамнезів у жінок виявив такі особливості. Тип візерунка та гребінцевий рахунок на I пальці правої кисті не мали достовірних кореляцій або тенденцій до них з соматичною, гінекологічною і акушерською патологією в анамнезі у жінок. Не встановлено суттєвих кореляцій між типом візерунка на II пальці правої кисті та патологічним анамнезом. Зафіксований достовірний слабкий зворотний зв'язок гребінцевого рахунку II пальця правої кисті з патологічним соматичним анамнезом у жінок ($r=-0,20$). Не відмічено достовірних кореляцій або тенденцій до кореляцій типу візерунка та гребінцевого рахунку на III пальці правої кисті з соматичною, гінеколо-

гічною і акушерською патологією в анамнезі у жінок. Зафіксований достовірний слабкий зв'язок зворотної спрямованості між типом візерунка на IV пальці правої кисті і наявністю патологічного акушерського анамнезу в жінок ($r=-0,19$). Тип візерунка на V пальці правої кисті, показники гребінцевого рахунку на IV пальці правої кисті, на V пальці правої кисті та сумарний гребінцевий рахунок на правій кисті достовірно не корелювали і не мали тенденцій до кореляцій з наявністю в анамнезі у жінок патологічних соматичного, гінекологічного й акушерського анамнезів.

Відмічено достовірний слабкий зворотного характеру зв'язок типу візерунка на I пальці лівої кисті з наявністю гінекологічної патології в анамнезі ($r=-0,19$) і гребінцевого рахунку на I пальці лівої кисті — з наявністю в анамнезі жінок соматичної патології ($r=-0,19$). Не встановлено зв'язку типу візерунка на II пальці лівої кисті з патологічними соматотипами, а гребінцевий рахунок достовірно корелював з наявністю в анамнезі соматичної патології ($r=-0,28$). Не встановлено достовірних зв'язків або тенденцій до зв'язків між наявністю у жінок патологічних соматичного, гінекологічного або акушерського анамнезів і типами візерунків і гребінцевими рахунками на III, IV і V пальцях лівої кисті, сумарним гребінцевим рахунком на лівій кисті, тотальним гребінцевим рахунком, дельтовими індексами на правій і лівій кистях.

Зафіксовані достовірні слабкі зворотні кореляції між величиною кута *atd* на правій кисті і патологічним гінекологічним анамнезом ($r=-0,20$) та величиною кута *btc* і патологічним соматичним анамнезом ($r=-0,22$). Між величинами кутів *ctd*, *atb*, *dat* на правій кисті та величинами кутів *atd*, *ctd*, *atb*, *dat*, *btc* на лівій кисті не встановлено достовірних зв'язків або тенденцій до зв'язків з наявністю патологічних анамнезів у жінок.

Не виявлено достовірних кореляцій або тенденцій до них між наявністю в анамнезі соматичної, гінекологічної, акушерської патології і відстанню між трирадіусами *a-d*, *c-t* та міжпальцевими гребінцевими рахунками *a-b*, *b-c*, *c-d* як на правій, так і на лівій кистях і наявністю долонних трирадіусів на правій та лівій кистях у зонах *t*, *t'*, *t''*.

Виявлено достовірний середньої сили зворотний зв'язок між наявністю візерунка на гіпотенарі правої кисті і наявністю патологічного гінекологічного анамнезу ($r=$

–0,32). Не спостерігалось достовірних зв'язків або тенденцій до них між наявністю патологічних соматичного, гінекологічного, акушерського анамнезів та наявністю візерунка на тенарі правої кисті і на тенарі і гіпотенарі лівої кисті.

Обговорення результатів. У зв'язку із перспективністю використання дерматогліфічних ознак як генетичних маркерів для раннього прогнозування ускладнень перебігу вагітності та протікання пологів нами було поставлено завдання з'ясувати, чи характеризується акушерський анамнез певним дерматогліфічним комплексом ознак, який опосередковано вказував би на наявність схильності до нього, чи він обумовлений іншими факторами, зокрема наявністю соматичного чи гінекологічного анамнезів. Відомо, що при вадах розвитку, не пов'язаних із хромосомними порушеннями, виявляються певні особливості дерматогліфіки. Так, при гіпоплазії матки та аплазії жіночих статевих органів фіксується переважання на пальцях ульнарних петель, при цьому останній випадок супроводжується зниженням гребінцевого рахунку. При аномаліях розвитку матки значення гребінцевого рахунку також низькі, що пов'язано зі збільшенням кількості дуг, а також спостерігається дистальне зміщення вісьового трирадіуса і наявність 4-пальцевої борозни, більш низькі значення гребінцевого рахунку характерні і для хворих із синдромом полікістозних яєчників [14]. У жінок з міомою матки спостерігаються підвищення гребінцевого рахунку *ab*, *bc*, *cd* на обох кистях та за-

гального пальцевого гребінцевого рахунку переважно за рахунок лівої кисті, зменшення кількості завитків (*W*), зменшення індексу головних долонних ліній, наявність додаткових осьових трирадіусів на обох кистях [15]. Встановлені нами достовірні кореляції між окремими антропометричними та дерматогліфічними параметрами та наявністю соматичної, гінекологічної або акушерської патології в анамнезі у жінок підтверджують генетичну детермінацію порушень нормального перебігу вагітності у сучасних жінок.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Практично усі, переважно слабкі зворотні достовірні зв'язки між антропометричними показниками вагітних і наявністю патологічних анамнезів виявлені між розмірами таза та патологічним соматичним анамнезом.

2. Результати кореляційного аналізу генетичних маркерів із наявністю патологічних анамнезів вказують на те, що величина кута *btc* обумовлена складовою соматичного анамнезу, а високі значення кута *atd* є відображенням складової гінекологічного анамнезу.

Таким чином, перспективою застосування для клінічних досліджень генетичних маркерів, зокрема, дерматогліфічних ознак, є можливість пізнання генотипової компоненти, яка задіяна в розвитку будь-якого захворювання. Вивчення генетичних маркерів має й діагностичне значення з точки зору їх урахування поряд з іншими ознаками, які складають інформацію про хворого.

Список літератури

1. *Mustanski B. S.* Dermatoglyphics, handedness, sex, and sexual orientation / B. S. Mustanski, J. M. Bailey, S. Kaspar // Arch. Sex. Behav. — 2002. — V. 31, № 1. — P. 113–122.
2. *Milicic J.* Dermatoglyphics of digito-palmar complex in autistic disorder: family analysis / J. Milicic, Z. Bujas Petkovic, J. Bozicov // Croat. Med. — 2003. — V. 44, № 4. — P. 469–476.
3. Further evidence that congenital dermatoglyphic abnormalities are associated with psychosis: a twin study / A. Rosa, L. Fananas, J. van Os [et al.] // Schizophr. Bull. — 2002. — V. 28, № 4. — P. 697–701.
4. *Гусева И. С.* Морфогенез и генетика гребешковой кожи человека / И. С. Гусева. — Минск : Беларусь, 1986. — 158 с.
5. *Звягин В. Н.* Судебно-медицинские аспекты дерматоглифики рук и ног / В. Н. Звягин, И. Б. Тарасов // Судебно-мед. экспертиза. — М. : Медицина, 1989. — Т. 32, № 2. — С. 14–17.
6. Association between cerebral structural abnormalities and dermatoglyphic ridge counts in schizophrenia / J. van Os, P. W. Woodruff, L. Fananas [et al.] // Compr. Psychiatry. — 2000. — V. 41, № 5. — P. 380–384.
7. *Cvjeticanin M.* Quantitative analysis of digitopalmar dermatoglyphics in men with ankylosing spondylitis / M. Cvjeticanin, Z. Jajic, I. Jajic // Reumatizam. — 2000. — V. 47, № 1. — P. 5–12.
8. Neurodevelopmental interactions conferring risk for schizophrenia: a study of dermatoglyphic markers in patients and relatives / M. T. Avila, J. Sherr, L. E. Valentine [et al.] // Schizophr. Bull. — 2003. — V. 29, № 3. — P. 595–605.

9. Коляденко В. Г. Кореляційні зв'язки антропометричних, соматотипологічних показників, компонентів маси тіла та показників пальцевої і долонної дерматогліфіки з захворюванням на псоріаз / В. Г. Коляденко, С. В. Дмитренко // Вісник морфології. — 2008. — Т. 14, № 1. — С. 1–5.
10. Макаренко Т. А. Особенности течения беременности у женщин различных соматотипов / Т. А. Макаренко, В. Б. Цхай, О. В. Шатрова // Актуальные вопросы интегративной антропологии. — 2001. — Т. 1. — С. 125–128.
11. Бунак В. В. Антропометрия / В. В. Бунак. — М. : Учмедгиз Наркомпроса РСФСР, 1941. — 368 с.
12. Гладкова Т. Д. Кожные узоры кисти и стопы обезьян и человека / Т. Д. Гладкова. — М. : Наука, 1966. — 151 с.
13. Cummins H. Finger prints, palms and soles. An introduction to dermatoglyphics / H. Cummins, Ch. Midlo. — Philadelphia, 1961. — 300 p.
14. Трепаков Е. А. Дерматоглифические исследования в акушерско-гинекологической практике / Е. А. Трепаков // Акушерство и гинекология. — 1976. — № 12. — С. 65–67.
15. Шиманська О. Г. Міома матки. Доклінічна діагностика. Генетичні та імуногормональні аспекти : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / О. Г. Шиманська. — Вінниця, 2002. — 19 с.

Е.В. Пролыгина

КОРРЕЛЯЦИИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ И ДЕРМАТОГЛИФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕНЩИН В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ С НАЛИЧИЕМ СОМАТИЧЕСКОЙ, ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ИЛИ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ В АНАМНЕЗЕ

Изучены корреляции антропометрических показателей и параметров пальцевой и ладонной дерматоглифики с наличием соматической, гинекологической или акушерской патологии в анамнезе у женщин Подолья. Установлено, что изучение генетических маркеров имеет и диагностическое значение наряду с другими признаками, составляющими информацию о больной.

Ключевые слова: беременные женщины, корреляции, антропометрия, дерматоглифика, соматическая патология, гинекологическая патология, акушерская патология.

O.V. Prolygina

ANTHROPOMETRIC AND DERMATOGLIPHICAL CORRELATIONS IN WOMEN'S INDICES IN THE THIRD TERM OF PREGNANCY WITH PRESENCE OF SOMATIC, GYNECOLOGIC OR OBSTETRICAL PATHOLOGY IN ANAMNESIS

The anthropometric correlations indices and signs of finger's and palm's dermatoglyphical with presence of somatic, gynecologic or obstetrical pathology in anamnesis in Podillia women are studied. It is determined, that the studying of the genetic markers has some diagnostic meaning together with the other indications which make up the information about the sick woman.

Key words: pregnant women, correlations, anthropometric, dermatoglyphics, somatic pathology, gynecologic pathology, obstetrical pathology.

Поступила 30.03.10

УДК 617.7-001.31,617.7-001.4,615.035.1

У.Э. Кулиева

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ НА ИЗМЕНЕНИЕ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА ТКАНЕЙ ГЛАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕМОФТАЛЬМЕ

Национальный центр офтальмологии и м. акад. З. Алиевой, г. Баку

Исследован антиокислительный потенциал тканей глаза в норме и при экспериментальном внутриглазном кровоизлиянии, а также возможность коррекции его изменений антиоксидантами. Объектом исследования были 300 кроликов-самцов породы шиншилла 5-месячного возраста с массой тела 2,8–3,2 кг. Для коррекции изменений антиокислительного потенциала использовали фенозан калия, супероксиддисмутазу, каталазу, гемазу, дитиокарбомат натрия, маннитол, токоферола ацетат, деферроксамин. Установлено, что при раздельном введении в сетчатку в отношении восстановления эндогенных токоферолов и активности супероксиддисмутазы более высокой эффективностью обладали фенозан калия, витамин Е и супероксиддисмутаз. В отношении активности каталазы в этих же условиях высокая эффективность обнаруживалась у маннитола. В стекловидном теле при интравитреальном кровоизлиянии эффективность раздельно введенных антиоксидантов ниже, чем в сетчатке. Эффективность комплекса антиоксидантов и гемазы в задержке уменьшения эндогенных антиоксидантов в сетчатке значительно выше, чем в стекловидном теле.

Ключевые слова: антиокислительный потенциал, экспериментальное интравитреальное кровоизлияние, антиоксиданты, гемаза.

Установлено, что при интравитреальных кровоизлияниях в стекловидном теле и сетчатке, наряду с клинико-морфологическими и биохимическими, отмечаются и биофизические изменения — усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Не вызывает сомнений значение интенсификации ПОЛ в формировании последствий интравитреального кровоизлияния.

Немногочисленные факты свидетельствуют о том, что усиление ПОЛ при интравитреальном кровоизлиянии способствует образованию соединительнотканых шварт, что чревато такими последствиями, как разрыв и отслойка сетчатки, завершающихся слепотой [1, 2]. Известно, что в биологических системах стационарный уровень интенсивности ПОЛ в мембранах регулируется эндогенными антиоксидантами — токоферолами; антиоксидантными ферментами — каталазой, супероксиддисмутазой (СОД), глутатионпероксидазой и глутатионредуктазой [3–6].

Данные исследований, проведенных при различных поражениях глаза: при прони-

кающих ранениях, посттравматическом увеите, экспериментальном увеите, кератоконусе, световом повреждении глаза, — указывают на значительную степень подавления воспалительного процесса, усиление репаративной регенерации, предотвращение осложнений и ускорение выздоровления при включении в схему лечения антиоксидантов [1, 2, 5, 7, 8]. Отсюда следует, что при интравитреальном кровоизлиянии регуляция уровня антиокислительного потенциала имеет важное значение для предупреждения осложнений интравитреального кровоизлияния.

В связи с изложенным большой интерес представляет решение двух вопросов: первый — изучить характер изменения компонентов эндогенного антиокислительного потенциала — содержание токоферолов, активность СОД и каталазы в стекловидном теле и сетчатке при интравитреальном кровоизлиянии; второй — выяснить возможность коррекции изменения эндогенного антиокислительного потенциала различными антиоксидантами.

©У.Э. Кулиева, 2010

Материал и методы. Исследования проводились на 300 кроликах-самцах породы шиншилла 5-месячного возраста с массой тела 2,8–3,2 кг.

После предварительной подготовки операционного поля (обработка кожи век 1 % спиртовым раствором бриллиантового зеленого, двукратная инстилляция раствора «Алкаин») расширяли глазную щель векоподъемниками и с помощью фиксационного пинцета фиксировали глазное яблоко. Иглой Цур-Неддена, надетой на 1 миллилитровый шприц, производили прокол склеры в верхнем наружном квадранте, отступив 5–6 мм от лимба, с таким расчетом, чтобы кончик иглы дошел до центра стекловидного тела, и вводили 0,3 мл цельной крови, взятой из ушной вены того же животного. Операции производились на правом глазу животного, левый оставался в качестве контроля. Начиная со следующего дня после операции все подопытные животные до конца опытного периода подвергались клиническому исследованию. При фокальном освещении осматривали передний отрезок глазного яблока, в проходящем свете исследовали стекловидное тело и офтальмоскопировали по возможности глазное дно. После умерщвления кроликов для исследования подопытные и контрольные глаза энуклеировали, глазное яблоко очищали от мягкой соединительной ткани и жировой клетчатки и промывали холодным изотоническим раствором NaCl. Линейным ножом производили разрез склеры у заднего полюса глаза, стекловидное тело выпускали в пробирку и подвергали исследованию. Стекловидное тело в проходящем свете исследовали с помощью электрического ручного офтальмоскопа («Riester», Германия).

В качестве антиоксиданта использовали фенозан калия, который вводили парабульбарно из расчета 4 мг в 0,2 мл дистиллированной воды ежедневно. Из ингибиторов активных форм кислорода применяли СОД и каталазу: СОД per os в дозе 1200 ед МакКорда (McKord, 1986), каталазу 0,2 мг в 1 мл изотонического раствора NaCl парабульбарно ежедневно. Из фибринолитиков использовали гемазу, вводимую парабульбарно, курс 10 дней, по 1 разу в день (500 МЕ). Дитиокарбомат натрия вводили парабульбарно, 0,5 мл (2 мг) — 8 мг дитиокарбомата натрия растворяли в 2 мл дистиллированной воды; маннитол — парабульбарно, 0,5 мл раствора (2 мг) — 4 мг препарата растворяли в 1 мл дистиллированной воды. Токоферола ацетат применяли внутримышечно из расчета 25 мг на 1 кг массы. Для блокировки ионов железа парабульбарно вводили дефероксамин в дозе 3 мг в 0,2 мл дистиллированной воды, всего 4 инъекции.

Полученные данные статистически обрабатывали методами вариационной статистики. При этом вычисляли: среднюю арифметическую (M) и ошибку средней арифметической ($\pm m$). Достоверность различий между группами определяли по U-критерию Вилкоксона–Манна–Уитни. Различия между сравниваемыми выборками считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У интактных кроликов в сетчатке обнаруживается более высокий уровень токоферола и активности СОД, чем в стекловидном теле. Так, например, в интактной сетчатке содержание токоферола составило 4 мг%, а активность СОД — 62,65 у. е. торм./мг белка (табл. 1).

Нетрудно заметить, что активность каталазы также в конце опыта прибли-

Таблица 1. Изменение содержания эндогенных антиоксидантов в стекловидном теле

Показатель	Сроки		
	3	5	8
<i>Сетчатка</i>			
Токоферол, мг%	3,90±0,23	3,0±0,2	1,80±0,16
Активность СОД, у. е. торм./мг белка	56,2±2,8	64,0±4,1	48,3±2,5
Активность каталазы, мкмоль/мин/мг белка	3,80±0,24	4,80±0,26	3,0±0,2
<i>Стекловидное тело</i>			
Токоферол, мг%	0,88±0,18	0,82±0,15	0,68±0,12
Активность СОД, у. е. торм./мг белка	44,0±2,6	48,2±2,7	38,4±2,6
Активность каталазы, мкмоль/мин/мг белка	3,20±0,23	2,90±0,19	2,00±0,16

жається к контролю и составляет 86,8 % его значения — $(3,30 \pm 0,16)$ против $(3,80 \pm 0,24)$ мкмоль/мин/мг белка. Аналогичная ситуация по восстановлению содержания эндогенных антиоксидантов наблюдается и в стекловидном теле при интравитреальном кровоизлиянии (табл. 1).

Получены следующие результаты воздействия введенных антиоксидантов на изменение содержания токоферолов в сетчатке при интравитреальном кровоизлиянии. В контрольной группе после введения аутокрови уровень токоферола уменьшался с 3-х до 12-х суток — от $(3,90 \pm 0,23)$ до $(1,10 \pm 0,13)$ мг%, с 20-х суток отмечалось увеличение содержания токоферола в среднем до $(1,90 \pm 0,16)$ мг%, на 30-е сутки этот показатель возрос до $(2,30 \pm 0,19)$ мг% и далее во все сроки исследования, т. е. на 36, 42 и 60-е сутки, уровень токоферола стабильно составлял около 2,60 мг%. В результате воздействия СОД содержание токоферола с 3-х суток до 5-х снизилось с $(4,00 \pm 0,32)$ до $(3,50 \pm 0,23)$ мг%, но, в отличие от контрольных показателей, на 60-е сутки уровень токоферола увеличился до исходной величины — $(4,00 \pm 0,23)$ мг%.

Характер изменения уровня токоферола при введении маннитола был аналогичен таковому в контрольной группе, а именно: с 3-х по 12-е сутки включительно содержание токоферола в сетчатке снижалось с $(3,80 \pm 0,26)$ до $(2,00 \pm 0,16)$ мг%, и в дальнейшие сроки исследования происходил подъем уровня токоферола с $(2,50 \pm 0,18)$ до $(2,90 \pm 0,15)$ мг%, и этот уровень сохранялся на 36, 42 и 60-е сутки. Несколько иначе происходило изменение содержания токоферола под влиянием фенозана калия.

В этом случае, также как и в предыдущих вариантах, содержание токоферола

снижалось к 12-м суткам с $(4,50 \pm 0,24)$ до $(3,40 \pm 0,21)$ мг%, затем в последующие сроки исследования увеличивалось и к 36, 42 и 60-м суткам стабильно держалось на уровне около 4,9 мг%. При этом уровень токоферола на 36, 42 и 60-е сутки превышал исходную величину в среднем на 8,9 %. Аналогичное изменение отмечалось и при введении α -токоферола ацетата, когда содержание токоферола с $(4,20 \pm 0,20)$ мг% на 3-и сутки снижалось до $(3,00 \pm 0,15)$ мг%, и до конца исследования количество токоферола в сетчатке — $(4,70 \pm 0,26)$ мг% — превышало начальный уровень на 11,9 %. Почти одинаковая динамика содержания токоферола отмечена в контроле и под воздействием десферриоксиамина, дитиокарбоната натрия, а также при комплексном введении антиоксидантов.

Проанализировав влияние антиоксидантов на активность СОД в сетчатке, мы выявили, что ее динамика была аналогична динамике содержания токоферола. Активность каталазы в сетчатке под действием аутокрови и антиоксидантов проиллюстрирована в табл. 2.

На фоне введения аутокрови и антиоксидантов, таких как СОД, маннитол, фенозан калия, α -токоферола ацетат и гемаза, активность каталазы характеризовалась максимальным снижением к 12-м суткам и максимальным возрастанием к 42-м и 60-м суткам.

Комплекс антиоксидантов существенно задерживает снижение уровня эндогенной антиоксидантной активности после интравитреального кровоизлияния. Например, если после введения фенозана калия содержание токоферола уменьшалось в 1,3 раза по сравнению с контролем, активность СОД — в 1,4 раза, каталазы — в 1,6 раза, то после введения комплекса — в 1,2; 1,3 и 1,3 раза

и сетчатке при интравитреальном кровоизлиянии (контрольная группа)

опыта, дней					
12	20	30	36	42	60
<i>(после введения аутокрови)</i>					
$1,10 \pm 0,12$	$1,90 \pm 0,15$	$2,30 \pm 0,17$	$2,60 \pm 0,18$	$2,60 \pm 0,18$	$2,60 \pm 0,16$
$30,2 \pm 2,9$	$40,0 \pm 2,3$	$45,3 \pm 3,2$	$49,4 \pm 2,8$	$50,2 \pm 2,6$	$50,0 \pm 2,6$
$1,40 \pm 0,14$	$2,10 \pm 0,17$	$2,80 \pm 0,18$	$3,10 \pm 0,23$	$3,30 \pm 0,21$	$3,30 \pm 0,16$
<i>(после введения аутокрови)</i>					
$0,28 \pm 0,07$	$0,10 \pm 0,03$	$0,30 \pm 0,08$	$0,52 \pm 0,10$	$0,63 \pm 0,12$	$0,6 \pm 0,1$
$26,3 \pm 1,9$	$16,4 \pm 1,7$	$20,0 \pm 1,8$	$24,2 \pm 2,3$	$30,3 \pm 2,8$	$36,2 \pm 2,5$
$1,10 \pm 0,13$	$0,80 \pm 0,12$	$1,00 \pm 0,13$	$1,50 \pm 0,14$	$2,10 \pm 0,18$	$2,30 \pm 0,16$

Таблица 2. Влияние отдельно и комплексно введенных антиоксидантов

Условие опыта	Сроки	
	3	5
Контроль (после введения аутокрови)	3,80±0,26	4,80±0,21
Введение аутокрови + СОД	4,50±0,21	4,00±0,23
Введение аутокрови + маннитол	4,90±0,38	4,40±0,32
Введение аутокрови + фенозан калия	4,80±0,36	4,20±0,30
Введение аутокрови + α-токоферола ацетат	4,30±0,15	4,00±0,12
Введение аутокрови + десферриоксамин	3,70±0,23	5,00±0,36
Введение аутокрови + дитиокарбомат натрия	3,80±0,30	4,80±0,26
Введение аутокрови + гемаза	3,80±0,29	4,80±0,21
Введение аутокрови + комплекс антиоксидантов + гемаза	5,30±0,24*	5,00±0,19

* $p < 0,05$; достоверно при сравнении с контролем. Здесь и в табл. 3.

соответственно. Более того, после введения комплекса, в отличие от некоторых антиоксидантов, в конце опыта содержание эндогенных антиоксидантов восстанавливалось до уровня у интактных животных.

Анализ динамики активности СОД показан в табл. 3.

Как в сетчатке, так и в стекловидном теле, наибольшая задержка снижения уровня компонентов эндогенного антиокислительного статуса происходит при комплексном введении антиоксидантов (табл. 4).

Проанализировав влияние отдельно и комплексно введенных антиоксидантов в

Таблица 3. Влияние отдельно и комплексно введенных антиоксидантов на активность

Условие опыта	Сроки	
	3	5
Контроль (после введения аутокрови)	44,3±3,3	48,3±2,4
Введение аутокрови + СОД	52,0±1,5	61,2±3,8*
Введение аутокрови + маннитол	50,2±1,6	58,3±1,9
Введение аутокрови + фенозан калия	53,0±2,3	66,4±2,8*
Введение аутокрови + α-токоферола ацетат	51,5±1,7	63,2±2,1*
Введение аутокрови + десферриоксамин	48,3±2,3	55,0±2,7
Введение аутокрови + дитиокарбомат натрия	52,5±2,7	56,3±2,6
Введение аутокрови + гемаза	50,1±1,6	55,0±1,8
Введение аутокрови + комплекс антиоксидантов + гемаза	57,0±2,9*	70,2±1,7*

Активность другого фермента в стекловидном теле — каталазы — также динамично изменялась: постепенно снижалась от 3-х суток до 20-х и затем возрастала к 60-м суткам исследования.

сетчатке и стекловидном теле на предупреждение уменьшения эндогенных антиоксидантов при интравитреальном кровоизлиянии, мы смогли сделать следующие заключения.

Таблица 4. Влияние гемазы и комплексно введенных антиоксидантов на содержание эндогенных антиоксидантов в стекловидном теле

Показатель	Гемаза			Комплекс антиоксидантов		
	3-й день	20-й день	60-й день	3-й день	20-й день	60-й день
Токоферол, мг%	0,93	0,13	0,71	1,8	0,55	1,3
Активность каталазы, мкмоль/мин/мг белка	3,70	1,15	3,50	5,0	2,90	4,9
Активность СОД, у. е. торм./мг белка	50	28	40	57	46	53

на активность каталазы в сетчатке, мкмоль/мин/мг белка

опыта, дней						
8	12	20	30	36	42	60
3,00±0,26	1,40±0,10	2,10±0,25	2,80±0,19	3,10±0,21	3,30±0,23	3,30±0,15
3,60±0,20	2,80±0,19	3,00±0,19	3,30±0,21	3,70±0,23	3,90±0,21	4,00±0,20
4,10±0,18*	3,80±0,23*	4,00±0,32*	4,30±0,29*	4,40±0,23*	4,40±0,17*	4,40±0,10*
3,70±0,26	3,00±0,22*	3,50±0,21*	3,90±0,21*	4,20±0,19*	4,40±0,17*	4,40±0,11*
3,70±0,15	2,80±0,29*	3,40±0,26*	3,70±0,19	4,00±0,20	4,00±0,15	4,00±0,12
3,50±0,23	2,00±0,25	2,40±0,24	3,00±0,22	3,80±0,22	3,80±0,17	3,80±0,12
3,40±0,21	1,90±0,30	2,50±0,20	2,90±0,23	3,60±0,28	3,60±0,25	3,80±0,26
3,30±0,25	1,70±0,25	2,60±0,28	3,00±0,30	3,50±0,31	3,50±0,20	3,50±0,15
4,50±0,23*	3,80±0,30*	4,00±0,21*	4,30±0,15*	4,80±0,28*	4,80±0,20*	4,80±0,12*

При раздельном введении в сетчатку в отношении восстановления эндогенных токоферолов и активности супероксиддисмутазы более высокой эффективностью обладали фенозан калия, витамин Е и супероксиддисмутаза. В отношении активности каталазы в этих же условиях высокая эффективность обнаруживалась у маннитола.

сетчатке увеличивал активность супероксиддисмутазы в 1,4 раза по сравнению с контролем, а в стекловидном теле — в 1,2 раза. Введение супероксиддисмутазы в сетчатку увеличивало активность каталазы в 1,5 раза, а в стекловидном теле — в 1,3 раза.

Эффективность использования комплекса антиоксидантов и гемазы в задержке

СОД в стекловидном теле при интравитреальном кровоизлиянии, у. е. торм./мг белка

опыта, дней						
8	12	20	30	36	42	60
38,2±2,5	26,0±2,1	16,3±2,0	20,4±1,5	24,0±1,9	30,3±2,6	36,0±2,1
52,3±1,7*	42,3±3,0*	37,0±1,5*	32,0±1,7*	40,3±2,0*	44,0±2,1*	48,3±2,2*
50,0±1,5*	44,4±1,6*	34,1±1,3*	26,2±1,8	32,0±1,6	36,0±1,2	46,2±1,5*
58,0±3,2*	50,5±2,6*	41,2±2,2*	34,0±2,3*	42,3±2,0*	48,3±2,2*	50,2±2,5*
52,4±1,8*	47,7±1,6*	39,5±1,3*	28,3±1,7	38,0±2,1*	45,4±2,2*	50,5±2,4*
44,3±2,6	38,5±2,5*	32,7±2,1*	24,3±2,0	30,2±2,4	34,1±2,3	46,4±2,0*
42,4±2,4	36,1±2,0	30,0±1,8*	25,0±1,9	33,2±2,1	40,5±2,2	44,0±1,9
41,4±1,6	35,2±1,4	28,1±1,3*	22,5±1,5	30,3±1,4	38,3±2,0	40,0±1,8
51,0±1,5*	53,0±1,0*	46,4±1,5*	40,5±2,0*	45,2±1,8*	50,0±2,5*	53,0±1,7*

В стекловидном теле при интравитреальном кровоизлиянии эффективность раздельно введенных антиоксидантов ниже, чем в сетчатке. Например, фенозан калия в

уменьшения эндогенных антиоксидантов в стекловидном теле и сетчатке значительно выше, чем раздельно введенных антиоксидантов.

Список литературы

1. Ромашенко А. Д. Диагностика и патогенетически ориентированное лечение травматического гемофтальма : автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук / А. Д. Ромашенко. — М., 1988. — 45 с.
2. Эфендиев Н. М. Роль перекисного окисления липидов в структурно-функциональных нарушениях стекловидного тела при экспериментально-внутриглазном кровоизлиянии : автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук / Н. М. Эфендиев. — М., 1992. — 50 с.
3. Кравчук Е. А. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе заболеваний глаз / Е. А. Кравчук // Вестн. офтальмологии. — 2004. — № 5. — С. 48–51.

4. Эфендиев Н. М. Механизм усиления перекисного окисления липидов стекловидного тела при внутриглазных кровоизлияниях / Н. М. Эфендиев, М. Н. Гаджиева, А. И. Джафаров // Сб. науч. трудов Азерб. НИИ офтальмологии. — Баку, 1991. — С. 98–99.
5. Шаимова В. А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при заболеваниях глаз / В. А. Шаимова // Вестн. офтальмологии. — 2002. — № 3. — С. 56–57.
6. Gossey J. D. An experimental study of lipid peroxidation in vitreous body / J. D. Gossey // Invest. Ophthalm. — 1984. — V. 25, № 2. — P. 608–612.
7. Антиоксидантная активность гистохрома и некоторых лекарственных препаратов, применяемых в офтальмологии / И. В. Бабенкова, Ю. О. Теселкин, Н. В. Макашева, М. Р. Гусева // Вестн. офтальмологии. — 1999. — № 4. — С. 22–24.
8. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антиоксидантов / С. В. Оковитый // ФАРМиндекс-Практик. — 2003. — Вып. 5. — С. 85–111.

У.Е. Кулієва

ВПЛИВ РІЗНИХ АНТИОКСИДАНТІВ НА ЗМІНУ АНТИОКСИСНИХ ПОТЕНЦІАЛІВ ТКАНИН ОЧЕЙ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕМОФТАЛЬМІ

Досліджено антиокисний потенціал тканин ока в нормі і при експериментальному внутрішньоочному крововиливі, а також можливість корекції його змін антиоксидантами. Об'єктом дослідження були 300 кролів-самців породи шиншила 5-місячного віку з масою тіла 2,8–3,2 кг. Для корекції змін антиокисного потенціалу використовували фенозан калію, супероксиддисмутазу, каталазу, гемазу, дитіокарбомат натрію, манітол, токоферолу ацетат, дефероксамін. Встановлено, що при роздільному введенні в сітківку щодо відновлення ендогенних токоферолів і активності супероксиддисмутази більш високу ефективність мали фенозан калію, вітамін Е і супероксиддисмутаза. У відношенні активності каталази за цих умов висока ефективність виявлялася у манітолу. У склоподібному тілі при інтравітреальному крововиливі ефективність роздільно введених антиоксидантів нижче, ніж у сітківці. Ефективність комплексу антиоксидантів і гемази у затримці зменшення ендогенних антиоксидантів у сітківці значно вище, ніж у склоподібному тілі.

Ключові слова: антиокисний потенціал, експериментальний інтравітреальний кроволив, антиоксиданти, гемаза.

U.E. Kuliyeva

INFLUENCE OF VARIOUS ANTIOXIDANTS ON THE ALTERATION OF THE ANTIOXIDANT POTENTIAL OF THE EYE TISSUES DURING EXPERIMENTAL HEMOPHTHALMIA

The antioxidant potential of the eye tissues in norm and during experimental intraocular haemorrhage and the possibility of the correction by antioxidants were stated. The object of the investigation were 300 rabbits-male, race shinshel the age 5 month weight 2,8–3,2 kg. For correction were used phenosan potassium, superoxide dismutase, catalasa, hemasa, DTCN, mannitol, tocopherol acetate, deferoxamin. The higher efficiency has phenosan potassium, vitamin E and superoxide dismutase. On the declining of the catalase activity the high efficiency was with mannitol. In vitreous body during intravitreal haemorrhage the efficiency of the separate antioxidants is lower than in retina. The efficiency of the antioxidants complex and hemaza in the delay of the declining of endogen antioxidants in the retina is considerably high in comparison with vitreous body.

Key words: antioxidant potential, experimental intravitreal haemorrhage, antioxidants, hemasa.

Поступила 19.03.10

УДК 616.831.313+616.831.31]-018.82-073.524-085.216.2

У.А. Фесенко, Г.І. Губіна-Вакулік

ДІЯ ТІОПЕНТАЛУ НА НЕЙРОНИ ГІПОКАМПА ЩУРІВ ТА ОЦІНКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПІРАЦЕТАМУ І СУЛЬФАТУ МАГНІЮ

Харківський національний медичний університет

Експериментальне дослідження реакції нейронів гіпокампа головного мозку на дію тіопенталу у щурів з використанням гістологічних, морфометричних та імуногістохімічних методик свідчить про наявність пошкодження нейронів шляхом апоптозу. Пірацетам справляє захисну дію при анестезії тіопенталом, а сульфат магнію поглиблює нейрональний апоптоз, спричинений тіопенталом.

Ключові слова: тіопентал, пірацетам, сульфат магнію, нейрон, гіпокамп, щур, апоптоз.

Барбітурати — це похідні барбітурової кислоти, які справляють седативний, снотворний, протисудомний ефекти. В анестезіології їх застосовують для індукції та підтримання сну під час загальної анестезії у дорослих та дітей. Барбітурати пригнічують активуючу ретикулярну систему, яка є розгалуженою полісинаптичною мережею нейронів та регуляторних центрів стовбура мозку. Вона впливає на більшість життєво важливих функцій, у тому числі й на свідомість. У клінічних концентраціях барбітурати більш впливають на синаптичну передачу, ніж на аксональне проведення. Вони пригнічують ефекти збуджувальних нейротрансмітерів (ацетилхоліну, глутамату, 5-гідрокситриптаміну) та стимулюють дію інгібуючого нейротрансмітера — гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Барбітурати сприяють виділенню гістаміну з тучних клітин, тому протипоказані у пацієнтів з алергією. Головний механізм дії барбітуратів опосередкований їхньою дією на ГАМК-рецептори. ГАМК є природним метаболітом, який зустрічається в багатьох тканинах організму людини. Особливо широко він представлений у ЦНС, де є головним тормозним нейромедіатором, який забезпечує пре- та постсинаптичне гальмування у 20–40 % усіх синапсів. Після зв'язування ГАМК з рецептором відкриваються хлорні канали, іони хлору входять у нейрон, що призводить до гіперполяризації мембрани та зниження збудливості нейрона. Існують

два підтипи ГАМК-рецепторів: ГАМК_A та ГАМК_B. ГАМК_A-рецептори — це макромолекулярний комплекс, який має ділянки для зв'язування з бензодіазепінами, барбітуратами, стероїдними анестетиками, а також з деякими проконвульсантами. Дія барбітуратів продовжує спайки відкривання хлорних каналів. Така дія опосередкована бета-субодиницями ГАМК_A-рецепторів [1].

ГАМК_A-рецептори, які стимулюються барбітуратами, знаходяться в основному на постсинаптичних мембранах нейронів, але вони зустрічаються також поза синапсами в багатьох ділянках ЦНС [2]. Окрім ролі в тормозній синаптичній передачі ГАМК також діє як епігенетичний фактор контролю таких важливих процесів, як проліферація клітин, міграція нейроblastів та розвиток дендритів. У ембріона людини ГАМК-позитивні клітини визначаються до шостого тижня пренатального періоду, який співпадає з початком формування мозкової стінки [3].

Багатьма дослідниками в експериментах доведено, що під впливом інгаляційних та неінгаляційних анестетиків, а також їхніх комбінацій на головний мозок на стадії синаптогенезу відбувається нейродегенерація та апоптоз — запрограмована загибель нейронів [4, 5]. Морфологічні зміни в нейронах під впливом анестетиків включають зморщування нейронів, конденсацію хроматину, фрагментацію ДНК, пухирчастість мембран та утворення апоптотичних тілець [6]. У подальшому у дітей, що пере-

©У.А. Фесенко, Г.І. Губіна-Вакулік, 2010

несли наркози, порушуються здатність до засвоєння навичок, когнітивні функції.

Деякі автори не погоджуються з тим, що дані, отримані в експериментах на тваринах, можна переносити на людину, та твердять про відсутність нейродегенерації від загальних анестетиків у дітей на підставі даних магнітно-ядерно-резонансної томографії [7]. Але R.T. Wilder зі співавт. досліджували 8548 учнів у місті Рочестер у штаті Міннесота (США) та виявили, що в дітей, які перенесли декілька наркозів у віці до чотирьох років, частіше реєструвалася неспроможність до навчання [8].

З іншого боку, загальні анестетики використовують для захисту головного мозку при різноманітних пошкодженнях нейронів: травматичних, ішемічно-гіпоксичних, токсичних. Захисну дію загальних анестетиків при ішемії головного мозку пов'язують зі зниженням метаболізму, хоч і рівень цього зниження не корелює з нейропротекторним ефектом цих ліків. Покращання синтезу протеїнів, ГАМК-ергічної активності та антиоксидантні властивості пропofолу та барбітуратів можуть бути головними механізмами їх нейропротекторної дії [9, 10].

Тіопентал в дозі 50 мкмоль у комбінації з кетаміном (5 та 10 мкмоль) демонструє суттєву нейропротекцію на культурі кортикальних нейронів від N-метил-D-аспартат-індукованої токсичності. Авторі рекомендують таку комбінацію анестетиків при ішемії головного мозку. За даними цих авторів, тіопентал окремо в тій самій дозі покращував виживання нейронів від дії оксиду азоту [11].

Таким чином, в одних ситуаціях виявляли позитивну дію загальних анестетиків на головний мозок, а в інших — негативну. Методи профілактики нейротоксичної дії наркозу досі не розроблені. Найчастіше з цією метою використовують препарати групи ноотропів, які покращують синтез нуклеїнових кислот у нейронах, медіаторний обмін [12–15]. Деякі автори доводять нейропротекторні властивості сульфату магнію при гіпоксично-ішемічних ушкодженнях головного мозку та пов'язують це з впливом магнію на різні стадії апоптозу [16–21].

Метою нашого дослідження було вивчення морфологічних змін у нейронах гіпокампа щурів під дією тіопенталу та нейропротекторних властивостей пірацетаму і сульфату магнію.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проведені на 39 двохмісячних щурах лінії Wistar обох статей. Тварин

утримували в умовах віварію при кімнатній температурі з 12-годинним циклом світла–темряви, з вільним доступом до води та їжі, на стандартній дієті згідно з нормами утримання лабораторних тварин. Експериментальні дослідження виконані відповідно до «Правил виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених наказом МОЗ України.

Щури були розподілені на 6 груп. Група Т — 8 щурів, яким вводили тіопентал у дозі 0,1 мг/г. Група ТП — 8 щурів, яким вводили тіопентал у дозі 0,1 мг/г та пірацетам у дозі 2 мг/г. Група ТМ — 8 щурів, яким вводили тіопентал у дозі 0,1 мг/г та сульфат магнію у дозі 2,5 мг/г. Група Ф — 5 щурів, яким вводили еквівалентний об'єм ізотонічного розчину (0,9 %) хлориду натрію. Група ФП — 5 щурів, яким вводили еквівалентний об'єм ізотонічного розчину (0,9 %) хлориду натрію та пірацетам у дозі 2 мг/г. Група ФМ — 5 щурів, яким вводили еквівалентний об'єм ізотонічного розчину (0,9 %) хлориду натрію та сульфат магнію у дозі 2,5 мг/г. Усі препарати вводили інтраперитонеально. Середня маса тіла та розподіл за статтю досліджуваних щурів по групах істотно не розрізнялися.

Через годину після введення препаратів тварин виводили з експерименту шляхом декапітації. Головний мозок швидко вилучали з черепа та фіксували в 10 % формаліні. Після фіксації мозок промивали, обробляли спиртом для зневоднення, потім заливали у парафін. З препарату готували серії сагітальних зрізів товщиною 7–8 мкм, які забарвлювали 1 % метиленовим синім та галоціаніном за методикою Ейнарсону, для виявлення сумарних нуклеїнових кислот. Зрізи мозку досліджували при 400-кратному збільшенні світлового мікроскопа «AXIOSTAR Plus» (Zeiss, ФРН) з відеокамерою «ProgRes C10^{plus}». Фотографували ділянку зубчатої фасції гіпокампа. За методикою «ВидеоТест» (СПб., РФ) визначали кількість нейронів у 1000 мкм² мікропрепарату, площу перерізу ядер, оптичну щільність ядер клітин при забарвлюванні галоціаніном, вміст нуклеїнових кислот і плоїдність ядер [22]. Для оцінки ступеня нейронального апоптозу використовували імуногістохімічну методику. Експресію ключового ферменту апоптозу — каспази-3 — визначали за допомогою моноклональних антитіл фірми «Abscam» (США). Препарати досліджували для визначення інтенсивності люмінесцентного світіння під мікроскопом

«Axioskop 40» з фотокамерою «Pixer» (Zeiss, ФРН).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням неспарованого двобічного критерію Стьюдента. За рівень статистичної значущості брали значення $p \leq 0,05$. Для визначення взаємозв'язку між показниками використовували кореляційно-регресійний аналіз.

Результати та їх обговорення. У щурів групи Ф, які отримали ін'єкцію фізіологічного розчину, досліджувана ділянка гіпокампа гістологічно має вигляд густо, компактно розташованих нейронів овальної та округлої форми, з чіткими межами. На препаратах, забарвлених галоціаніном, хроматин ядер нейронів виглядає дрібнодисперсним, з чіткими дрібними глибками; ядриш-

ко важко розглядається. Багато нейронів мають темне компактне ядро, що свідчить про їхній стан спокою. У цій групі кількість ядер нейронів у 1000 мкм² у гіпокампі у середньому становить 17,6, площа перерізу ядер — 24,66 мкм², оптична щільність ядер при забарвленні галоціаніном — 0,22 у. о., розрахований сумарний вміст нуклеїнових кислот — 5,23 у. о. (табл. 1). У зрізах гіпокампа щурів групи Ф переважають нейрони, плоідність ядер яких становить 4с–6с (75 %), 15 % нейронів мають плоідність 3с, по 5 % — 2с та 7с, а середня плоідність по групі становить 4,6с (табл. 2). У групі Ф спостерігається зворотна кореляція середньої сили між площею та оптичною щільністю та пряма висока кореляція між площею та плоідністю ядер нейронів гіпокампа, що є фі-

Таблиця 1. Морфометричні показники ядер нейронів гіпокампа по групах ($M \pm t$)

Показник	Група щурів					
	Ф	ФП	ФМ	Т	ТП	ТМ
Кількість ядер в 1000 мкм ²	17,6±1,2	18,0±1,4	13,8±1,1	9,9±0,6	15,8±1,4	13,2±0,8
Площа перерізу ядер, мкм ²	24,66±1,82	21,02±0,72	22,02±2,07	32,5±1,5	34,4±1,6	52,9±2,6
Оптична щільність ядер, у. о.	0,220±0,009	0,340±0,013	0,190±0,008	0,140±0,005	0,180±0,008	0,150±0,009
Вміст нуклеїнових кислот в ядрах, у. о.	5,23±0,32	7,15±0,39	4,19±0,42	4,34±0,17	6,35±0,43	7,93±0,39

Таблиця 2. Питома вага нейронів різної плоідності в гіпокампі та середня плоідність ядер, %

Плоідність	Група щурів					
	Ф	ФП	ФМ	Т	ТП	ТМ
1с	—	—	10	—	2	—
2с	5	—	25	15	11	—
3с	15	15	15	42	13	—
4с	25	30	10	25	17	7
5с	25	20	30	15	17	5
6с	25	25	10	3	10	5
7с	5	10	—	—	5	12
8с	—	—	—	—	5	10
9с	—	—	—	—	5	8
10с	—	—	—	—	3	5
11с–19с	—	—	—	—	12	28
20с–30с	—	—	—	—	—	15
>30с	—	—	—	—	—	5
$M \pm t$	4,60±0,28	4,86±0,26	3,59±0,36	3,53±0,17	5,84±0,45	13,04±0,98

зіологічною закономірністю. Кореляційний зв'язок між оптичною щільністю та плоідністю ядер у цій групі відсутній (табл. 3). При постановці імуногістохімічної реакції на каспазу-3 виявлена мінімальна кількість нейронів (1–2 у препараті) з високою експресією цього ферменту, нейропіль має дуже низьку експресію каспази-3, що загалом демонструє рівень фізіологічного апоптозу.

Таблиця 3. Значення коефіцієнта кореляції між морфологічними показниками ядер нейронів гіпокампа по групах

Група	S-D	S-P	D-P
Ф	-0,52	0,80	0,08
ФП	0,14	0,70	0,79
ФМ	0,08	0,90	0,46
Т	-0,55	0,66	0,17
ТП	0,03	0,70	0,69
ТМ	-0,32	0,60	0,33

Примітка. S — площа перерізу ядра; D — оптична щільність; P — плоідність.

При визначенні експресії каспази-3 в гіпокампі встановлено таку інтенсивність люмінесцентного світіння:

Група	Інтенсивність світіння, ($M \pm m$) у. о. св.
Ф	0,19 $\pm$ 0,01
ФП	0,24 $\pm$ 0,02
ФМ	0,30 $\pm$ 0,02
Т	0,34 $\pm$ 0,02
ТП	0,21 $\pm$ 0,01
ТМ	0,30 $\pm$ 0,01

У групі ФП нейрони розташовані компактно, мають невеликі розміри, овальну форму; ядра у більшості — середнього ступеня гетерохромності, тобто візуально різниці від нейронів у групі Ф не відмічається. На кількість нейронів у 1000 мкм² у зрізів гіпокампа (табл. 1) пірацетам не впливає. Після його введення площа ядер незначно зменшується ($p=0,07$), оптична щільність та вміст нуклеїнових кислот в ядрах нейронів гіпокампа значно підвищуються ($p<0,001$). Введення пірацетаму мало впливає на середню плоідність ядер, при цьому зникають диплоїдні нейрони, підвищується кількість нейронів з плоідністю 4с та 7с (табл. 2), тобто має місце поліплоїдизація. У цій групі кореляція між площею та оптичною щільністю майже зникає, зберігається пряма висока кореляція між площею та плоідністю ядер нейронів гіпокампа. Кореляційний зв'язок між оптичною щільністю та плоід-

ністю ядер є прямим і сильним у групі ФП (табл. 3). Дані кореляційні зв'язки прямо вказують на те, що введення пірацетаму на тлі фізіологічного розчину викликає невелику поліплоїдизацію ядер нейронів гіпокампа, що призводить до збільшення кількості гетерохромного хроматину. При імуногістохімічному дослідженні виявлено деяке підвищення кількості нейронів з високим рівнем експресії каспази-3 (3–4 в препараті). Також спостерігається підвищення інтенсивності люмінесцентного світіння нейропіля, порівняно з показником групи Ф. Можливо, це пов'язано з пролонгацією життя апоптотично змінених нейронів під дією пірацетаму.

При введенні сульфату магнію в контрольній серії (група ФМ) спостерігаються ділянки «пустоти»; нейроцити, які збереглися, овально-округлої форми, ядра у більшості еухромні, з глибокими хроматину. Зустрічаються нейроцити з пікнотичними (маленькими, зморщеними, темними) ядрами, що свідчить про їх преапоптотичний стан. При морфометричному дослідженні підтверджено істотне зниження кількості нейронів у гіпокампі щурів групи ФМ ($p<0,05$). Сульфат магнію невірогідно зменшує площу ядер ($p=0,34$) та викликає значне зниження оптичної щільності ядер цих нейроцитів ($p=0,01$), що може бути пояснено хроматолізом у деяких ядрах нейронів. Вміст нуклеїнових кислот в ядрах нейронів гіпокампа у групі ФМ нижче ($p=0,057$), ніж у групі Ф (табл. 1). Різко змінюється картина плоідності нейронів гіпокампа (табл. 2): з'являються гіподиплоїдні ядра; чверть нейронів є диплоїдні; чверть — три- та тетраплоїдні; 40 % нейронів мають плоідність 5с–6с. Кореляція між площею та оптичною щільністю майже зникає, що обумовлено процесом апоптозу, спостерігається пряма висока кореляція між площею та плоідністю ядер нейронів. Кореляційний зв'язок між оптичною щільністю та плоідністю ядер є прямим і помітним (табл. 3). Експресія каспази-3, яка визначена в умовних одиницях люмінесцентного світіння, у нейронах гіпокампа щурів групи ФМ є вищою, ніж у групах Ф та ФП, що підтверджує морфологічні ознаки нейронального апоптозу.

У гіпокампі щурів групи Т домінують нейрони з круглими, доволі світлими ядрами витягнутої форми. Зустрічаються ділянки «спустошення» без нейронів, а також фрагменти загиблених клітин — апоптотичні тільця, що говорить про високий рівень ней-

ронального апоптозу. Місцями 2–3–4 ядра нейронів розташовані дуже близько один до одного, «перекриваючи» контури, що може бути картиною гіперплазії ядер. Зустрічаються нейрони з пікнотичними ядрами. У цій групі кількість ядер нейронів гіпокампа на одиницю площі істотно нижче, ніж у групі Ф ($p < 0,05$), табл. 1. Тіопентал значно підвищує розміри ядер нейронів гіпокампа до $32,5 \text{ мкм}^2$ ($p = 0,002$), але знижує їхню оптичну щільність і вміст нуклеїнових кислот в ядрах цих нейронів ($p = 0,01$). Середня плоідність ядер зменшується на 23 % ($p = 0,001$). Кількість диплоїдних ядер становить 15 %, 82 % клітин мають плоідність ядер 3с–5с та усього 3 % — 6с (табл. 2). Кореляційно-регресійний аналіз морфометричних показників виявив такі взаємозв'язки у групі Т: кореляція середньої сили зворотна між площею та оптичною щільністю та пряма — між площею та плоідністю ядер нейронів гіпокампа. Кореляційний зв'язок між оптичною щільністю та плоідністю ядер у цій групі відсутній (табл. 3). Порівняно з групою Ф спостерігається невелике послаблення прямої кореляції між площею та плоідністю ядер. При детекції каспази-3 у групі Т відмічається мозаїчна висока експресія цього ферменту у нейропілі. У полі зору зустрічаються декілька тіл нейронів з яскравим люмінесцентним світінням. При визначенні інтенсивності люмінесценції виявлено найвищу активність каспази-3 у групі Т.

Додавання пірацетаму до тіопенталу (група ТП) зумовило краще зберігання нейронів у гіпокампі порівняно з групою Т ($p < 0,05$). До того ж більшість нейронів мають маленьке ядро, більш темне, ніж у групі Т, хоч і значна частина нейронів мають великі, світлі ядра. В середньому розміри ядер достовірно не відрізняються від розмірів ядер у групі Т, а оптична щільність ядер збільшена. Вміст сумарних нуклеїнових кислот в ядрах нейронів гіпокампа стає вищим, ніж у групах Т та Ф. Тобто пірацетам цілком попереджує знижувальну дію тіопенталу на цей показник (табл. 1). Додавання пірацетаму до тіопенталу підвищує середню плоідність ядер нейронів гіпокампа на 66 %, у порівнянні з показником у групі Т ($p < 0,0001$), з'являються поліплоїдні нейрони з плоідністю від 7с до 19с у кількості 30 %, а також моноплоїдні — 2 %, з явищем хроматолізу (табл. 2). Кореляційно-регресійний аналіз виявив зміни взаємозв'язків між морфометричними показниками ядер

нейронів гіпокампа у групі ТП: зникає зв'язок між площею та оптичною щільністю ядер, зберігається досить помітна пряма кореляція між площею та плоідністю, а також з'являється помітна пряма кореляція між оптичною щільністю та плоідністю ядер. Загалом картина схожа на таку у групі ФП і демонструє збільшення розмірів ядер у зв'язку з поліплоїдизацією на тлі невеликої морфологічної активності нейронів (табл. 3). При імуногістохімічному дослідженні відмічається різке зниження експресії каспази-3 в нейропілі у щурів групи ТП. Апоптотично-змінені тіла нейронів поодинокі в препараті. Морфометрично доведено, що експресія каспази-3 вірогідно знижена в нейронах гіпокампа відносно такої у групі Т.

У зрізах гіпокампа щурів групи ТМ спостерігається зменшення кількості нейронів, особливо по внутрішньому краю зубчастої фасції. Нейрони, що збереглися, мають різко збільшене ядро округлої форми, дуже світле. Кількість нейронів у 1000 мкм^2 площі препарату знижується на 25 % порівняно з показником групи Ф, але цей показник на 33 % вищий, ніж у групі Т. Площа перерізу ядер нейроцитів гіпокампа у групі ТМ є найвищою серед усіх досліджуваних груп та становить у середньому $52,9 \text{ мкм}^2$. Оптична щільність ядер — мала. Найцікавіше те, що поєднання сульфату магнію з тіопенталом, кожен з яких при окремому введенні знижує вміст нуклеїнових кислот в ядрах нейронів гіпокампа, підвищує цей показник найбільше (табл. 1). При визначенні плоідності ядер виявилось, що додавання сульфату магнію до тіопенталу втричі підвищує цей показник ($p < 0,0001$). У групі ТМ 53 % нейронів мають плоідність $\geq 10с$, 47 % — від 4с до 9с (табл. 2). Кореляційні взаємозв'язки між морфометричними показниками у групі ТМ у порівнянні з групою Т такі. Слабшає сила зворотної кореляції між площею та оптичною щільністю ядер, має місце досить помітна пряма кореляція між площею та плоідністю ядер, а також помірна пряма кореляція між оптичною щільністю та плоідністю ядер нейронів гіпокампа (табл. 3). При імуногістохімічному дослідженні відмічається аналогічне люмінесцентне світіння тіл нейронів та нейропіля, як у групі Т. Світіння нейропіля має рівномірний характер. Виявлена висока експресія каспази-3, що є характерною також для груп Т та ФМ.

Проаналізувавши отримані дані, ми змогли зробити такі узагальнення про

вплив досліджуваних ліків та їхніх комбінацій на нейрони гіпокампа.

Загальний анестетик тіопентал, який доволі широко використовується для наркозу та захисту головного мозку при його травматичних, гіпоксичних та ішемічних ураженнях, в експерименті демонструє пряму нейротоксичну дію на нейрони гіпокампа при введенні у дозі 0,1 мг/г у щурів. У гіпокампі головного мозку щурів тіопентал викликає загибель деякої кількості нейронів шляхом апоптозу. Наявність нейронального апоптозу під дією тіопенталу підтверджується високим рівнем експресії каспази-3. У решті нейронів через годину після введення тіопенталу розвивається компенсаторна реакція у вигляді збільшення розмірів ядер зі зниженням їхньої оптичної щільності, що говорить про підвищення їх морфофункціональної активності. Але компенсаторна реакція недостатня, про що свідчить зниження сумарної кількості нуклеїнових кислот в ядрах цих нейронів.

Оцінка нейропротекторних властивостей ноотропу пірацетаму в дозі 2 мг/г у гіпокампі щурів показала такі результати. При введенні окремо пірацетаму спостерігається тенденція до зменшення розмірів ядер нейронів з підвищенням їхньої оптичної щільності при забарвлюванні галоціаніном, не змінюючи їхньої кількості та плоідності. Таким чином, можна говорити про зниження морфофункціональної активності нейронів ядер гіпокампа під дією пірацетаму при абсолютній відсутності ознак токсичності. Уведення пірацетаму на тлі наркозу тіопенталом нейтралізує нейротоксичну дію останнього на нейрони гіпокампа, про що свідчать морфологічні, в тому числі й морфометричні, характеристики та зниження рівня експресії каспази-3.

Список літератури

1. Калви Т. Н. Фармакология для анестезиолога. Ч. 1: Фармакокинетика; Фармакодинамика; Анестетики и др. / Т. Н. Калви, Н. Е. Уильямс ; пер. с англ., под ред. В. М. Мизикова, А. М. Цейтлина. — М. : Бином, 2007. — 176 с.
2. Franks N. P. Molecular targets underlying general anaesthesia / N. P. Franks // *British J. of Pharmacology*. — 2006. — № 147. — P. S72–S81.
3. Potentially toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system / E. Gascon, P. Klauser, J. Z. Kiss, L. Vutskits // *European J. of Anaesthesiology*. — 2007. — V. 24. — P. 213–224.
4. Developmental neurotoxicity of ketamine: morphometric confirmation, exposure parameters, and multiple fluorescent labeling of apoptotic neurons / A. C. Scallet, L. C. Schmued, W. Jr. Slikker [et al.] // *Toxicological Sciences*. — 2004. — V. 81, № 2. — P. 364–370.
5. Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits / A. Fredriksson, E. Ponten, T. Gordh, P. Eriksson // *Anesthesiology*. — 2007. — V. 107, № 3. — P. 427–436.

Уведення сульфату магнію окремо в дозі 2,5 мг/г щурам викликає зменшення кількості, розмірів, оптичної щільності при забарвленні галоціаніном та плоідності ядер нейронів гіпокампа з появою гіподіплоїдних ядер, підвищення експресії каспази-3. Таким чином, можна припустити, що магній у здорових щурів викликає апоптоз деякої частини нейроцитів гіпокампа, скоріш за все поліплоїдних. Уведення сульфату магнію на тлі наркозу тіопенталом не нейтралізує нейротоксичної дії тіопенталу, але збільшує компенсаторну поліплоїдизацію ядер нейронів, що зберігаються. Активність каспази-3 залишається при цьому на високому рівні.

Висновки

1. Тіопентал, уведений щурам в дозі 0,1 мг/г інтраперитонеально, викликає загибель значної частини нейронів гіпокампа шляхом апоптозу.

2. Пірацетам при окремому введенні щурам у дозі 2 мг/г інтраперитонеально знижує морфофункціональну активність нейронів ядер гіпокампа, не впливаючи на їхню кількість. При введенні на тлі анестезії тіопенталом пірацетам спричинює захисну дію від нейротоксичного впливу цього анестетика.

3. Сульфат магнію при окремому введенні у дозі 2,5 мг/г викликає апоптотичну загибель деякої частини нейроцитів гіпокампа, скоріш за все поліплоїдних. У нейронах, що залишилися, відбувається компенсаторна реакція у вигляді поліплоїдизації. На тлі анестезії тіопенталом сульфат магнію не спричиняє нейропротекції.

У подальшій перспективі становить інтерес вивчення впливу інших анестетиків на головний мозок та пошук нейропротекторів.

6. Effect of ketamine on apoptosis by energy deprivation in astrogloma cells using flow cytometry system / S. J. Choi, M. H. Kim, S. W. Lim, M. S. Gwak // J. Corean Med. Sci. — 2005. — V. 20, № 1. — P. 113–120.
7. Vlessides M. No brain effects seen from anesthesia for newborn heart surgery. Study highlights data gap between animals and humans for neurotoxicity of anesthesia / M. Vlessides // Clinical Anesthesiology. — 2007. — V. 11. — P. 11–33.
8. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort / R. T. Wilder, R. P. Flick, J. Sprung [et al.] // Anesthesiology. — 2009. — V. 110. — P. 796–804.
9. Adachi N. Brain protection by anesthetics / N. Adachi // Masui. — 2006. — V. 55, № 5. — P. 542–551.
10. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol) / P. G. Murphy, D. S. Myers, M. J. Davies [et al.] // Br. J. Anaesth. — 1992. — V. 68. — P. 613–618.
11. Shibuta S. Ketamine and thiopental sodium: individual and combined neuroprotective effects on cortical cultures exposed to NMDA or nitric oxide / S. Shibuta, S. Varathan, T. Mashimo // Br. J. Anaesth. — 2006. — V. 97, № 4. — P. 517–524.
12. Zhang L. H. Relationship between facilitatory effect of piracetam on memory and glutamate receptors / L. H. Zhang, S. S. Zhang // Zhongguo Yao Li Xue Bao. — 1991. — V. 12, № 2. — P. 145–147.
13. Мелконян Д. Л. Возможность прогнозирования и профилактики психотических нарушений при общей анестезии кетаминном / Д. Л. Мелконян, А. В. Мещеряков // Анестезиология и реаниматология. — 1989. — № 3. — С. 15–18.
14. Ivanova-Stoilova T. S. Short-acting anesthesia in cosmetic surgery of the breasts / T. S. Ivanova-Stoilova, P. Tepavicharova // Khirurgiia (Sofia). — 1989. — V. 42, № 4. — P. 50–53.
15. Piracetam treatment of pseudohallucinatory phenomena induced by ketamine / G. Saba, A. Marchi, N. Passino, M. R. di Martino // Minerva Anesthesiol. — 1983. — V. 49, № 4. — P. 215–218.
16. Tang Y. N. Expression of caspase-3 mRNA in the hippocampus of seven-day-old hypoxic-ischemic rats and the mechanism of neural protection with magnesium sulfate / Y. N. Tang, F. L. Zhao, H. M. Ye // Zhonghua Er Ke Za Zhi. — 2003. — V. 41, № 3. — P. 212–214.
17. Effects of magnesium sulfate on neuron apoptosis and expression of caspase-3, bax and bcl-2 after cerebral ischemia-reperfusion injury / H. Zhou, Y. Ma, Y. Zhou [et al.] // Chin. Med. J. (Engl). — 2003. — V. 116, № 10. — P. 1532–1534.
18. Magnesium pre-treatment reduces neuronal apoptosis in newborn rats in hypoxia-ischemia / C. Turkyilmaz, Z. Turkyilmaz, Y. Atalay [et al.] // Brain Res. — 2002. — V. 15, № 955. — P. 133–137.
19. Sameshima H. Effect of long-term, postasphyxial administration of magnesium sulfate on immunostaining of microtubule-associated protein-2 and activated caspase-3 in 7-day-old rat brain / H. Sameshima, T. Ikenoue // J. Soc. Gynecol. Investig. — 2002. — V. 9, № 4. — P. 203–209.
20. Expression of Bax and Bcl-2 proteins during hypoxia in cerebral cortical neuronal nuclei of newborn piglets: effect of administration of magnesium sulfate / S. Ravishankar, Q. M. Ashraf, K. Fritz [et al.] // Brain Res. — 2001. — V. 18, № 901. — P. 23–29.
21. Post-hypoxic magnesium decreases nuclear oxidative damage in the fetal guinea pig brain / D. Maulik, I. Qayyum, S. R. Powell [et al.] // Brain Res. — 2001. — V. 26, № 890. — P. 130–136.
22. Автандилов Г. Г. Плоидометрия в повышении качества патогистологической диагностики / Г. Г. Автандилов, К. Б. Саниев // Архив патологии. — 2002. — Т. 64, № 3. — С. 31–33.

У.А. Фесенко, Г.И. Губина-Вакулик

ДЕЙСТВИЕ ТИОПЕНТАЛА НА НЕЙРОНЫ ГИППОКАМПА КРЫС И ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ПИРАЦЕТАМА И СУЛЬФАТА МАГНИЯ

Экспериментальное исследование реакции нейронов гиппокампа головного мозга на действие тиопентала у крыс с использованием гистологических, морфометрических и иммуногистохимических методик свидетельствует о наличии повреждения нейронов путем апоптоза. Пирацетам проявляет защитное действие при анестезии тиопенталом, а сульфат магния усугубляет нейрональный апоптоз, вызванный тиопенталом.

Ключевые слова: тиопентал, пирацетам, сульфат магния, нейрон, гиппокамп, крыса, апоптоз.

U. A. Fesenko, G. I. Gubina-Vaculik

THE EFFECT OF THIOPENTAL ON HIPPOCAMPAL NEURONS IN RATS AND EVALUATION OF NEUROPROTECTIVE PROPERTIES OF PIRACETAM AND MAGNESIUM SULFATE

The experimental investigation using histologic, morphometric and immunohistochemical methods shows the thiopental-induced apoptotic neuronal death in hippocampus of rats. Piracetam demonstrates protective action during thiopental-anesthesia, and magnesium sulfate intensifies thiopental-induced neuronal apoptosis.

Key words: thiopental, piracetam, magnesium sulfate, neuron, hippocampus, rat, apoptosis.

Поступила 10.03.10

УДК 616-092.9-099:678.744.5:577.17

О.А. Наконечна, О.В. Яковлева

ВПЛИВ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ НА ГІПОФІЗАРНО-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНУ СИСТЕМУ ЩУРІВ

Харківський національний медичний університет

Вивчено вплив простих поліефірів на стан ендокринної системи в організмі експериментальних тварин. Ксенобіотики впливали на гіпофізарно-адренотропічну систему, про що свідчила зміна вмісту в крові гормонів кортикотропіну та кортизолу. Підвищення концентрації адаптивних гормонів є фактором, який свідчить про напруженість системи адаптації організму щурів та реципрокних взаємозв'язків з імунною й нервовою системами.

Ключові слова: *прості поліефіри, кортикотропін, кортизол.*

Ендокринна система, разом з нервовою й імунною, регулює і координує діяльність усіх органів та систем, забезпечуючи адаптацію організму до факторів зовнішнього і внутрішнього середовища, результатом чого є збереження гомеостазу, необхідного для нормальної життєдіяльності [1].

Безпосередню участь у адаптації організму до шкідливих факторів здійснює гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадrenalова система, що реалізує свої ефекти через глюкокортикоїдні, мінералокортикоїдні й андрогенні гормони [2, 3]. Надниркові залози як периферична ланка гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи є ендокринними ефекторами адаптивної і стресреалізуючої систем. Вони забезпечують розвиток як компенсаторно-приспосовувальних процесів, так і відповідь організму на різні екстремальні впливи.

Прості поліефіри (ППЕ) на основі пропіленгліколів (ПГ), гліцеролу і пропіленгліколів (ГлПГ), пентолу і пропіленгліколів (ПнПГ) характеризуються великими об'ємами виробництва та широким використанням у різних галузях народного господарства в якості цільових продуктів і основних компонентів для отримання ряду хімічних сполук, а також у практичній та експериментальній медицині як кріопротектори та пролонгатори лікарських препаратів [4].

Відповідно до результатів попередніх досліджень [5], тривалий вплив ППЕ на організм щурів супроводжується розвитком стану, при якому виявляється недостатність адаптаційних механізмів, у розгортанні

яких суттєву участь бере й ендокринна система, зокрема адаптивні гормони (кортикотропін, кортизол).

Метою дослідження було вивчення тривалого впливу простих поліефірів у дозах 1/10, 1/100 та 1/1000 ДЛ₅₀ на вміст кортикотропіну та кортизолу в сироватці крові щурів.

Матеріал і методи. Експеримент виконано на 270 статевозрілих 3-місячних щурах-самцях популяції Вістар масою 180–220 г, які знаходились у стандартних загальноприйнятих умовах віварію. У роботі використані хімічні зразки ППЕ з регламентованими фізико-хімічними властивостями. Щурам протягом 30 діб одноразово внутрішньощлунково натщесерце зондом вводили водні розчини: ППЕ на основі ПГ з молекулярною масою 192, 540, 1120, 2106 (ПГ-192, ПГ-540, ПГ-1120, ПГ-2106); ППЕ на основі Гл та ПГ з молекулярною масою 498, 1136 (ГлПГ-498, ГлПГ-1136); ППЕ на основі Пн та ПГ з молекулярною масою 700, 790 (ПнПГ-700, ПнПГ-790). Необхідну для введення кількість речовин розраховували, виходячи з даних про параметри їхньої токсичності. Використовували дози 1/10, 1/100 та 1/1000 ДЛ₅₀, які, відповідно, становили для ПГ-1120 — 0,48; 0,048 і 0,0048 г/кг маси щурів; для ПГ-2106 — 0,145; 0,0145 і 0,00145 г/кг маси щурів; для ПГ-192 — 0,304; 0,0304 і 0,00304 г/кг маси щурів; для ПГ-540 — 0,18; 0,018 і 0,0018 г/кг маси щурів; для ГлПГ-498 — 2,1; 0,21 і 0,021 г/кг маси щурів; для ГлПГ-1136 — 0,15; 0,015 і 0,0015 г/кг маси щурів; для ПнПГ-700 —

© О.А. Наконечна, 2010

1,5; 0,15 і 0,015 г/кг маси тварин; для ПнПГ-790 — 1,7; 0,17 і 0,017 г/кг маси тварин. Щурам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. В контрольній та експериментальних групах було по 10 тварин. При виконанні роботи дотримувалися основних вимог Ванкуверської конвенції (1979, 1994) про біомедичні експерименти.

Вміст кортикотропіну та кортизолу в сироватці крові щурів визначали радіоімунним методом за допомогою наборів реактивів — кортикотропін (фірма CIS Biointernational, Франція) і кортизол (Білорусь).

Аналіз отриманих результатів проводили з використанням загальноприйнятих методів статистичної обробки результатів медико-біологічних досліджень, параметричних методів перевірки гіпотез з використанням t-критерію Стьюдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу варіант [6].

Результати дослідження. ППЕ на основі ПГ, ГлПГ, ПнПГ у дозах 1/10, 1/100, 1/1000 ДЛ₅₀ на 30-ту добу спостереження впливали на гіпофізарно-адренокортикальну систему, про що свідчить зміна вмісту в крові гормонів кортикотропіну та кортизолу (таблиця).

Вміст кортикотропіну і кортизолу у сироватці крові щурів за умов дії простих поліефірів, ($M \pm t$) нмоль/л

Речовина	Доза, ДЛ ₅₀	Кортикотропін	Кортизол
Контроль		674,60±28,43	240,56±27,83
<i>Прості поліефіри на основі пропіленгліколів</i>			
ПГ-192	1/10	1052,23±36,45*	473,82±49,65*
	1/100	883,17±44,73*	385,12±23,24*
	1/1000	710,36±57,82	270,35±34,89
ПГ-540	1/10	1034,43±89,94*	494,83±50,64*
	1/100	887,26±47,10*	363,84±29,20*
	1/1000	662,33±65,40	261,29±28,37
ПГ-1120	1/10	1037,15±79,83*	484,86±46,44*
	1/100	881,12±77,40*	369,24±37,36*
	1/1000	657,36±56,36	267,16±21,36
ПГ-2106	1/10	1094,20±105,84*	493,34±38,76*
	1/100	889,36±67,40*	371,44±34,96*
	1/1000	655,23±53,73	266,84±28,75
<i>Прості поліефіри на основі гліцеролу та пропіленгліколів</i>			
ГлПГ-498	1/10	960,31±47,32*	347,85±35,37*
	1/100	756,70±34,92*	303,43±25,13*
	1/1000	595,30±67,35	258,39±26,30
ГлПГ-1136	1/10	1011,44±108,43*	378,10±28,83*
	1/100	893,51±67,46*	314,00±25,32*
	1/1000	651,26±54,53	261,20±20,82
<i>Прості поліефіри на основі пентолу та пропіленгліколів</i>			
ПнПГ-700	1/10	803,48±57,14*	352,13±27,04*
	1/100	758,17±34,75*	316,83±21,14*
	1/1000	656,46±75,96	248,34±32,56
ПнПГ-790	1/10	859,75±70,84*	331,19±24,86*
	1/100	776,34±53,50*	302,54±18,16*
	1/1000	658,75±76,32	259,30±29,86

* $p < 0,05$ відносно контролю.

Досліджувані сполуки першої групи (ПГ-192, ПГ-540, ПГ-1120 і ПГ-2106) у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ₅₀ (у середньому на 56 і 31 % відповідно) суттєво збільшували вміст кортикотропіну в крові порівняно з контролем. Крім того, на цьому тлі спостерігалася підвищення вмісту кортизолу у сироватці крові щурів майже у 2 рази при дії 1/10 ДЛ₅₀ і на 55 % при дії 1/100 ДЛ₅₀.

Серед речовин другої групи найбільший статистично достовірний вплив на вміст кортикотропіну справляли ГлПГ-1136 — підвищення на 50 % у дозі 1/10 ДЛ₅₀ та на 32 % — у дозі 1/100 ДЛ₅₀; ГлПГ-498 — підвищення відповідно на 42 і 12 % порівняно з контролем. У цілому ця група ксенобіотиків збільшувала рівень гормону кори надниркових залоз кортизолу на 55 %. Така ж дія, але менш виражена, була характерна й для третьої досліджуваної групи речовин. ППЕ у дозі 1/1000 ДЛ₅₀ не змінювали показники.

Отримані результати свідчать про посилення індукції синтезу кортикостероїдів у надниркових залоз під впливом адренотропного кортикотропіну, який вивільнюється при стресових ситуаціях у гіпофізі завдяки дії гіпоталамічного гормону кортиколіберин. Посилений синтез і секреція глюкокортикоїдів під впливом адренотропного кортикотропіну стимулює, у свою чергу, підвищення рівня глюкози, необхідної для енергетичних потреб і функціонування пентозофосфатного шляху окиснення, який забезпечує клітинний апарат НАДФ·Н₂ і рибозо-5-фосфатом для відновлювальних синтезів за умов токсичної дії ППЕ.

Відомо, що ранні порушення системної регуляції відбуваються на рівні гіпоталамуса і гіпофіза, який є місцем комунікації вегетативної та ендокринної інформації. Гіпоталамо-гіпофізарний рівень та рівень ЦНС створюють єдиний контур центральної нейроендокринної регуляції, що забезпечує узгоджене функціонування всіх органів і систем, у тому числі й імунної системи. Підвищення концентрації адаптивних гормонів свідчить про напругу системи адаптації організму і реципрокних взаємозв'язків з імунною системою. Тому адренотропні та кортикостероїди є ендogenousними модуляторами імунологічної реактивності.

Основною функцією підвищення кортизолу в крові є адаптивна відповідь організму

на гострий або хронічний стрес. Однак тривала гіперсекреція кортизолу зсуває метаболізм у бік катаболічних процесів, про що свідчить низький рівень анаболічних гормонів. Виявлене нами зниження секреції мелатоніну, можливо, може безпосередньо свідчити про пригнічення цим гормоном синтезу одного з головних анаболічних гормонів — соматотропіну. Низький рівень анаболічних гормонів може характеризувати стадію виснаження генералізованого адаптаційного синдрому.

Визначення високих рівнів кортикотропіну на 30-ту добу надходження ППЕ свідчить про розвиток стресової патології у тварин експериментальних груп, на що вказує також дискоординація метаболічних процесів, зокрема: вуглеводного обміну, енергозабезпечення клітин. При стресі, у тому числі й оксидативному, підвищується активність кортикостероїдів за рахунок зменшення їхнього зв'язування білками та пригнічення метаболізму [7]. Однак їхній вплив на тканини при стресі не можна розглядати без ефектів інших гормонів, які беруть участь у регуляції неспецифічних адаптаційних реакцій організму.

Далі у роботі було б необхідним розглянути питання щодо вивчення дії ППЕ на стан здоров'я робітників, праця яких пов'язана з цією групою ксенобіотиків.

Висновки

1. В організмі експериментальних тварин за умов тривалої дії простих поліефірів у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ спостерігаються порушення з боку ендокринної системи, а саме гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозного ланцюга. Напруга функціональних резервів цієї системи може призвести до виснаження її секреторної здатності, а розбіжності її центральних та периферійних елементів і зворотних зв'язків — до гормональної дисрегуляції обмінних процесів, неадекватності метаболізму, перевищення катаболічних процесів над анаболічними, що формують дистрофічні й деструктивні порушення в різних органах і тканинах.

2. Підвищення концентрації адаптивних гормонів є фактором, який свідчить про напругу системи адаптації організму експериментальних тварин та реципрокних взаємозв'язків з імунною й нервовою системами.

Список літератури

1. Нейроендокринная регуляция иммунитета / П. Н. Учакин, О. Н. Учакина, Б. В. Тобин [и др.] // Вестник Российской АМН. — 2007. — № 9. — С. 26–31.

2. Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф. З. Меерсон. — М. : Медицина, 1993. — 256 с.
3. Кундиев Ю. И. Адаптационные и компенсаторные реакции при воздействии на организм экзогенных химических соединений / Ю. И. Кундиев, В. А. Тычинин, И. М. Трахтенберг // *Curierul Medical*. — 1996. — № 5. — Р. 41–48.
4. Torchilin V. P. Poly(ethyleneglycol) on the liposome surface: on the mechanism of polymer-coated liposome longevity / V. P. Torchilin, V. G. Omelyanenko, M. I. Papisov // *Biochem. Biophys. Acta*. — 1994. — V. 1195, № 1. — Р. 11–20.
5. Наконечная О. А. Влияние техногенных химических факторов на гормональный профиль и активность NO-зависимых процессов в организме теплокровных животных / О. А. Наконечная, С. А. Стеценко, В. И. Жуков // *Проблемы эндокринной патологии*. — 2008. — № 1. — С. 76–81.
6. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. — М. : Высшая школа, 1990. — 154 с.
7. Барабой В. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой. — К. : Наукова думка, 1997. — 420 с.

О.А. Наконечная, Е.В. Яковлева

ВЛИЯНИЕ ПРОСТЫХ ПОЛИЭФИРОВ НА ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНУЮ СИСТЕМУ КРЫС

Изучено влияние простых полиэфиров на состояние эндокринной системы в организме экспериментальных животных. Ксенобиотики влияли на гипофизарно-адrenокортикальную систему, о чем свидетельствовало изменение содержания в крови гормонов кортикотропина и кортизола. Повышение концентрации адаптивных гормонов является фактором, который свидетельствует о напряжении системы адаптации организма крыс и реципрокных взаимосвязей с иммунной и нервной системами.

Ключевые слова: простые полиэфиры, кортикотропин, кортизол.

О.А. Nakonechnaya, O.V. Yakovleva

INFLUENCE OF SIMPLE POLYETHERS ON HYPOPHYSIAL-ADRENOCORTICAL SYSTEM OF RATS

The influence of simple polyethers on endocrine system state in the organism of experimental animals was studied. The xenobiotics influenced on hypophysal-adrenocortical system that was verified by alterations in blood levels of corticotropin and hydrocortisone. The increase of adaptive hormones level is a factor which signifies the strain of rats' organism adaptation system and opposite interconnections with immune and nervous systems.

Key words: simple polyethers, corticotropin, hydrocortisone.

Поступила 04.03.10

УДК 615.356:577.164.2:577.152.1:546.172.6:616-092.9

Л.Д. Попова, І.М. Васильєва

ВПЛИВ АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ НА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ І NO-СИНТАЗИ КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК

Досліджено вплив перорально та внутрішньом'язово введеної аскорбінової кислоти в дозі 4 мг/кг маси тіла на активність NO-синтази, каталази і пероксидази крові морських свинок. Виявлено зростання індукцйбельної NO-синтазної, каталазної і пероксидазної активності незалежно від способу введення, а також підвищення активності ендотеліальної NO-синтази при пероральному введенні. Аналіз отриманих результатів свідчить про більш виражений прооксидантний ефект аскорбінової кислоти при внутрішньом'язовому введенні.

Ключові слова: морські свинки, NO-синтаза, каталаза, пероксидаза.

Відомо, що вітамін С є ефективним біологічним антиоксидантом. Однак аскорбат легко віддає електрон на іони металів з перемінною валентністю, такі як Cu^{2+} і Fe^{3+} , відновлюючи їх відповідно до Cu^+ і Fe^{2+} . Фактично, відновлення Cu і Fe в активному центрі деяких ферментів обумовлює біологічну функцію вітаміну С як косубстрату біосинтезу колагену, карнітину, катехоламінів і багатьох інших речовин [1]. Проте відновлені іони металів з перемінною валентністю на противагу аскорбату легко реагують з O_2 , відновлюючи його до супероксидного радикала, який, у свою чергу, перетворюється до H_2O_2 та O_2 [1]. Крім того, аскорбінова кислота відіграє важливу роль у продукуванні активних форм кисню лейкоцитами, зокрема нейтрофілами. До речі, при вживанні 100 мг аскорбінової кислоти на добу досягається насичення нею нейтрофілів, моноцитів та лімфоцитів. Концентрація вітаміну С у цих клітинах у 14 разів вища, ніж у плазмі крові [2].

Таким чином, аскорбінова кислота може виявляти як антиоксидантні, так і прооксидантні ефекти. Терапевтичну дію аскорбату, зокрема на розвиток пухлин, деякі автори пов'язують з антиоксидантними, а інші — з прооксидантними ефектами вітаміну [3]. Згідно з даними [4], аскорбат діє як прооксидантний терапевтичний агент при інфекціях та захворюваннях на рак.

Питання стосовно прооксидантного чи антиоксидантного ефектів аскорбінової

кислоти в залежності від дози та способу введення вивчено недостатньо. Крім того, експериментальні дослідження проводились на щурах та мишах, в організмі яких відбувається синтез аскорбінової кислоти, тому екстраполяція цих даних на людину є не зовсім коректною.

У зв'язку з цим метою нашої роботи було вивчення впливу перорального і внутрішньом'язового введення аскорбінової кислоти на активність каталази, пероксидази та NO-синтази в крові морських свинок.

Матеріал і методи. В експерименті було використано 19 трьохмісячних морських свинок (самців). Використання нами морських свинок у якості об'єкта дослідження зумовлено тим, що їх організм подібно до організму людини не здатний синтезувати аскорбінову кислоту. Тваринам дослідних груп вводили аскорбінову кислоту в дозі 4 мг/кг маси тіла (що відповідає 280 мг на добу для людини з масою 70 кг) протягом 4 діб. Одна група отримувала аскорбінову кислоту перорально, інша — внутрішньом'язово. В якості контролю використовували інтактних тварин.

Активність каталази визначали спектрофотометричним методом [5] за швидкістю розщеплення пероксиду водню в інкубаційному середовищі. Кількість пероксиду водню визначали за допомогою кольорової реакції з молібдатом амонію.

Пероксидазну активність крові визначали за швидкістю реакції окиснення п-феніл-

діаміну пероксидом водню [6]. Кількість окисленого субстрату (забарвлена форма, $\lambda_{\text{max}}=395$ нм) розраховували з використанням стандартного ферменту (пероксидази хрому).

Активність NO-синтази визначали методом [7], заснованим на фотометричному визначенні приросту вмісту продукту ферментативної реакції NO-синтази — нітриту. Для визначення активності конститутивної (Ca^{2+} -залежної) та індукційної (Ca^{2+} -незалежної) ізоформ NO-синтази ферментативну реакцію проводили з додаванням екзогенного Ca^{2+} або ЕДТА для зв'язування ендогенного Ca^{2+} .

Статистичний аналіз отриманих результатів було проведено за допомогою пакета прикладних програм Statistica, MS Excel з використанням U-критерію Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення. Як пероральне, так і внутрішньом'язове введення аскорбінової кислоти призводить до зростання активності каталази та пероксидази (таблиця).

Отримані результати свідчать про підвищення продукування пероксиду водню після

введення аскорбінової кислоти, що призводить до активації ферментів антиоксидантної системи. Зростання активності каталази було більш суттєвим після внутрішньом'язового введення, а пероксидазної активності — після перорального введення. Зважаючи на те, що каталаза є біфункціональним ферментом, котрий виявляє як каталазну, так і пероксидазну активність у залежності від концентрації пероксиду водню [8], можна припустити, що прооксидантні ефекти аскорбінової кислоти більш виражені при внутрішньом'язовому введенні. Це підтверджується результатами, отриманими при дослідженні активності NO-синтази.

Було виявлено зростання активності індукційної NO-синтази під впливом аскорбінової кислоти, більш вагоме за умов внутрішньом'язового введення (таблиця). Підвищення конститутивної (ендотеліальної) NO-синтази спостерігають лише після перорального введення аскорбінової кислоти (таблиця).

Саме індукційної NO-синтази, експресія якої відбувається переважно в макрофагах

Вплив аскорбінової кислоти на активність ферментів антиоксидантної системи і NO-синтази крові морських свинок

Показник	Контроль (n=5)	Введення аскорбінової кислоти	
		пероральне (n=7)	внутрішньом'язове (n=7)
Активність каталази, мкат/г Hb			
Me	1,05	1,34*	2,12* [#]
Q25	0,95	1,22	1,78
Q75	1,11	1,53	2,45
Активність пероксидази, мкат/г Hb			
Me	20,45	30,22*	25,03* [#]
Q25	19,38	27,12	23,25
Q75	20,82	32,14	27,16
Активність NO-синтази, пмоль/хв/мг білка			
індукційної			
Me	0,46	0,59*	0,67* [#]
Q25	0,44	0,58	0,66
Q75	0,51	0,61	0,71
ендотеліальної			
Me	0,96	1,13*	0,92* [#]
Q25	0,91	1,10	0,85
Q75	1,00	1,20	1,01

Примітка. Різниця достовірна порівняно: * з контролем, [#] з показником при пероральному введенні аскорбінової кислоти.

і нейтрофілах, належить вагома роль у продукуванні активних форм кисню.

Висновки

1. Досліджувані дози аскорбінової кислоти незалежно від способу введення викликають активацію індукцибельної NO-синтази і, як наслідок, підвищення утворення активних форм кисню.

2. Досліджувані дози аскорбінової кислоти призводять до зростання каталазної і пероксидазної активностей як компенса-

торного механізму, спрямованого на елімінацію активних форм кисню, зокрема пероксиду водню.

3. Прооксидантні ефекти аскорбінової кислоти більш виражені при внутрішньом'язовому введенні.

У подальшому планується дослідження прооксидантного та антиоксидантного ефектів при пероральному та внутрішньом'язовому введенні аскорбінової кислоти в дозах 1 і 200 мг на 1 кг маси тіла.

Список літератури

1. Frei B. Vitamin C and cancer revisited / B. Frei, S. Lawson // Proc. Natl. Sci. USA. — 2008. — V. 105, № 32. — P. 11037–11038.
2. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: Evidence for recommended dietary allowance / M. Levine, C. Conry-Cantilena, Y. Wang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — V. 93. — P. 3704–3709.
3. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells. Action as a pro-oxidant to deliver peroxide to tissues / Q. Chen, M. G. Espey, M. C. Krishna [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — V. 102, № 38. — P. 13604–13609.
4. Ascorbate in pharmacologic concentrations generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vitro / Q. Chen, M. G. Espey, A. Sun [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2007. — V. 104, № 21. — P. 8749–8754.
5. Дубинина Е. Е. Методы определения активности каталазы / Е. Е. Дубинина, Л. Ф. Ефимова, Л. Н. Сафронова // Лаб. дело. — 1988. — № 8. — С. 16–19.
6. Лошинский А. В. Определение активности ферментов фибринолитической системы с использованием фибриногена, конъюгированного с пероксидазой / А. В. Лошинский, Г. А. Афанасенко, Е. В. Гудкова // Лаб. дело. — 1991. — № 11. — С. 27–31.
7. Методи визначення порушень системи L-аргінін-оксид нітрогену у терапії хронічних хвороб нирок : метод. вказівки МОЗ України / [І. І. Топчий, І. К. Кондаков, О. М. Кирієнко та ін.]. — К., 2008. — 23 с.
8. Голиков С. Н. Общие механизмы токсического действия / Голиков С. Н., Саноцкий И. В., Гиунов Л. А. — Л. : Медицина, 1986. — 276 с.

Л.Д. Попова, И.М. Васильева

ВЛИЯНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И NO-СИНТАЗЫ КРОВИ МОРСКИХ СВИНОК

Исследовано влияние перорально и внутримышечно введенной аскорбиновой кислоты в дозе 4 мг/кг массы тела на активность NO-синтазы, каталазы и пероксидазы крови морских свинок. Обнаружено возрастание индуцибельной NO-синтазной, каталазной, пероксидазной активности, а также повышение активности эндотелиальной NO-синтазы при пероральном введении. Анализ полученных результатов свидетельствует о более выраженном прооксидантном эффекте аскорбиновой кислоты при внутримышечном введении.

Ключевые слова: морские свинки, NO-синтаза, каталаза, пероксидаза.

L.D. Popova, I.M. Vasil'eva

ASCORBIC ACID INFLUENCE ON ANTIOXIDANT ENZYMES AND NO-SYNTHASE ACTIVITIES IN GUINEA PIGS BLOOD

The influence of per os and intramuscular administrations of ascorbic acid in dose 4 mg/kg of body weights on NO-synthase, catalase and peroxidase activities of guinea pig blood was investigated. The increase of inducible NO-synthase, catalase and peroxidase activities was found independently on the type of administration and enhancing of the endothelial NO-synthase activity in per os administration. Ascorbic acid prooxidant effect was more expressed in intramuscular administration.

Key words: guinea pigs, NO-synthase, catalase, peroxidase.

Поступила 07.04.10

УДК 616.428-002.2-0.91.8-092

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

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ РЕГИОНАРНЫХ И ОТДАЛЕННЫХ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ ПЕРВИЧНО ХРОНИЧЕСКОМ НЕИММУННОМ ВОСПАЛЕНИИ

Харьковский национальный медицинский университет

Изучено морфофункциональное состояние регионарных и отдаленных лимфатических узлов при первично хроническом неиммунном воспалении. Показано, что при данном виде воспаления клеточность регионарных лимфоузлов снижена более значительно, чем при вторично хроническом, что свидетельствует о более массивной миграции лимфоцитов в кровь. По данным относительных объемов основных клонов иммунных клеток установлено, что в регионарных и отдаленных лимфоузлах при первично хроническом неиммунном воспалении меньше, чем при вторично хроническом, выражены гуморальные иммунные реакции и больше — клеточные, в клеточных иммунных реакциях более выражена хелперная активность и меньше — супрессорная.

Ключевые слова: воспаление, иммунная система, лимфоузлы.

Доказана выраженная реакция на воспаление со стороны как регионарных лимфоузлов, так и отдаленных. Ранее нами было описано морфофункциональное состояние регионарных и отдаленных лимфоузлов в динамике острого инфекционного и вторично хронического воспаления [1, 2]. Показано, что при вторично хроническом воспалении клеточность регионарных лимфоузлов уменьшается, а не увеличивается, как при остром воспалении, а в отдаленных лимфоузлах — наоборот. В регионарных и отдаленных лимфоузлах при вторично хроническом воспалении меньше, чем при остром, выражены гуморальные иммунные реакции и больше — клеточные. В клеточных иммунных реакциях менее выражена хелперная и больше — супрессорная активность.

В то же время представляет интерес изучение особенностей морфофункционального состояния лимфоузлов при первично хроническом неиммунном воспалении, которое является аналогом уже сформировавшегося вторично хронического процесса [3, 4].

Цель исследования — установить особенности и закономерности морфофункциональных изменений в регионарных и отдаленных лимфоузлах при первично хроническом неиммунном воспалении.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 68 крысах-самцах линии Вистар

массой 180–200 г, которых содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Моделью воспаления служил первично хронический неиммунный процесс, воспроизведенный подкожным введением сефадекса А-25 в дозе 1 мг в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [5]. В динамике воспаления начиная с 6-го часа и до 28-х суток исследовали регионарные и отдаленные лимфатические узлы на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм. Общеморфологические и морфометрические исследования проводили с помощью обзорной окраски гематоксилин-эозином и по ван Гизон [6]. Для характеристики компонентов исследуемых лимфатических узлов на препаратах определяли относительный объем коркового вещества, паракортикальной зоны и мозгового вещества, а также вычисляли плотность клеточных элементов в условной единице площади диффузного коркового плато, паракортикальной зоны и мозгового вещества. Микропрепараты изучали на микроскопе Olympus BX-41 (Япония) с последующим микроскопическим фотографированием.

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм непрямым и прямым методами Кунса по методике Brosnan [7]. Иммунные клетки дифференцировали с помощью мо-

© Н.А. Клименко, И.В. Сорокина, М.А. Кучерявченко, Н.И. Горголь, 2010

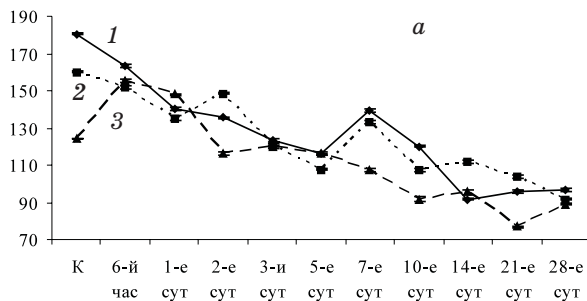
ноклональных антител фирмы Serotec (Великобритания) к различным клонам клеток: CD3 (общая популяция Т-лимфоцитов), CD45RA (общая популяция В-лимфоцитов), CD8 (Т-супрессоры/цитостатические), CD4 (Т-хелперы), ED1 (макрофаги/моноциты), а также антисывороток к IgG и IgE. В качестве люминесцентной метки использовали F (ab)-2 — фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Препараты изучали и фотографировали в люминесцентном микроскопе Axioskor 40 (Германия). Относительные объемы основных клонов иммунных клеток также определяли с помощью люминесцентного микроскопа Axioskor 40 (Германия) и программного обеспечения Biostat EXE.

Статистическую обработку результатов проводили по непарному критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При первично хроническом неиммунном воспалении изменения в регионарных лимфоузлах характеризуются общей тенденцией во всех его слоях, а именно: прогрессивным волнообразным снижением плотности клеток. При этом в мозговом слое сначала (до 1-х суток) наблюдается гиперплазия. В коре на 7-е сутки наряду с усиленной миграцией клеток в кровь отмечены явления пролиферации с образованием крупных первичных фолликулов. В паракортикальном слое усиление пролиферации отмечено на 2-е и 7-е сутки с увеличением плотности клеточных элементов. В мозговом слое со 2-х суток и до конца эксперимента наблюдается стойкое снижение плотности клеточных элементов (рис. 1).

Таким образом, в регионарном лимфоузле при первично хроническом неиммунном воспалении миграция лимфоцитов в кровь преобладает над их пролиферацией,

экз./п. зр.



за исключением того, что в мозговом слое до 1-х суток происходит обратное, а в коре (на 7-е сутки) и в паракортикальной зоне (на 2-е и 7-е сутки) отмечается временное усиление пролиферации с неполным восстановлением клеточности (рис. 1, а).

Фазность изменений клеточности в лимфоузлах, по-видимому, обусловлена фазностью клеточных реакций очага, характерной для хронического воспаления.

Описанное подтверждается изменениями со стороны клонального состава лимфатических узлов.

При иммуногистохимическом исследовании отмечается стабильность в содержании CD3⁺-клеток. Нарастает популяция CD4⁺-лимфоцитов с пиком на 7-е сутки при незначительных колебаниях CD8⁺-клеток, что указывает на усиление хелперной активности. Также на 7-е сутки увеличивается количество В-лимфоцитов, макрофагов, усиливается продукция IgE и IgG (рис. 2). Эти изменения свидетельствуют об активации гуморального звена иммунитета.

В отдаленных лимфоузлах при первично хроническом неиммунном воспалении плотность клеточных элементов в коре и паракортикальной зоне характеризуется прогрессивным снижением. При этом изменения клеточности в этих слоях являются синхронными. В мозговом слое наблюдается кратковременное увеличение плотности клеточных элементов на 1-е–3-и сутки, а затем прогрессивное снижение по направлению к контролю (рис. 1, б). В то же время в коре в период с 7-х до 28-х суток отмечены образование крупных фолликулов с реактивными центрами и макрофагальная реакция в короне фолликулов.

Таким образом, в отдаленных лимфоузлах при первично хроническом неиммунном воспалении в основном миграция лим-

экз./п. зр.

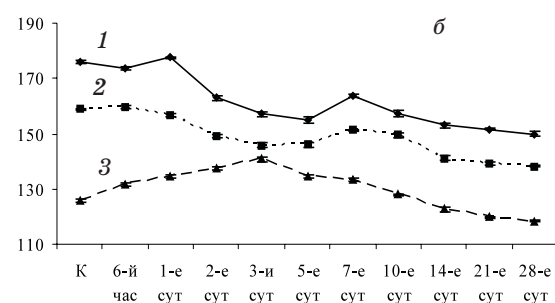


Рис. 1. Плотность клеточных элементов в различных слоях регионарных (а) и отдаленных (б) лимфатических узлов при первично хроническом неиммунном воспалении у крыс:

1 — в коре; 2 — в паракортикальном слое; 3 — в мозговом веществе

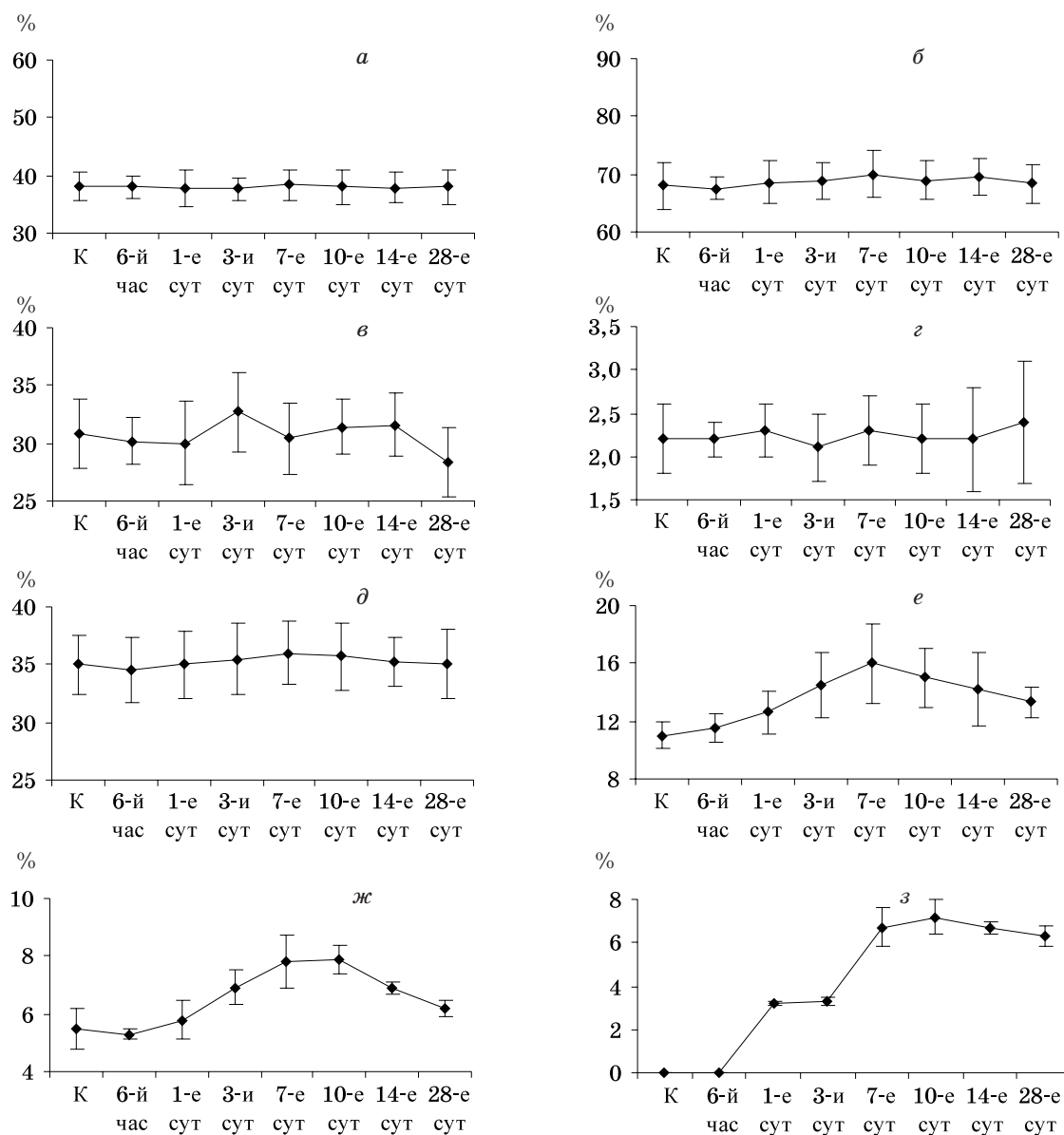


Рис. 2. Относительный объем основных клонов иммунных клеток в регионарных лимфоузлах крыс в динамике первично хронического неиммунного воспаления:

a — CD3; *б* — CD4; *в* — CD8; *г* — CD4/CD8; *д* — CD45RA; *е* — ED1; *ж* — IgG; *з* — IgE

фоцитов преобладает над их пролиферацией, за исключением того, что в коре и паракортикальной зоне на 7-е сутки пролиферация усиливается, так что клеточность неполностью восстанавливается. В мозговом слое пролиферация преобладает над миграцией до 3-х суток, а затем наоборот, и клеточность постепенно уменьшается, становясь даже немного ниже контроля на 21-е и 28-е сутки (рис. 1, б).

Отмечается фазность в изменениях клеточности и в отдаленных лимфоузлах.

Иммуногистохимические изменения по основным клонам иммунных клеток соот-

ветствуют таковым в регионарных лимфоузлах. При этом реакция на антигенное воздействие менее выражена и развивается в более поздние сроки. Максимум всех исследуемых показателей наблюдается не на 7-е сутки, как в регионарных лимфоузлах, а на 10-е (рис. 3). Эта закономерность аналогична таковой при остром и вторично хроническом воспалении.

Менее выражена макрофагальная реакция. Плазматизация выражена слабее и немного отсрочена во времени.

При сравнении полученных результатов с таковыми при вторично хроническом вос-

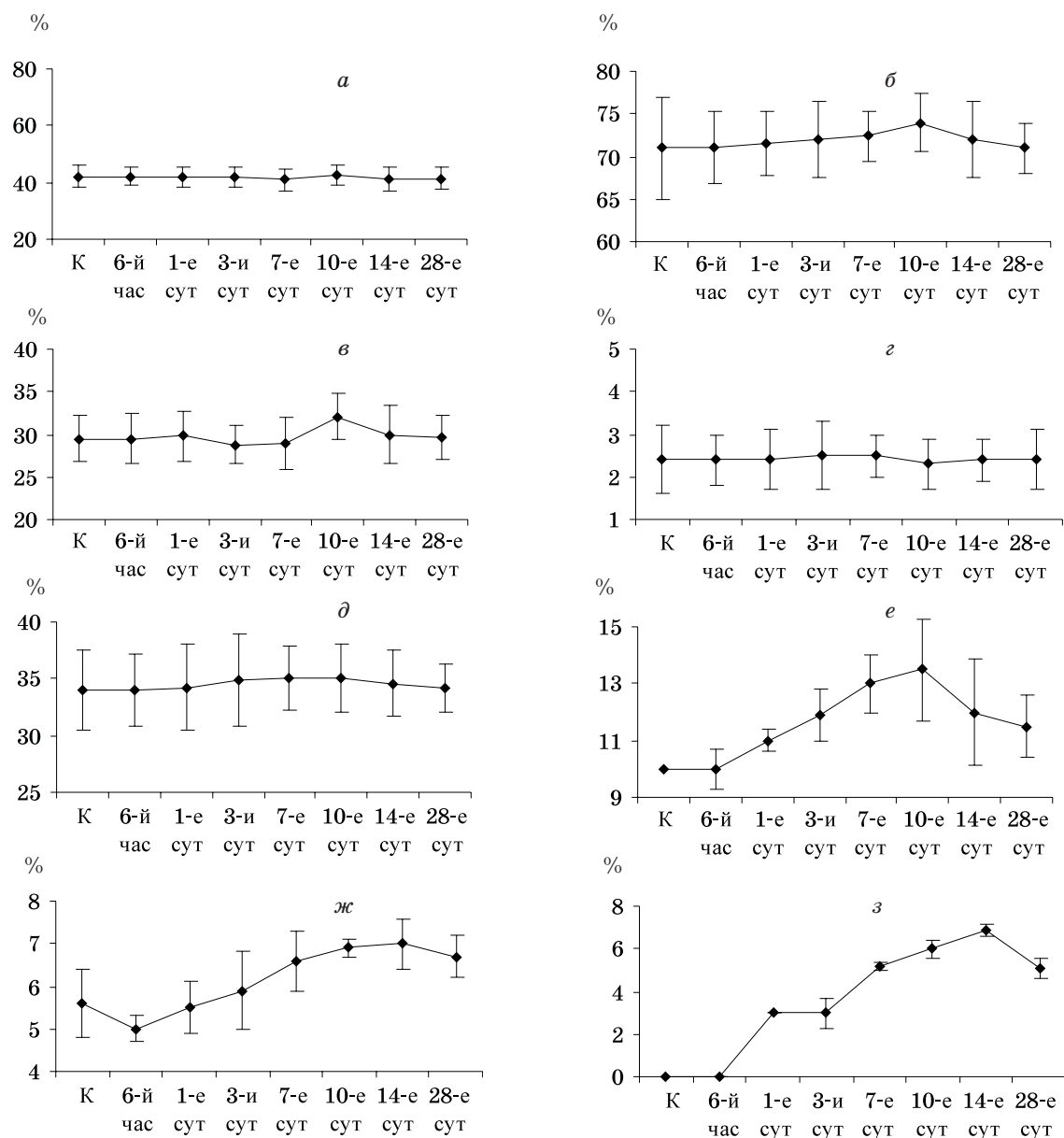


Рис. 3. Относительный объем основных клонов иммунных клеток в отдаленных лимфоузлах крыс в динамике первично хронического неиммунного воспаления:

а — CD3; б — CD4; в — CD8; г — CD4/CD8; д — CD45RA; е — ED1; ж — IgG; з — IgE

палении [2] обнаруживается, что плотность клеточных элементов в регионарных лимфоузлах при первично хроническом воспалении снижена более значительно, т. е. происходит более выраженный выход клеток в кровь, что объясняется большей миграцией лимфоцитов в очаг [3, 4].

В отдаленных лимфоузлах при первично хроническом воспалении клеточность незначительно снижена, в то время как при вторично хроническом — в основном повышена, что, по-видимому, свидетельствует о несколько большей миграции клеток из отдаленных

лимфоузлов в связи с более выраженным вовлечением лимфоцитов в первом случае.

При первично хроническом воспалении экспрессия CD3⁺- и CD45RA⁺-клеток изменяется незначительно, тогда как при вторично хроническом — количество CD3⁺-клеток снижается, а количество CD45RA⁺-клеток увеличивается. Данный факт свидетельствует о меньшем вовлечении гуморального звена иммунитета в первом случае, чем во втором, и о большем вовлечении — клеточного.

Количество CD4⁺-клеток при первично хроническом воспалении возрастает, CD8⁺-

лимфоцитов — незначительно колеблется. В то же время при вторично хроническом воспалении содержание $CD4^+$ -лимфоцитов снижается, а $CD8^+$ -клеток — увеличивается, что указывает на большую хелперную и меньшую супрессорную активность в первом случае, чем во втором.

Макрофагальная реакция при первично хроническом воспалении выражена сильнее, чем при вторично хроническом.

Уменьшенное вовлечение гуморального иммунитета при первично хроническом воспалении проявляется и в меньшем количестве клеток-продуцентов IgG и IgE по сравнению с их количеством при вторично хроническом воспалении.

Выводы

1. При первично хроническом неиммунном воспалении клеточность регионарных лимфоузлов снижена более значительно, чем при вторично хроническом воспалении, что свидетельствует о более массивной миграции лимфоцитов в кровь.

2. По данным относительных объемов основных клонов иммунных клеток отмечается, что в регионарных и отдаленных лимфоузлах при первично хроническом неиммунном воспалении меньше, чем при вторично хроническом, выражены гуморальные иммунные реакции и больше — клеточные, в клеточных иммунных реакциях более выражена хелперная активность и меньше — супрессорная.

3. В регионарных и отдаленных лимфоузлах при первично хроническом воспалении, как и при остром и вторично хроническом, наблюдаются односторонние иммунные реакции с некоторой задержкой и меньшей степенью выраженности в отдаленных лимфоузлах, чем в регионарных.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении состоят в установлении особенностей морфофункционального состояния регионарных и отдаленных лимфоузлов при первично хроническом иммунном воспалении.

Список литературы

1. Морфофункциональное состояние регионарных и отдаленных лимфоузлов при остром инфекционном воспалении / Н. А. Клименко, И. В. Сорокина, М. А. Кучерявченко, Н. И. Горголь // Медицина сьогодні і завтра. — 2010. — № 1. — С. 4–9.
2. Морфофункциональное состояние регионарных и отдаленных лимфоузлов при вторично хроническом воспалении / Н. А. Клименко, И. В. Сорокина, М. А. Кучерявченко, Н. И. Горголь // Эксперим. і клін. медицина. — 2010. — № 3 (48). — С. 4–9.
3. Клименко Н. А. Клеточный состав и экспрессия адгезивных молекул очага хронического гранулематозного воспаления у крыс в динамике / Н. А. Клименко, А. Н. Шевченко // Проблеми екології та медичної генетики і клінічної імунології. — 2004. — № 9 (62). — С. 27–32.
4. Имуногистохимические особенности очага хронического гранулематозного воспаления / Н. А. Клименко, С. В. Татарко, А. Н. Шевченко, Г. И. Губина-Вакулик // Эксперим. і клін. медицина. — 2007. — № 4. — С. 28–31.
5. Экспериментальная модель неинфекционного гранулематоза легких / О. В. Макарова, В. Л. Ковалева, А. С. Сладкопцев [и др.] // Пульмонология. — 1996. — № 1. — С. 76–79.
6. Меркулов Г. А. Курс патогистохимической техники / Г. А. Меркулов. — Л.: Медгиз, 1961. — 340 с.
7. Brosman M. Immunofluorescence vysetrovanie formalinovego material / M. Brosman // Cs. Patol. — 1979. — V. 15, № 4. — P. 215–220.

М.О. Клименко, І.В. Сорокіна, М.О. Кучерявченко, Н.І. Горголь

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН РЕГІОНАРНИХ ТА ВІДДАЛЕНИХ ЛІМФОВУЗЛІВ ПРИ ПЕРВИННО ХРОНІЧНОМУ НЕІМУННОМУ ЗАПАЛЕННІ

Вивчено морфофункціональний стан регіонарних і віддалених лімфатичних вузлів при первинно хронічному неімунному запаленні. Показано, що клітинність регіонарних лімфовузлів знижується більш значно, ніж при вторинно хронічному запаленні, що свідчить про більш масивну міграцію лімфоцитів у кров. За даними відносних об'ємів основних клонів імунних клітин встановлено, що у регіонарних і віддалених лімфовузлах при первинно хронічному неімунному запаленні менше, ніж при вторинно хронічному, виражені гуморальні імунні реакції й більше — клітинні, у клітинних імунних реакціях більш виражена хелперна активність і менше — супресорна.

Ключові слова: запалення, імунна система, лімфовузли.

N.A. Klimenko, I.V. Sorokina, M.A. Kucheryavchenko, N.I. Gorgol

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF REGIONAL AND PERIPHERAL LYMPHNODUSS AT PRIMARY CHRONIC NON-IMMUNE INFLAMMATION

The morphofunctional state of regional and peripheral lymphnoduss is studied on the model of primary chronic non-immune inflammation. It is shown, that in regional lymphnoduss cellularity is more lowered considerably, than at secondary chronic inflammation, that testifies to more massive migration lymphocytes in blood. According to relative volumes of the basic clones of immune cells it was determined, that in regional and peripheral lymphnoduss at primary chronic non-immune inflammation in comparison with secondary chronic one humoral immune reactions are less expressed and cellular ones are more expressed, in cellular immune reactions there is more expressed helper activity and less expressed supressor one.

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

Поступила 30.03.10

УДК 611.817.1–053–055:57.012.2

*А.Ю. Степаненко***ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ И ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ
МАКРОАНАТОМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОЗЖЕЧКА ЧЕЛОВЕКА***Харьковский национальный медицинский университет*

Проанализирована индивидуальная изменчивость линейных размеров мозжечка, его массы и объема, установлены средние и крайние значения изучаемых признаков и дана их статистическая оценка. Показан независимый характер изменчивости морфометрических показателей. Установлена функциональная взаимосвязь между массой и объемом мозжечка, а также между объемом и произведением трех линейных размеров, предложена формула расчета объема мозжечка. Проанализирована вариантная анатомия мозжечков, частота встречаемости разных сочетаний линейных размеров и объема, выделены 27 вариантов формы мозжечка. Показано, что чаще всего встречаются пропорциональные объекты; мозжечки, все три размера которых попадают в область средних значений, предложено считать анатомическим стандартом.

Ключевые слова: человек, мозжечок, вариантная анатомия, индивидуальная изменчивость.

В основе многих врожденных и приобретенных заболеваний мозжечка, манифестирующих в зрелом возрасте и сопровождающихся синдромами нарушения мозжечковых функций (наследственной мозжечковой атаксии Пьера Мари, цереброоливариной атрофии Холмса, мозжечковой атрофии Мари–Фуа–Алажуанина и других оливопонтocerebellарных дегенераций, синдромов Денди–Уокера, Арнольда–Киари IV, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, алкогольной мозжечковой дегенерации и др.), лежат гибель клеток и дегенерация волокон коры мозжечка, которые на органном уровне проявляются уменьшением его массы, объема и линейных размеров — изменениями, доступными для прижизненного выявления с помощью компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1–13]. Применение КТ и МРТ позволяет не только устанавливать наличие объемных процессов (опухоли, атрофии), но и определять линейные размеры и объем мозжечка [14–25].

В связи с этим актуальным направлением морфологических исследований мозжечка является изучение вопроса нормы его строения, отражающей закономерности индивидуальной изменчивости, вытекающие из популяционных, возрастных, половых, соматотипических и краниотипических особенностей [26–33].

Мозжечок среди всех структур ЦНС имеет наиболее сложную пространственную конфигурацию (*arbor vitae*) [34, 35]. Имеющиеся в справочниках и руководствах данные о его размерах, массе и объеме немногочисленны и, как правило, неполны и односторонни [36, 37]. В последние годы возрос интерес к исследованиям закономерностей индивидуальной изменчивости мозжечка в связи с применением цифровых технологий в морфометрии и программных методов статистической обработки данных [38, 39]. Однако проблему нельзя считать решенной.

Цель работы — установить особенности индивидуальной изменчивости и закономерности вариантной анатомии мозжечка человека.

Материал и методы. Исследование проведено на базе Харьковского областного бюро судебно-медицинской экспертизы на 150 объектах — мозжечках трупов людей обоего пола, умерших от причин, не связанных с патологией мозга, в возрасте 20–99 лет. В ходе судебно-медицинского вскрытия определяли антропометрические и краниометрические данные и проводили морфометрию мозжечка. Морфометрию мозжечка проводили после его выделения из черепной коробки, рассечения ножек мозжечка и отделения от ствола мозга.

©А.Ю. Степаненко, 2010

Измеряли массу (взвешиванием на электронных весах с точностью 0,1 г) и объем (путем определения количества вытесненной жидкости с точностью до 1 мл), а также линейные размеры: латеральный (поперечный), или ширину, ростокаудальный (продольный), или длину, и вентродорсальный (вертикальный), или высоту. Ширину определяли между наиболее удаленными точками полушарий мозжечка, лежащими на поверхности верхних полулунных долек; длину — от точек, наиболее выступающих кзади, принадлежащих нижним полулунным долькам, до точек, наиболее выступающих кпереди, принадлежащих квадратным долькам; высоту — от наиболее выступающих точек на передней поверхности (на миндалине) до наиболее удаленных точек на задней поверхности мозжечка.

Полученные выборки оценивали статистически с помощью пакета анализа программы MS Excel. Определяли выборочное среднее значение исследуемого показателя (M), его ошибку (m), давали статистическую оценку генеральной средней ($M \pm m$), оценивали распределение вариантов относительно средней величины (среднее квадратическое отклонение (S), коэффициент вариации (CV), максимальное и минимальное значения, интервал, определяли интервальный индекс ($ИИ$) как отношение половины величины интервала к величине выборочной средней. Проводили корреляционный анализ взаимосвязи изменения изучаемых величин.

Для анализа закономерностей парных сочетаний изучаемых признаков величину каждого из них оценивали в баллах: 2 бал-

ла, если значение данной варианты попадает в область средних значений ($X_n = M \pm S$); 1 балл, если значение данной варианты попадает в область малых значений ($M - 3S < X_n < M - S$), и 3 балла, если значение данной варианты попадает в область больших значений ($M + S > X > M + 3S$). Таким образом, величина каждой области значений равнялась двум значениям среднего квадратического отклонения.

Результаты и их обсуждение. Данные морфометрического исследования линейных размеров, массы и объема мозжечка и их статистического анализа приведены в табл. 1 и 2.

Как видно из данных табл. 1, 2, для всех морфометрических критериев мозжечка характерна выраженная индивидуальная изменчивость и в целом нормальный характер распределения признака.

Масса мозжечка при средней величине 139–142 г колеблется в широких пределах — от 100 до 190 г, разница между крайними значениями достигает трети значения средней величины, но рассеяние значений относительно средней величины среднее. В области средних значений массы находится 59 % вариантов, соответственно, 41 % вариант лежит в областях крайних значений, среди последних чаще встречаются мозжечки с меньшей массой, а у мозжечков с большей массой прослеживается большее отклонение величины от среднего значения.

Среднее значение объема (136–139 мл) по величине близко к среднему значению массы мозжечка, но разница между крайними значениями (от 90 до 185 мл) выраже-

Таблица 1. Статистическая оценка распределения значений морфометрических показателей мозжечка и соотношений между ними

Показатель	Статистический критерий						
	M	m	S	$CV, \%$	мин.	макс.	$ИИ$
Масса, г	140,84	1,46	17,82	12,66	100,00	190,00	32,0
Объем, мл	137,89	1,63	19,93	14,46	90,00	190,00	36,3
Ширина, см	11,27	0,06	0,68	6,01	9,50	13,40	17,3
Длина, см	6,25	0,04	0,47	7,54	5,10	7,80	21,6
Высота, см	3,57	0,03	0,37	10,32	2,50	4,50	28,0
Плотность, г/мл	1,02	0,003	0,04	3,45	0,94	1,17	11,0
Объемный коэффициент, ед.	0,55	0,005	0,10	10,60	0,40	0,71	27,7
Ширина/длина	1,81	0,01	0,12	6,65	1,50	2,19	19,0
Ширина/высота	3,19	0,03	0,38	11,82	2,37	4,22	29,1
Длина/высота	1,77	0,02	0,22	12,73	1,31	2,55	35,2

Таблица 2. Распределение вариант морфометрических показателей мозжечка по величине признака

Показатель	Область значений			% вариант, попадающих в данную область значений		
	малых, M-3S-M-S (1 балл)	средних, M±S (2 балла)	больших, M+S-M+3S (3 балла)	малых, M-3S-M-S (1 балл)	средних, M±S (2 балла)	больших, M+S-M+3S (3 балла)
Масса, г	100,0–123,0	123,1–158,7	158,8–190,0	20,1	59,1	20,8
Объем, мл	90,0–117,9	118,0–157,8	157,9–190,0	12,8	69,8	17,4
Ширина, см	9,5–10,6	10,7–11,9	12,0–13,4	18,1	69,1	12,8
Длина, см	5,1–5,8	5,9–6,7	6,8–7,8	21,5	63,1	15,4
Высота, см	2,5–3,2	3,3–3,9	4,0–4,5	20,1	62,4	17,4

на сильнее и превышает треть значения средней величины. Рассеяние вариант относительно средней величины среднее и немного больше, чем у массы. В области средних значений объема находится 70 % вариант, соответственно, 30 % вариант лежит в областях крайних значений, среди последних мозжечки с меньшим объемом встречаются в 1,5 чаще, чем с большим (соответственно 21 и 14 %), а у мозжечков с большим объемом наблюдается большее отклонение величины от среднего значения.

Отношение массы органа к его объему дает представление о плотности ткани, его образующей. Плотность ткани мозжечка близка к 1,0 г/мл (табл. 1) и рассеяние значений ее вариант слабое. Между массой и объемом имеется высокая, близкая к функциональной, корреляционная зависимость ($r=0,98$), однако полного совпадения распределения массы и объема нет, о чем свидетельствует также колебание крайних значений плотности от 0,94 до 1,17 г/мл. Неполное соответствие между величиной объема и массы можно объяснить внутренними особенностями мозжечка — многообразием формы его долей, долек и отдельных листков, следствием чего является неодинаковая величина субарахноидального пространства.

Среди линейных размеров мозжечка наибольшим является латеральный, или его ширина, а наименьшим — дорсовентральный, или высота. Как видно из данных табл. 1, ширина более чем в 3 раза больше высоты мозжечка. Ростокаудальный размер, длина, занимает промежуточное и практически равноудаленное положение: она в 1,8 раза меньше ширины и во столько же раз больше высоты. Ширина мозжечка является также наименее изменчивым, а

высота — наиболее изменчивым линейным размером мозжечка.

Линейные размеры мозжечка связаны корреляционной зависимостью между собой, а также с его объемом и массой, однако степень выраженности ее у разных пар признаков различная (табл. 3).

Таблица 3. Корреляционные связи между морфометрическими показателями мозжечка

Показатель	Объем	Ширина	Длина
Ширина	0,68	—	—
Длина	0,62	0,54	—
Высота	0,35	0,05	0,06

Положительная корреляционная связь средней силы имеется только между шириной и длиной мозжечка, в остальном изменчивость каждого линейного размера проявляется независимо от двух других. Независимый и неодинаковый характер изменчивости каждого из линейных размеров приводит к разнообразию парного их сочетания (табл. 4).

Видно, что в каждой из трех групп парного сочетания размеров примерно половина мозжечков имеет средние значения обоих размеров. Большую часть составляют пропорциональные объекты с равнозначным сочетанием признаков (1–1, 2–2, 3–3), а также мозжечки, у которых один из двух размеров имеет средние значения. Наконец, незначительна доля объектов с непропорциональным соотношением размеров (1–3, 3–1).

Анализ анатомического многообразия мозжечков приведен в табл. 5, в которой показана частота встречаемости всех 27 возможных типов мозжечков в зависимости от сочетания трех линейных размеров.

Таблиця 4. *Количество случаев встречаемости парных сочетаний линейных размеров мозжечка*

Показатель	Длина, баллы			Высота, баллы		
	1	2	3	1	2	3
Ширина, баллы						
1	11	15	1	5	19	3
2	21	71	12	23	60	21
3	0	9	10	2	15	2
Длина, баллы						
1	–	–	–	4	23	5
2	–	–	–	23	56	16
3	–	–	–	3	15	5

Согласно данным табл. 5, более четверти мозжечков имеют средние значения каждого из трех размеров. Такие мозжечки можно выделить в группу анатомического стандарта. Еще 67 (44,7 %) мозжечков имеют средние значения двух из трех линейных размеров. У 26 (7,3 %) мозжечков один линейный размер имеет среднее значение. Непропорциональные формы встречаются редко.

Таблиця 5. *Количество случаев встречаемости сочетаний трех линейных размеров мозжечка*

Ширина, баллы	Высота, баллы	Длина, баллы		
		1	2	3
1	1	1	3	–
	2	8	10	1
	3	1	2	–
2	1	2	18	3
	2	15	40	5
	3	4	13	4
3	1	–	2	–
	2	–	6	9
	3	–	1	1

Анализ данных показывает, что представление о размере органа дает и сумма баллов его линейных размеров: можно выделить крупные (8–9 баллов, средний объем 166 мл), средние (5–7 баллов, средний объем 137 мл), мелкие (3–4 балла, средний объем 113 мл) мозжечки. Таких мозжечков соответственно 15 (10 %), 120 (80 %) и 15 (10 %). Между суммой баллов линейных

размеров и объемом (и массой) имеется высокая корреляционная зависимость ($r=0,99$), хотя в отдельных наблюдениях мозжечки с малым или большим значением объема имели сумму баллов линейных размеров, соответствующую средним значениям и, наоборот, некоторые мозжечки со средним значением объема имели сумму баллов линейных размеров, соответствующую малым или большим мозжечкам (табл. 6).

Таблиця 6. *Количество случаев встречаемости сочетаний линейных размеров и объема мозжечка*

Показатель	Объем, баллы		
	1	2	3
Ширина, баллы			
1	11	15	1
2	8	85	11
3	–	5	14
Длина, баллы			
1	11	21	–
2	8	74	13
3	0	10	13
Высота, баллы			
1	9	20	1
2	9	67	18
3	1	18	7
Три линейных размера, сумма баллов			
3	2	–	–
4	8	5	–
5	8	36	–
6	1	45	6
7	–	15	9
8	–	4	10
9	–	–	1

Изменчивость каждого отдельного рассматриваемого линейного размера мало связана с изменчивостью массы и объема органа (табл. 3). Высокая корреляционная связь наблюдается только между шириной и объемом и длиной и объемом мозжечка. Это можно объяснить тем, что, как видно из данных табл. 6, средние значения ширины встречаются не только у мозжечков среднего размера, но и у двух третей мозжечков большого и трети мозжечков малого объема, а среди мозжечков среднего объема

встречаются мозжечки как с малой, так и с большой шириной. Более половины крупных и мелких размеров имеют средние значения длины, а у мозжечков среднего объема малые и большие значения длины встречаются в каждом четвертом случае.

Взаимосвязь между объемом и высотой выражена меньше. Средние значения высоты имеются почти у половины мозжечков малого и большинства объектов большого объема, а среди мозжечков среднего объема почти каждый третий имеет или малую, или большую высоту.

Высокая корреляционная связь имеется также между объемом и произведением трех размеров ($r=0,8$). Соотношение линейных размеров и объема может быть представлено в виде формулы $V=0,55 \times a \times b \times c$, где a , b и c — линейные размеры, а $0,55$ — коэффициент, полученный опытным путем.

Таким образом, комплексное морфометрическое исследование позволило охарактеризовать индивидуальную изменчивость линейных размеров мозжечка людей взрослого возраста, его массы и объема, установить средние и крайние значения изучаемых признаков и дать их статистическую оценку. Установлена функциональная зависимость между массой и объемом мозжечка, а также между объемом и произведением трех линейных размеров, предложена формула расчета объема мозжечка по трем линейным размерам. Показан не зависящий от других морфометрических показателей характер индивидуальной изменчи-

вости каждого линейного размера. Проанализирована вариантная анатомия мозжечков, частота встречаемости разных сочетаний линейных размеров и объема, выделены 27 вариантов формы мозжечка. Показано, что чаще всего встречаются пропорциональные объекты; мозжечки, все три размера которых попадают в область средних значений, предложено считать анатомическим стандартом.

Выводы

Для мозжечка человека характерна выраженная индивидуальная изменчивость макроанатомических показателей — массы, объема, линейных размеров.

Распределение значений изучаемых показателей носит характер нормального закона. Наиболее часто встречаются средние значения изучаемых величин, крайние и непропорциональные формы встречаются редко.

На основании изменчивости трех линейных размеров можно выделить 27 вариантов формы мозжечков. Объекты, имеющие средние значения всех трех линейных размеров, можно считать анатомическим стандартом. К таковым относится треть исследованных мозжечков.

Предложена формула расчета объема по величине линейных размеров $V=0,55 \times a \times b \times c$, где a , b и c — линейные размеры, а $0,55$ — коэффициент, полученный опытным путем.

Полученные данные служат основанием для повышения точности диагностики патологии мозжечка с помощью магнитно-резонансной томографии.

Список литературы

1. Мозжечок // Большая медицинская энциклопедия : в 31 т. / [гл. ред. Б. В. Петровский]. — [3-е изд.]. — М. : Советская энциклопедия, 1981. — Т. XV (Меланома–Мудров). — С. 350–368.
2. Нервові хвороби / [С. М. Вінчук, Є. Г. Дубенко, Є. Л. Мачерет та ін.]. — К. : Здоров'я, 2001. — С. 55–61.
3. Гусев Е. И. Неврология и нейрохирургия / Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Бурд Г. С. — М. : Медицина, 2000. — С. 115–125.
4. Шмидт Т. Е. Неврологические расстройства при алкоголизме и наркоманиях // Болезни нервной системы : руководство для врачей : в 2 т. / под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. — М. : Медицина, 2003. — Т. 2. — С. 369–370.
5. Калиниченко С. Г. Кора мозжечка / С. Г. Калиниченко, П. А. Мотавкин. — М. : Наука, 2005. — 320 с.
6. Триумфов А. В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы / А. В. Триумфов. — [9-е изд.]. — М. : ООО «МЕДпресс», 1998. — С. 177–185.
7. Variability of localization and intensity of damage of the white matter of the brain and cerebellum in genetically conditioned diseases / J. Kahuza, E. Marszal, E. Jamroz, J. Pietruszewski // Folia Neuropathol. — 1999. — V. 37 (4). — P. 217–219.
8. Purkinje cell loss in the cerebellar flocculus in patients with ataxia with ocular motor apraxia type 1/early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia / M. Sugawara, C. Wada, S. Okawa [et al.] // Eur. Neurol. — 2008. — V. 59 (1–2). — P. 18–23.
9. Purkinje cell loss and astrocytosis in the cerebellum in familial and sporadic Alzheimer's disease / Y. Fukutani, N. J. Cairns, M. N. Rossor, P. L. Lantos // Neurosci Lett. — 1996. — Aug. 16. — V. 214 (1). — P. 33–36.

10. Болезни нервной системы : в 2 т. / [под ред. П. В. Мельничука]. — М., 1982.
11. Гусев Е. И. Нервные болезни / Гусев Е. И., Гречко В. Е., Бурд Г. С. — М., 1988. — 638 с.
12. Шаде Дж. Основы неврологии / Дж. Шаде, Д. Форд ; пер. с англ. — М., 1976. — С. 80, 263.
13. Sjoberck M. Alzheimer's disease and the cerebellum: a morphologic study on neuronal and glial changes / M. Sjoberck, E. Englund // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2001. — V. 12. — P. 211–218.
14. Иргер И. М. Клиника и хирургическое лечение опухолей мозжечка / И. М. Иргер. — М., 1959. — 210 с.
15. Баев А. А. Магнитно-резонансная томография головного мозга / Баев А. А., Божко О. В., Чураянц В. В. — М. : Медицина, 2000. — 128 с.
16. Ахадов Т. А. Магнитно-резонансная томография головного мозга при опухолях / Т. А. Ахадов. — М. : Наука, 2003. — 330 с.
17. Байбаков С. Е. Сравнительная характеристика морфометрических параметров головного мозга у взрослого человека в период зрелого возраста (по данным магнитно-резонансной томографии) / С. Е. Байбаков, И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский // Вестник Санкт-Петербургского ун-та. Сер. 11. — 2009. — Вып. 1. — С. 111–116.
18. Бушенева С. Н. Современные возможности исследования функционирования и реорганизации мозговых структур (обзор) / С. Н. Бушенева, А. С. Кадыков, М. В. Кротенкова // Неврол. журнал. — 2007. — Т. 12, № 3. — С. 37–41.
19. Гавриленко О. О. Відмінності комп'ютерно-томографічних розмірів мозочка у юнаків та дівчат різних соматотипів / О. О. Гавриленко // Вісник морфології. — 2010. — № 16 (1). — С. 179–183.
20. Гунас І. В. Комп'ютерно-томографічні розміри мозочка та основних ядер кінцевого мозку в юнацькому віці / І. В. Гунас, О. О. Гавриленко, Ю. Й. Рудий // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2010. — Т. 9, № 2. — С. 78–83.
21. Летягин А. Ю. Практическое руководство по использованию МР-томографической диагностики в клинической практике / Летягин А. Ю., Стрыгин А. В., Антонов А. О. — Новосибирск, 1996. — 36 с.
22. Соловьев С. В. Возрастные изменения мозжечка человека по данным МР-томографии / С. В. Соловьев // Вестник морфологии. — 2006. — № 1–2. — С. 160–162.
23. Соловьев С. В. Размеры мозжечка человека по данным МР-томографии / С. В. Соловьев // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2006. — № 1. — С. 19–22.
24. Соловьев С. В. Среднестатистические размеры мозжечка мужчин и женщин на компьютерных томограммах / С. В. Соловьев, В. Ю. Азима // Современные наукоемкие технологии. — 2005. — № 9. — С. 65.
25. Гайворонский И. В. Использование магнитно-резонансной томографии в нейроанатомических исследованиях (краткий обзор литературы) / И. В. Гайворонский, С. Е. Байбаков // Морфологические аспекты фундаментальных и прикладных исследований : сб. науч. тр. — Воронеж, 2008. — С. 11–30.
26. Ellis R. S. Norms for some structural changes in human cerebellum from birth to old age / R. S. Ellis // J. Comp. Neurol. — 1920/1921. — V. 32. — P. 1–35.
27. Бекова Д. Б. Индивидуальная анатомическая изменчивость органов, систем и формы тела человека / Д. Б. Бекова. — К. : Здоров'я, 1988. — 224 с.
28. Корольков А. А. Философские проблемы и нормы в биологии и медицине / А. А. Корольков, В. П. Петленко. — М. : Просвещение, 1977. — 391 с.
29. Максименков А. Н. Учение об изменчивости органов и систем тела человека / А. Н. Максименков // Вестник хирургии. — 1957. — № 8. — С. 3–19.
30. Маргорин Е. М. Индивидуальная анатомическая изменчивость организма человека / Е. М. Маргорин. — М., 1975. — 215 с.
31. Мардерштейн И. Г. Отраковке нормы в анатомии человека / И. Г. Мардерштейн // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1965. — № 12. — С. 83–87.
32. Сперанский В. С. О понятии анатомической нормы / В. С. Сперанский // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1967. — № 6. — С. 101–107.
33. Шевкуненко В. Н. Материалы по типовой анатомии нервной системы / В. Н. Шевкуненко // Современная клиника. — 1932. — Т. 318. — С. 7–10.
34. Блинков С. М. Мозг человека в цифрах и таблицах / С. М. Блинков, И. И. Глезер. — Л. : Медицина, 1964. — 471 с.
35. Бурых М. П. Клиническая анатомия мозгового отдела головы / М. П. Бурых, И. А. Григорова. — Харьков : Каравелла, 2002. — 240 с.
36. Морфология человека / [под ред. Б. Н. Никитюка, В. П. Чтецова]. — М. : Изд-во Москов. ун-та, 1983. — 320 с.
37. Синельников Р. Д. Атлас анатомии человека : в 4 т. / Р. Д. Синельников, Я. Р. Синельников. — М. : Медицина, 1996. — Т. 4. — 1996. — С. 71–75.

38. Хубутія Б. И. Морфологические особенности мозжечка человека / Б. И. Хубутія, С. В. Соловьев // Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. — 2000. — № 1–2. — С. 65–67.

39. Соловьев С. В. Анализ изменения линейных показателей мозжечка человека в ранних возрастных группах / С. В. Соловьев // Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. — 2001. — № 3–4. — С. 120–123.

О.Ю. Степаненко

ВАРІАНТНА АНАТОМІЯ Й ІНДИВІДУАЛЬНА МІНЛИВІСТЬ МАКРОАНАТОМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ МОЗОЧКА ЛЮДИНИ

Проаналізовано індивідуальну мінливість лінійних розмірів мозочка, його маси і об'єму, встановлено середні і крайні значення досліджуваних ознак і дана їхня статистична оцінка. Показано незалежний характер мінливості морфометричних показників. Встановлено функціональний взаємозв'язок між масою і об'ємом мозочка, а також між об'ємом і добутком трьох лінійних розмірів, запропоновано формулу розрахунку об'єму мозочка. Проаналізовано варіантну анатомію мозочка, частоту зустрічальності різних поєднань лінійних розмірів і об'єму, виділено 27 варіантів форми мозочка. Показано, що частіше за все зустрічаються пропорційні об'єкти; мозочки, всі три розміри яких потрапляють у межі середніх значень, запропоновано вважати анатомічним стандартом.

Ключові слова: людина, мозочок, варіантна анатомія, індивідуальна мінливість.

A.Yu. Stepanenko

VARIANT ANATOMY AND INDIVIDUAL VARIATION OF HUMAN CEREBELLUM MACROANATOMICAL INDEXES

Individual variation of human cerebellar anatomical data: mass, volume, linear dimensions have been analyzed, statistical analysis of limiting and middle variants have been made. Independent nature of morphometric data variation was shown. Functional relation between cerebellar mass and volume, and between its volume and product of three linear dimensions was founded, formula for cerebellar volume calculation was created. Cerebellar variant anatomy and frequency of different combination between linear dimensions and volume were analyzed, 27 variants of cerebellar shape were found. Proportional objects were more frequent. There was proposed to think cerebellums with middle size of both 3 dimentions as anatomical standards.

Key words: human, cerebellum, individual variation, variant anatomy.

Поступила 14.04.10

УДК 616-022.7:579.862.1]-001.2-062.9

М.М. Мішина, А.Я. Циганенко, Ю.В. Пащенко

ВПЛИВ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НАДЗВИЧАЙНО ВИСОКОЧАСТОТНОГО ДІАПАЗОНУ НА ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВОК ІЗОЛЯТИВ STREPTOCOCCUS PYOGENES

Харківський національний медичний університет

Наведено результати досліджень впливу низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання надзвичайно високочастотного діапазону на здатність формувати біоплівки *Streptococcus pyogenes in vitro*. Встановлено, що оптимальною для пригнічення формування біоплівок *S. pyogenes* є частота хвилі 42,2 ГГц. Резистентність біоплівки *S. pyogenes* до антибактеріальних засобів залежить від здатності штаму до формування біоплівки *in vitro*. Планктонна культура та біоплівка одного і того ж штаму *S. pyogenes* відрізняються одна від одної за рівнем стійкості до антибактеріальних засобів. Показано, що застосування електромагнітного випромінювання надзвичайно високочастотного діапазону може бути використано як компонент комплексної терапії гнійно-септичних захворювань у дітей.

Ключові слова: *Streptococcus pyogenes*, біоплівка, електромагнітне випромінювання надзвичайно високочастотного діапазону, протимікробні засоби.

Профілактика і лікування гнійної інфекції є однією з найважливіших проблем у хірургії. Як показує клінічна практика, лікування гнійних захворювань і ускладнень у багатьох випадках залишається важким і складним. Причиною тому є зміна властивостей і характеру збудників гнійної інфекції, що виявляють стійкість до багатьох застосовуваних антибактеріальних засобів, недостатня імунологічна реактивність, збільшення кількості складних і тривалих операцій. У цих умовах багато загальноприйнятих і визнаних методів лікування часто виявляються малоефективними, і виникає нагальна необхідність у їх вдосконаленні, розробці нових методів і засобів з використанням новітніх науково-технічних досягнень [1, 2].

Доведено, що більшість ізолятів здатні формувати біоплівку й колонізувати поверхні органів і тканин. Біоплівки утворюються і на медичних приладах та обладнанні, де формують вогнища інфекції, боротьба з якими ускладнена. Процеси формування біоплівок бактерій на слизовій оболонці порожнин організму людини й у зовнішньому середовищі є одним з актуальних питань екології мікроорганізмів та має велике медико-біологічне значення [3, 4].

У даний час серед відомих у медицині засобів і методів неспецифічної активаційної терапії особливе місце належить терапії з використанням низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання надзвичайно високочастотного діапазону (ЕМВ НЗВЧ), що впливає на здатність до формування біоплівок *Streptococcus pyogenes in vitro*. Згідно з даними [5, 6], лікувальну дію НЗВЧ-терапії пов'язують з управлінням відновними процесами та мобілізацією власних резервних можливостей організму. Таке розуміння механізму лікувальної дії випромінювання робить доцільним його застосування в комплексному лікуванні хворих з гнійною рановою інфекцією, однак публікацій у даній галузі обмаль і вони в основному пов'язані з використанням ЕМВ НЗВЧ на фіксованих частотах [5, 6]. Було показано, що антимікробна дія НЗВЧ-терапії реалізується не за рахунок прямого впливу на патогенну мікрофлору, а опосередкованим шляхом — за рахунок посилення загальної реактивності організму і поліпшення життєздатності тканин у ділянці рани [7–9].

Незважаючи на велику кількість робіт з дослідження функціонування біоплівок, залишається практично не вивченим питан-

© М.М. Мішина, А.Я. Циганенко, Ю.В. Пащенко, 2010

ня утворення біоплівки *S. pyogenes* на катетах, дренажних конструкціях, металі, що є вкрай важливим.

Головною метою багатьох досліджень є боротьба з інфекційними чинниками захворювань, розробка методів руйнування біоплівки мікроорганізмів та засобів, що впливають на здатність формування їх у організмі. Перспективним напрямком є застосування різноманітних інгібіторів утворення біоплівки за рахунок комплексного використання їх блокаторів, антибактеріальних засобів та фізичних методів, у тому числі й електромагнітних хвиль [10–12].

У зв'язку з викладеним нами була поставлена мета — дослідити вплив ЕМВ НЗВЧ у діапазоні 42,2 та 61 ГГц на здатність до формування біоплівки *S. pyogenes*, що отримано при гнійно-септичних захворюваннях у дітей.

Матеріал і методи. Для мікробіологічного дослідження матеріал забирали у дітей з гнійною патологією відповідно до вимог до взяття й доставки матеріалу для мікробіологічних лабораторій, запропонованих Національною медичною академією післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Вилучення чистої культури й визначення антибіотикограми проводили за загальноприйнятими у мікробіології методиками [13–15]. Ферментативну ідентифікацію проводили за допомогою наборів Мікро-ла-тест, які призначені для проведення стандартної ідентифікації з використанням мікрометодів і дозволяють проводити індикацію більшості клінічно важливих мікроорганізмів. Оптичну щільність виміряли за допомогою мікропланшетного рідера «Multiskan EX» (тип 355), який представляє собою фотометр зі змінними фільтрами і здатний проводити стандартні фотометричні вимірювання. Інтерпретацію, аналіз й оцінку результатів проводили за допомогою «ВАСТ-програми» АТ «Аналітика» (м. Москва) та «Ідентифікаційної таблиці» для візуального контролю.

Здатність ізолятів до формування біоплівки вивчали у пластикових плоскодонних мікротитрувальних планшетах. Вимірювали оптичну щільність вихідної бактеріальної суспензії на «Densi-La-Meter» (Чехія) і доводили її концентрацію відповідно до ступенів за McFarland за допомогою суспензійного середовища. В якості негативного контролю вносили 200 мкл поживного бульйону або суспензійного середовища, а в якості позитивного — бактеріальну суміш. Інтенсивність забарвлення вмісту ко-

мірок відповідала ступеню плівкоутворення. Кількісним вираженням ступеня утворення біоплівки є значення оптичної щільності, що вимірювали на спектрофотометрі при 540 нм. Джерелами мікрохвильового випромінювання служили стандартні високочастотні генератори Г4–141 і Г4–142 з діапазоном частот $f_1=37,50\text{--}53,57$ ГГц і $f_2=53,57\text{--}78,33$ ГГц відповідно та середньою щільністю потоку потужності енергії $0,1$ мВт/см². Аналіз результатів проводили за допомогою статистичних програм [16].

Результати та їх обговорення. Було вивчено вплив ЕМВ НЗВЧ на планктонні форми з метою встановлення їх здатності до формування біоплівки та добових біоплівки, а також здатності виділяти планктонні клітини *S. pyogenes*, що ізолювані від дітей з гнійно-септичною патологією. Встановлено, що на здатність суспензійної культури *S. pyogenes* до формування біоплівки впливає ЕМВ з частотою хвилі 42,2 ГГц — через 24 год після опромінення відбувається інгібіція, а хвиля частотою 61 ГГц, навпаки, прискорює ріст плівки майже вдвічі порівняно з контролем (+). При опроміненні добової біоплівки *S. pyogenes* спостерігається зменшення щільності біоплівки при обох видах частот: у 2,5 разу — при впливі хвилі 42,2 ГГц і у 1,4 разу — при дії хвилі 61 ГГц. Привертає увагу той факт, що опромінення біомаси *S. pyogenes* ЕМВ з частотою хвилі 61 ГГц прискорює її ріст у 3,5 разу, а ЕМВ з частотою хвилі 42,2 ГГц пригнічує щільність біомаси *S. pyogenes* у 1,8 разу порівняно з контролем (+), табл. 1.

Результати дослідження впливу хвиль частотою 42,2 і 61 ГГц на спроможність добової біоплівки виділяти планктонні клітини при експозиції 1 год показали, що частота хвилі 61 ГГц прискорює виділення планктонних клітин *S. pyogenes* майже вдвічі, а при опроміненні добової біоплівки *S. pyogenes* ЕМВ з частотою хвилі 42,2 ГГц швидкість виділення нових клітин вдвічі менше, ніж до опромінення (табл. 2).

Щільність планктону й біоплівки *S. pyogenes* вивчали і через 24 год після опромінення хвилями частотою 42,2 і 61 ГГц. Отримані результати показують, що на щільність планктону та сформовану біоплівку *S. pyogenes* не впливає опромінення з частотою хвилі 42,2 ГГц, а при опроміненні з частотою хвилі 61 ГГц щільність планктону та сформованої біоплівки знижується у 1,2 разу порівняно з позитивним контролем (табл. 3).

Таблиця 1. Вплив ЕМВ НЗВЧ на щільність планктонної форми, добової біоплівки та біомаси ізолятів *S. pyogenes*

Умови дослідження	42,2 ГГц	61 ГГц
Контроль (–) суспензійне середовище	0,03	0,05
Контроль (+) <i>S. pyogenes</i> без опромінення	0,78	0,78
Інокулят до опромінення	0,22	0,24
Добова біоплівка	0,31	0,54
Інокулят до інкубації (планктонна форма) – після опромінення	0,17	1,56
Біомаса після опромінення й інкубації	0,43	2,73

Таблиця 2. Вплив ЕМВ НЗВЧ на щільність біоплівки й планктонних клітин при експозиції опромінення 1 год й інкубації 24 год при температурі 37 °С

Умови дослідження	42,2 ГГц	61 ГГц
Контроль (–) суспензійне середовище	0,03	0,05
Контроль (+) <i>S. pyogenes</i> без опромінення	0,78	0,78
Добова біоплівка	0,31	0,54
Планктонні клітини після опромінення й інкубації добової біоплівки	0,10	1,08

Таблиця 3. Щільність планктону й біоплівки *S. pyogenes* через 24 год після інкубації й опромінення ЕМВ НЗВЧ (експозиція 1 год)

Умови дослідження	42,2 ГГц	61 ГГц
Контроль (–) суспензійне середовище	0,03	0,05
Контроль (+) <i>S. pyogenes</i> без опромінення	0,78	0,78
Біомаса після опромінення й інкубації 24 год	0,43	2,73
Планктонні клітини й біоплівка після інкубації й опромінення 48 год	0,76	0,65

При дослідженні комбінованого впливу антимікробних препаратів й ЕМВ НЗВЧ на здатність мікроорганізмів до формування біоплівок було встановлено, що найбільш ефективною комбінацією, що пригнічує формування біоплівок *S. pyogenes*, є комплексне застосування гатіфлоксацину та ЕМВ з частотою хвилі 42,2 ГГц. З даних

табл. 4 видно, що планктонні форми *S. pyogenes* активно чутливі як до цефепіму, так і до гатіфлоксацину. Однак *S. pyogenes* у формі біоплівки виявився нечутливим до цих протимікробних препаратів.

Застосування протимікробних препаратів з групи фторхінолонів (гатіфлоксацину) та цефалоспоринов (цефепіму) у комплексі

Таблиця 4. Вплив ЕМВ НЗВЧ і протимікробних препаратів на формування біоплівок *S. pyogenes*

Умови дослідження	Планктонна форма <i>S. pyogenes</i>	Біоплівка <i>S. pyogenes</i>
Контроль (+)	1,97	2,15
Контроль (–)	0,03	0,05
Ципрофлоксацин	0,41	1,98
Гатіфлоксацин	0,25	1,79
Цефепім	0,03	1,72
Гатіфлоксацин + НЗВЧ 42,2 ГГц	0,12	0,64
Цефепім + НЗВЧ 42,2 ГГц	0,17	0,86
Гатіфлоксацин + НЗВЧ 61 ГГц	0,29	1,04
Цефепім + НЗВЧ 61 ГГц	0,47	1,17

з ЕМВ НЗВЧ (як з частотою хвилі 42,2 ГГц, так і з частотою 61 ГГц) виявляють пригнічуючу дію на здатність до формування біоплівки *S. pyogenes*. Результати дослідження свідчать про доцільність подальшого вивчення комплексного впливу ЕМВ НЗВЧ та протимікробних засобів на формування біоплівок *S. pyogenes*.

Висновки

1. Результати дослідження впливу хвиль частотою 42,2 і 61 ГГц на здатність добової біоплівки виділяти планктонні клітини при експозиції 1 год показали, що частота хвилі 61 ГГц прискорює виділення планктонних клітин *S. pyogenes* майже вдвічі.

2. Опромінення частотою хвилі 42,2 ГГц більш ефективно пригнічує утворення біоплівок *S. pyogenes*.

3. Резистентність біоплівки *S. pyogenes* до антибактеріальних засобів залежить від здатності штаму до формування біоплівки *in vitro*. Планктонна культура та біоплівка одного і того ж штаму *S. pyogenes* відрізняються одна від одної за рівнем стійкості до антибактеріальних засобів.

4. Комплексне застосування електромагнітного випромінювання надзвичайно високочастотного діапазону та протимікробних засобів пригнічує формування біоплівок *S. pyogenes*.

Список літератури

1. Григорьев Е. Г. Хирургия тяжелых гнойных процессов / Е. Г. Григорьев, А. С. Коган. — Новосибирск : Наука, 2000. — 314 с.
2. Малышев Е. С. Применение КВЧ-терапии в комплексном лечении гнойно-септических заболеваний у детей / Е. С. Малышев, В. К. Писаревский, О. Г. Баева // Вестник Нижегородского университета им. Лобачевского. Сер. Биология. Вып. 1 (6). Электромагнитные поля и излучения в биологии и медицине. — Н. Новгород : ННГУ, 2003. — С. 104–111.
3. Вознесенский Н. А. Биопленки — терапевтическая мишень при хронических инфекциях / Н. А. Вознесенский // Пульмонология и аллергология. — 2008. — № 3. — С. 56–64.
4. Грузина В. Д. Коммуникативные сигналы бактерий / В. Д. Грузина // Антибиотики и химиотерапия. — 2003. — № 48 (10). — С. 32–39.
5. Лукьянов А. А. Влияние СВЧ и КВЧ-излучения на гетеротрофных и фототрофных партнеров смешанных культур микроорганизмов : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 03.00.25 «Гистология, цитология, клеточная биология» / А. А. Лукьянов. — М., 2007. — 20 с.
6. Струсов В. В. Хирургические аспекты применения КВЧ-терапии / В. В. Струсов, Д. В. Уткин, В. А. Дремучев // Миллиметровые волны в биологии и медицине. — 1995. — № 6. — С. 48–49.
7. Балчугов В. А. КВЧ-терапия низкоинтенсивным шумовым излучением / [В. А. Балчугов, А. Г. Полякова, С. И. Анисимов и др.]. — Н. Новгород : ННГУ, 2002. — 192 с.
8. Ковалева А. В. Влияние электромагнитных полей и излучений на биообъекты / А. В. Ковалева // [Электронный ресурс] : бібліотека і доступність інформації у сучасному світі : електронні ресурси в науці, культурі та освіті. — 2009. — С. 64–85. — Режим доступу до журн. : <http://www.solvay-pharma.ru>.
9. Логинов В. И. Электромагнитное излучение низкой интенсивности в лечении послеоперационных ран / В. И. Логинов, В. А. Балчугов // Актуальные вопросы клинической медицины и сохранения здоровья пограничников : сб. науч.-практ. работ. — Чита : Поиск, 2002. — С. 281–283.
10. Тец В. В. Бактериальные сообщества // Клеточные сообщества / В. В. Тец ; под ред. В. В. Теца. — СПб., 1998. — С. 15–73.
11. Costerton J. W. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections / J. W. Costerton, P. S. Stewart, E. P. Greenberg // Science. — 1999. — V. 284. — P. 1318–1322.
12. O'Toole G. A. Biofilm formation as microbial development / G. A. O'Toole, H. B. Kaplan, R. Kolter // Ann. Rev. Microbiol. — 2000. — V. 54. — P. 49–79.
13. Баснакьян И. А. Культивирование микроорганизмов с заданными свойствами / И. А. Баснакьян. — М. : Медицина, 1992. — 191 с.
14. Методические указания по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клинико-диагностических лабораториях : приложение № 1 к Приказу Министерства здравоохранения СССР от 22 апреля 1985 г. № 535. — 123 с.
15. Рубинова Г. Е. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии / Г. Е. Рубинова. — М. : Медицина, 1994. — 234 с.
16. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабищ П. Н. — К. : МОРИОН, 2000. — 320 с.

М.М. Мишина, А.Я. Цыганенко, Ю.В. Пащенко

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ СВЕРХВЫСОКОЧАСТОТНОГО ДИАПАЗОНА НА ФОРМИРОВАНИЕ БИОПЛЕНОК ИЗОЛЯТОВ STREPTOCOCCUS PYOGENES

Приведены результаты исследований влияния низкоинтенсивного электромагнитного излучения сверхвысокочастотного диапазона на способность *Streptococcus pyogenes* формировать биопленки *in vitro*. Установлено, что оптимальной для угнетения формирования биопленок *S. pyogenes* является частота волны 42,2 ГГц. Резистентность биопленки *S. pyogenes* к антибактериальным средствам зависит от способности штамма формировать биопленки *in vitro*. Планктонная культура и биопленка одного и того же штамма *S. pyogenes* отличаются одна от другой уровнем стойкости к антибактериальным средствам. Показано, что электромагнитное излучение сверхвысокочастотного диапазона может быть использовано в качестве компонента комплексной терапии гнойно-септических заболеваний у детей.

Ключевые слова: *Streptococcus pyogenes*, биопленка, электромагнитное излучение сверхвысокочастотного диапазона, противомикробные средства.

М.М. Mishina, A.Ya. Tzyganenko, Yu.V. Pashchenko

THE INFLUENCE OF SUPER-HIGH-FREQUENCY RANGE ELECTROMAGNETIC RADIATION ON BIOFILM FORMING OF STREPTOCOCCUS PYOGENES ISOLATES

The results of researches of low-intensity electromagnetic radiation influence of super-high-frequency range on ability of *Streptococcus pyogenes* to form biofilms *in vitro* are shown. It is determined, that optimum for oppressing of biofilms forming of *S. pyogenes* is the frequency of wave 42,2 GHz. The resistance of *S. pyogenes* biofilm to the anti-infectives depends on ability of culture to form the biofilms *in vitro*. Planktonic culture and biofilm of *S. pyogenes* of the same culture differ one from other in the level of firmness to the anti-infectives. It is shown, that electromagnetic radiation influence of super-high-frequency range can be used as a component of complex therapy of festering-septic diseases in children.

Key words: *Streptococcus pyogenes*, biofilm, electromagnetic radiation influence of super-high-frequency range, antibacterial medications.

Поступила 09.04.10

УДК 575.616

А.М. Федота, П.П. Рыжко, В.М. Воронцов*, И.Н. Касьян**,
В.Г. Олефиренко**, Л.В. Дмитрук***, Н.В. Мовчан*****

ГЕНЕТИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАСЕЛЕНИЯ МАЛЫХ ГОРОДОВ И СЕЛ ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

** Харьковский областной клинический кожно-венерологический диспансер № 1*

*** Дерматовенерологическая служба ЦРБ Красноградского района*

**** Детская консультация ЦРБ Красноградского района*

***** Центральная районная больница Красноградского района*

Проанализированы результаты исследования спектра и частот моногенной рецессивной патологии в Красноградском районе Харьковской области. Получены оценки случайной составляющей коэффициента инбридинга F_{st} для районного центра и сел района. Подсчитана корреляция между значениями аутосомно-рецессивной патологии и случайного инбридинга. Коэффициент корреляции составил $0,99 \pm 0,03$. Показано, что величина и территориальные различия в распространенности аутосомно-рецессивных заболеваний обусловлены уровнем подразделенности субпопуляций.

Ключевые слова: аутосомно-рецессивная патология, распространенность, коэффициент инбридинга.

Анализ нозологического спектра и частот моногенных наследственных болезней является важным этапом изучения генетических характеристик популяций, поскольку сравнение этих параметров в различных популяциях и этнических группах позволяет охарактеризовать не только характер генетических взаимоотношений между разными этносами, но и взаимосвязь отдельных факторов популяционной динамики и возникновения генетической дифференциации по спектру наследственных болезней.

Оценки величины и территориальных различий в распространенности моногенной патологии могут характеризовать уровень подразделенности изученных популяций и влияние генетического дрейфа, как это показано для отдельных российских популяций. Например, для пяти районов Ростовской области коэффициент корреляции между значениями аутосомно-рецессивной наследственной глухоты и случайного инбридинга составил $0,89 \pm 0,10$ [1]. Анализ результатов подобных исследований позволит разрабатывать и проводить стратегию профилактики угрозы генетической безопасности населения [2, 3], которая должна

базироваться не только на мероприятиях системы здравоохранения, но и на элементах культурного и хозяйственного прогресса [4]. Кроме того, выявление этнической и территориальной приуроченности редких заболеваний имеет существенное значение для генетического мониторинга и генетического прогнозирования для отдельных семей, что решает проблемы личной генетической безопасности. Так, например, изучение русских популяций выявило высокую распространенность ряда тяжелых заболеваний в отдельных популяциях — накопление доминантной катаракты в Костромской и Ростовской областях, альбинизма в Брянской области, наследственной моторно-сенсорной невропатии и спастической параплегии Штрюмпеля в Кировской области.

Работ, посвященных анализу взаимосвязи спектра и частоты наследственных болезней среди населения небольших городов и сел с факторами популяционной динамики, в Украине не представлено, в связи с чем это и стало целью настоящего исследования.

Материал и методы. В качестве случайного выбранного обследован Красноградский район Харьковской области.

©А.М. Федота, П.П. Рыжко, В.М. Воронцов и др., 2010

Численность населения района составляет 46 363 тыс, взрослых — 38 910 тыс, дети от 0 до 17 лет — 7453 тыс, городского населения — 21 431 тыс, сельского — 24 932 тыс.

Сбор первичного материала проводили в период с 2008 по 2010 г. в областном и районных архивах ЗАГС, статистических и медицинских учреждениях г. Харькова и Красноградского района. Были использованы демографическая статистика и медицинская документация: проанализирована информация о половозрастной структуре, динамике численности и составу популяций Красноградского района за 2009 г., полученная в Красноградском районе и Харьковском областном статистическом управлении, а также в Песчанском, Наталинском, Крестыщанском сельских советах. Получена информация о регистрации браков в Красноградском районе Харьковской области за 2009 г.: 264 пары, из них 140 пар в селах. Учитывали пол, возраст, место рождения, место проживания, количество браков. Изучены индивидуальные медицинские карты рожениц и истории родов (в количестве 2750 карт) с 2001 по 2009 г. Количество новорожденных составляет 2750 детей: 1265 девочек, 1485 мальчиков. Проанализированы 7453 медицинские карты детей и диспансерные группы врачей-специалистов узкого профиля (ортопеды, отоларингологи, окулисты, невропатологи, эндокринологи, психиатры) детской консультации. Информация о больных генодерматозами собрана методом единичной регистрации пробанда в Красноградском кожно-венерологическом диспансере. Проанализированы диспансерные группы, включающие 704 человека, из них 23 подростка, 57 детей, 624 взрослых.

Сбор генеалогической информации пациентов с наследственными патологиями, выявленных из общего списка больных, проводили методом единичной регистрации пробанда. Тип наследования патологии определяли совместно с врачами-специалистами на основании анализа результатов генеалогических, клинических, лабораторных и литературных (OMIM) данных.

Для выявления случаев накопления того или иного наследственного заболевания в отдельных населенных пунктах и в районе рассчитывали его распространенность, которую сравнивали с аналогичными показателями для других популяций. Оценку генетической структуры популяции пяти сел района проводили с помощью величин случайного инбридинга F_{st} , рассчитанных

на основании коэффициентов миграции [5]; оценку равенства рядов распределения — с помощью критерия χ^2 . Разницу в распространенности наследственной патологии в разных популяциях оценивали с помощью ϕ -преобразования Фишера путем угловой трансформации. Для оценки линейной связи между значениями распространенности моногенных наследственных болезней и случайного инбридинга F_{st} рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Проверку статистических гипотез осуществляли на уровне значимости 0,05 и 0,01 [6, 7].

Результаты и их обсуждение. Районный центр Красноград расположен в 101 км юго-западнее г. Харькова. Городскому и 12 сельским советам подчинены 60 населенных пунктов района. В настоящее время Красноградский район является районом с развитой инфраструктурой. Через район проходят автомагистраль Москва–Симферополь, железнодорожные линии на Днепропетровск, Полтаву, Харьков, Лозовую. В Красноградском районе открыт ряд месторождений природного газа, где ведутся работы по его добыче. Зеленые массивы и насаждения занимают 37,2 % площади города. В первом приближении территориально-географические особенности существования данной популяции и развитая инфраструктура района характеризуют его как достаточно типичный для районов Харьковской области и Восточной Украины.

В процессе генетико-эпидемиологического исследования для изучения было выбрано детское население Красноградского района, так как информация о больных детях получена из всех основных источников их регистрации, охватывающих все детское население района: родильного отделения, диспансерных групп, формирующихся на основании регулярных профосмотров неорганизованных детей и детей в детских дошкольных и школьных учреждениях педиатрами и врачами-специалистами и самообращений. Однако, несмотря на многогранный подход к выявлению всех случаев наследственной патологии, вероятно, больные со стертой клинической картиной, не состоящие на учете в медицинских учреждениях, могли быть пропущены.

Был выявлен ряд наследственных моногенных заболеваний с аутосомно-рецессивным, аутосомно-доминантным и X-сцепленным типами наследования.

Нозологический спектр наследственных заболеваний представлен в табл. 1. Боль-

Таблица 1. Спектр и распространенность моногенных наследственных заболеваний у детей Краснограда и Красноградского района

Патология, тип наследования	OMIM	Красноградский р-н (кол-во, распротр.)	Популяции европейской части России	Краснодарский край	Удмуртия
Атрофия зрительных нервов	165 500 258 500	2 1:3727	—	—	1:16 382
Врожденная катаракта	115 665 612 968 и др.	3 1:2484	1:10 000	—	1:14 041
Нейросенсорная тугоухость	220 290 601 544	12 1:621	АД 1:21 232 АР 1:13 800 АР 1:2500	—	АД 1:10 921 АР 1:2650
Фенилкетонурия	261 600	1 1:7453	—	1:8250	1:49 145
Врожденный гипотиреоз	274 900	3 1:2483	1:4000 1:5000	1:4290	—
Гипофизарный нанизм	253 250	1 1:7453	—	—	1:16 380
Адреногенитальный синдром	202 010	1 1:7453	—	1:6812	1:49 144
Энтеропатический акродерматит	201 100	1 1:7453	—	—	1:98 289
Ихтиоз (АД)	146 700	10 1:3890	1:7700	—	1:2457
Полидактилия	174 200 174 700	2 1:3726	—	—	1:24 572
Ахондроплазия	100 800	1 1:7453	1:10 000 1:26 000	—	—
Несовершенный остеогенез	166 200 166 210 и др.	1 1:7453	—	—	—
Синдром Альпорта	301 050 203 780	1 1:7453	1:320 925	—	—
Синдром Вискотта–Олдрича	301 000	1 1:7453	—	—	—

шинство представленных заболеваний встречается в других украинских, российских и иных европейских популяциях, хотя их распространенность существенно варьирует.

Следует отметить более высокую частоту, по сравнению с другими популяциями, таких аутосомно-рецессивных патологий, как несиндромальная нейросенсорная тугоухость, врожденный гипотиреоз, энтеропатический акродерматит, наследственные заболевания глаз.

Распространенность несиндромальной нейросенсорной тугоухости у детей Красноградского района (1:621) статистически значимо выше ($p < 0,01$), чем в других европейских популяциях, и сопоставима с аналогичными показателями для Шанкарского района Удмуртии — 1:657 ($p > 0,05$) [1, 8].

Столь высокая выявленная частота несиндромальной нейросенсорной тугоухости становится уже не только медицинской, но и социальной проблемой, особенно в дет-

ском возрасте, так как от состояния слуха зависит развитие речи ребенка. Глубокая тугоухость без грамотной диагностики и лечения приводит к немоте и инвалидности, поэтому реабилитация больных зависит главным образом от знания этиологических и патогенетических факторов в каждом конкретном случае, поэтому генетическая помощь населению для профилактики и адекватной коррекции нейросенсорной тугоухости имеет первостепенное значение.

Синдром Альпорта, характеризующийся сочетанием гломерулонефрита с почечной недостаточностью и прогрессирующей нейросенсорной тугоухостью различной степени, Х-сцепленный, в Ростовской области встречается с распространенностью 1:320 925. Пробанд с таким же синдромом обнаружен и среди детского населения исследуемой популяции ($p < 0,01$) [8].

Энтеропатический акродерматит, аутосомно-рецессивный генодерматоз, связанный с дефицитом цинка в организме за счет нарушения его всасывания в кишечнике и проявляющийся в виде эритематозно-отечных очагов с везикулезно-пузырьковыми высыпаниями и гнойничками на коже и поражениями слизистых и волос, по данным [9], не обнаружен в российских европейских популяциях, и был впервые зарегистрирован среди удмуртов, однако описан в Красноградской популяции ($p < 0,01$).

Ихтиоз, генодерматоз, характеризующийся диффузным нарушением ороговения по типу гиперкератоза и проявляющийся образованием на коже чешуек, напоминающих чешую рыбы, объединяет группу моногенных форм с различными типами насле-

дования, однако основную долю среди ихтиоза в целом составляет аутосомно-доминантный обычный ихтиоз с высокой пенетрантностью. Распространенность аутосомно-доминантного ихтиоза составляет 1:7700 среди русского населения, в популяциях удмуртов, марийцев, чувашей — 1:830–1:2457, в харьковской популяции — 1:2924. Данные по Красноградскому району не показывают статистически значимой разницы с харьковской популяцией ($p > 0,05$), однако отличаются от показателей российских исследователей ($p < 0,05$) [10].

Распространенность фенилкетонурии среди детского населения исследуемого района составила 1:7453, что сопоставимо с данными по русским и другим украинским популяциям 1:6620–1:19 784 ($p > 0,05$). Достаточно высокая распространенность врожденного гипотиреоза в Красноградском районе — 1:2483 — показана по сравнению с другими популяциями, в том числе и украинскими, где средние показатели составляют 1:6352–1:8728 ($p < 0,05$): от минимальных в Волынской области — 1:17 091 до максимальных — в Николаевской — 1:2846 ($p > 0,05$).

Проведено исследование распределения спектра аутосомно-рецессивной патологии в селах Красноградского района и в Краснограде. В малочисленных селах встречаются достаточно редкие аутосомно-рецессивные патологии человека, представленные в табл. 2. Известно, что при существовании подразделенности малых популяций у жителей сел высока вероятность иметь общие гены, в том числе и патологические, т. е. родственники в генетическом отношении более

Таблица 2. Спектр аутосомно-рецессивной патологии у детей Красноградского района

Патология	Красноград	С. Владимировка	С. Лукашовка	С. Наталино	С. Октябрьское	С. Песчанка	С. Крестыще
Энтеропатический акродерматит	—	1	—	—	—	—	—
Наследственные болезни обмена	2	—	—	—	—	1	1
Нейросенсорная тугоухость	4	—	—	1	—	1	—
Атрофия зрительного нерва	1	—	—	—	—	—	—
Синдром Бикслера	1	—	—	—	—	—	—
Синдром Вискотта–Олдрича	1	—	—	—	—	—	—
Х-сцепленный рецессивный ихтиоз	—	—	1	—	—	—	—
Всего	9	1	1	1	0	2	1

сходны, чем особи, не состоящие в родстве, и инбридинг ведет к повышению частоты гомозигот по сравнению с теоретически ожидаемым при случайном скрещивании.

В связи с этим для выявления различий в абсолютных величинах генетического гру-

ненностью аутосомно-рецессивной патологии и значениями случайного коэффициента инбридинга F_{st} составил $0,99 \pm 0,03$, что свидетельствует о максимально высокой положительной взаимосвязи исследуемых параметров (табл. 3).

Таблица 3. Значения случайного коэффициента инбридинга F_{st} и распространенности аутосомно-рецессивных наследственных болезней

Населенный пункт	Число браков	Численность детского населения	Значение F_{st}	Общий груз аутосомно-рецессивной патологии	Коэффициент корреляции, $r \pm s$
Красноград	85	3894	0,000046	0,0023	$0,99 \pm 0,03$, $N=6$, $t_{\phi}=31,50$, $p<0,001$
С. Владимировка	1	93	0,001320	0,0108	
С. Лукашовка	1	36	0,003793	0,0278	
С. Наталино	24	539	0,000213	0,0037	
С. Октябрьское	2	7	0,003846	0,0000	
С. Песчанка	11	732	0,000213	0,0027	
С. Крестыще	6	139	0,000789	0,0072	

за и определения механизма территориального распространения аутосомно-рецессивных заболеваний был проведен анализ прямой зависимости отягощенности населения рецессивной патологией от параметров генетической структуры изученной популяции.

Для Краснограда и шести сел района на основании параметров брачной структуры населения был подсчитан случайный коэффициент инбридинга F_{st} . Коэффициент линейной корреляции между распростра-

Таким образом, величина и территориальные различия в распространенности аутосомно-рецессивных заболеваний обусловлены уровнем подразделенности изученной популяции. Увеличение степени гомозиготизации сельского населения, вызванное ростом коэффициентов инбридинга в этих популяциях, обуславливает возрастание отягощенности сельского населения тяжелой рецессивной патологией, что делает первоочередной мерой профилактики снижение частоты ассортативных родственных браков.

Список литературы

1. Зинченко Р. А. Медико-генетическое изучение населения Республики Удмуртии. Сообщение II. Разнообразие наследственной патологии в четырех районах республики Удмуртии / Р. А. Зинченко, Е. В. Осипова, В. А. Галкина // Медицинская генетика. — 2005. — Т. 3, № 11. — С. 507–513.
2. Загрязнение окружающей среды и проблема генетической безопасности городского населения / Б. А. Калабушкин, О. Л. Курбатова, Е. Ю. Победоносцева, А. Е. Климанов // Экополис-2000: Экология и устойчивое развитие города : III междунар. конф. : доклады. — М. : Изд-во РАМН, 2000. — С. 216–217.
3. Федота А. М. Исследование уровня генетической безопасности городского населения / А. М. Федота, А. Н. Козлов // Цитология и генетика. — 2005. — Т. 39, № 4. — С. 41–44.
4. Ревазов А. А. Медико-генетическое изучение населения Костромской области / А. А. Ревазов, Г. М. Парадеева, Г. И. Ельчинова // Генетика. — 1988. — Т. XXIV, № 11. — С. 2035–2041.
5. Динамика популяционных генофондов при антропогенных воздействиях / [под ред. Ю. П. Алтухова]. — М. : Наука, 2004. — 619 с.
6. Атраментова Л. О. Статистичні методи в біології / Л. О. Атраментова, О. М. Утєвська. — Харків, 2007. — 288 с.
7. Шокарев Р. А. Генетико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое изучение наследственной тугоухости в Ростовской области / Р. А. Шокарев, С. С. Амелина, Н. В. Кривенцова // Медицинская генетика. — 2005. — Т. 4, № 12. — С. 556–567.
8. Рыжко П. П. Генодерматозы: буллезный эпидермолиз / Рыжко П. П., Федота А. М., Воронцов В. М. — Харьков : Оберіг, 2009. — 184 с.

9. Рыжко П. П. Генодерматозы: буллезный эпидермолиз, ихтиоз, псориаз / Рыжко П. П., Федота А. М., Воронцов В. М. — Харьков : Фолио, 2004. — 334 с.

10. Вількер А. Л. Генетико-демографічні процеси в популяціях малих міст та сіл Східної України : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 03.00.15 «Генетика» / А. Л. Вількер. — Харків, 2001. — 18 с.

О.М. Федота, П.П. Рижко, В.М. Воронцов, І.М. Кас'ян, В.Г. Олефіренко, Л.В. Дмитрук, Н.В. Мовчан

ГЕНЕТИКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НАСЕЛЕННЯ МАЛИХ МІСТ ТА СІЛ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Проаналізовано результати дослідження спектра та частот моногенної рецесивної патології у Красноградському районі Харківської області. Отримано оцінки коефіцієнта інбридингу F_{st} для Краснограда та сіл району. Підраховано кореляцію між значенням аутосомно-рецесивної патології і випадкового інбридингу. Коефіцієнт кореляції склав $0,99 \pm 0,03$. Показано, що величина і територіальні відмінності у розповсюдженості аутосомно-рецесивних захворювань зумовлені рівнем підрозділеності субпопуляцій.

Ключові слова: аутосомно-рецесивна патологія, розповсюдженість, інбридинг.

A.M. Fedota, P.P. Ryzchko, V.M. Vorontsov, I.N. Kasyan, V.G. Olefirenko, L.V. Dmitruk, N.V. Movchan

GENETIC-EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF SMALL URBAN AND RURAL POPULATIONS IN KHARKOV PROVINCE

Results of studies of spectrum and frequencies of monogenic recessive disorders in Krasnograd district of Kharkov province are reviewed and analyzed. F_{st} was estimated for Krasnograd and communities. Correlations between the loads of autosomal recessive disorders and random inbreeding were calculated. Correlation coefficient was $0,99 \pm 0,03$. It is shown, that the size and territorial distinctions on frequencies of autosomal recessive disorders are dependent on level of genetical subdivision of subpopulations.

Key words: autosomal recessive disorders, frequency, random inbreeding.

Поступила 12.03.10

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.9-056.7]-085:575.191

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

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

*ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков
* Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

Проанализированы данные литературы о роли полиморфных генетических маркеров при эссенциальной артериальной гипертензии и компонентах метаболического синдрома. Обсуждена значимость и актуальность использования в качестве маркеров множественных ассоциаций генных аллелей, позволяющих повысить специфичность и качество ранней диагностики гипертензии, протекающей с метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, метаболический синдром, полиморфные генетические маркеры.

В последние годы эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) часто ассоциируется с абдоминальным ожирением (АО), дислиппротеидемией (ДЛП), нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), т. е. с основными составляющими метаболического синдрома (МС). Компоненты МС и его факторы риска характеризуются широкой распространенностью в популяции (14–25 %), их возникновение и прогрессирование обусловлены генетической предрасположенностью, влиянием окружающей среды и демографическими факторами. С позиций современной генетики, данные состояния характеризуются клинико-генеалогической неоднородностью, мультифакториальностью проявлений и наследования, высоким риском тяжелых осложнений [1–8].

В соответствии с АТР III критериями (Adult Treatment Pannel, 2001) [9], IDF (International Diabet Federation, 2005) [10], основными проявлениями МС являются:

- ЭАГ: уровень артериального давления (АД) >135 и 85 мм рт. ст. или факт гипотензивной терапии. Установлено около 100 генов-кандидатов для АГ. Наиболее значимые гены-кандидаты — ген ангиотензинпревращающего фермента, АПФ (ACE I/D), гены

каликреина (C1286A и A1789G), ген ренина (R14+17G), ген ангиотензиногена (AGT), гены рецепторов к ангиотензину II (AGTR1 и AGTR2), ген NO-синтазы (eNOS-3) и эндотелина-1 (BsiY1), ген альдостерона (CYP11B2), гены β -адренорецепторов (β_1 Arg389Gly), гены ферментов метаболизма катехоламинов, гены, ассоциированные с инсулинорезистентностью (PC-1 k121q), гены гамма-рецептора активатора пролиферации пероксисом (PPAR γ_2 , важнейший — Pro12Ala), ген b3 субъединицы белка G, гены 1-й и 2-й фаз метаболизма семейства цитохрома P450 и т. д. [14–16].

- АО: индекс массы тела >29,9 кг/м², объем талии >102 см для мужчин, объем талии >88 см для женщин, объем талии/объем бедер >0,9 и >0,85 соответственно; по критериям IDF, 2005, объем талии >94 см для мужчин, объем талии >80 см для женщин. Установлено более 20 генов-кандидатов для АО, среди них гены, кодирующие образование β_2 - и β_3 -адренорецепторов, гены, влияющие на жировой обмен в бурой и белой жировой тканях, мышцах, ген липопротеидлипазы, fat-ген (карбоксипепти-

©Д.К. Милославский, И.А. Снегурская, О.Н. Литвинова и др., 2010

даза E), гены tub, agouti, beason ген, ген рецептора типа 4 меланоцитстимулирующего гормона [11].

- *Инсулинорезистентность* (согласно Homeostatic Model Assessment — HOMA-IR > 2,77 у. е.). Установлено около 15 генов-кандидатов для инсулинорезистентности, среди них гены, участвующие в регуляции метаболизма глюкозы и липидов (мутации субстрата инсулинового рецептора, гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, β_3 -адренорецепторов, липопропротеидлипазы, фактора некроза опухолей- α , разобщающего протеина UCP-1) [12].

- *НТГ/СД 2-го типа*: уровень глюкозы > 7,8 и < 11,1 ммоль/л через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста или уровень глюкозы натощак > 6,1 ммоль/л; по критериям IDF, 2005, уровень глюкозы натощак > 5,6 ммоль/л. Установлено более 18 генов-кандидатов для СД 2-го типа, среди них гены, определяющие пониженный уровень секреции инсулина (ABCC8, KCNJ11, CAPN10, TCF7L2), гены, определяющие предрасположенность к СД 2-го типа (CDKL, FTO, HHEX/CDKN2B) [17, 18].

- *ДЛП*: уровень холестерина липопротеидов высокой плотности < 1,3 ммоль/л для женщин и < 1,0 ммоль/л для мужчин, триглицеридов > 1,7 ммоль/л. Установлено около 20 генов-кандидатов для ДЛП, среди них гены аполипопротеидов (апоА, апоЕ, апоА1, апоВ100), мутации генов 5 белков липидного метаболизма (лецитинхолестеринацилтрансфераза, белок-переносчик эфиров холестерина, липазы эндотелия — липопротеидлипаза, печеночная липаза, микросомальный белок), гены ABCA1, LXR, LDLR; LRP5, LRP6, SCD1, ассоциированные с повышенными уровнями общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности в плазме и увеличенным риском развития СД 2-го типа [13].

В ряде крупнейших фармакологических исследований установлены значимые клинико-генеалогические различия в эффективности антигипертензивной терапии ЭАГ и ее осложнений (LIFE, BRIGHT, MERIT-HF, SILHVIA). Полиморфизм генов-кандидатов при ЭАГ и МС может влиять на эффективность терапии лекарственными препаратами за счет модификации их метаболизма, всасывания, экскреции, изменения структуры и функции рецепторов, на которые воздействуют лекарства [19–21].

По современным данным [22–28], большинство этих генов следует рассматривать

и применять в клинико-генеалогических и фармакогенетических исследованиях как кандидатные при ЭАГ с метаболическими нарушениями или признаками МС.

Одним из основных компонентов МС является ЭАГ. За исключением редких моногенных форм, таких как синдром Лидла (псевдоальдостеронизм), синдром GPA (glucocorticoid-remediable aldosteronism — альдостеронизм, излечиваемый глюкокортикоидами), синдром Гордона (псевдоальдостеронизм II типа), синдром кажущегося избытка минералокортикоидов, ЭАГ представляет собой на 90–95 % многофакторное и полигенное заболевание [3]. ЭАГ занимает в структуре болезней системы кровообращения более 30 %, при этом 25–47 % лиц, страдающих ЭАГ, имеют инсулинорезистентность, АО и/или НТГ.

Генетическая предрасположенность к ЭАГ проявляется под воздействием факторов внешней среды — высококалорийного питания, избыточного потребления жиров и низкой физической активности. Эти средовые факторы способствуют развитию и прогрессированию компонентов МС при ЭАГ за счет нарушения экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина, полиморфных липидных нарушений, дефектов ферментов метаболизма глюкозы (GLUT 1-4).

Кроме того, на генетическую предрасположенность к ЭАГ влияют расовые различия, половая принадлежность, возрастной фактор, состояние прессорной активности симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, депрессорный потенциал каликреин-кининовой системы и функция почек, дисфункция эндотелия [14–16, 22–28].

Большую роль в изучении генетической природы ЭАГ играет анализ моделей наследственной спонтанной гипертензии у крыс — SHR, SP, Lyone, солечувствительных крыс Dahl [29]. Высокий уровень ренина (REN) и развитие ЭАГ в эксперименте у SHR крыс обуславливает деформация 13-й хромосомы. При изучении в эксперименте генетически детерминированного полиморфизма α - и β -адренорецепторов в лимфоцитах SHR крыс обнаружено значительное увеличение количества β_2 -адренорецепторов относительно такового у крыс WKY, у SHR-особей с подъемами АД плотность β_1 -адренорецепторов избирательно снижена, а плотность β_2 -адренорецепторов повышена. Сопоставимые результаты получены на добровольцах и лицах с отягощенной на-

следственностью по ЭАГ, причем количество β_2 -адренорецепторов у лиц с ЭАГ значительно выше, чем у лиц с высоким нормальным АД [11]. У крыс SHR/SP локус в 3-й хромосоме (HR-SPI) прямо участвует в регуляции частоты сердечных сокращений.

Выделены наиболее значимые гены, обуславливающие полиморфизм регуляторных ферментативных систем при ЭАГ. Экспрессия совокупности генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы реализуется в фенотипе высоким уровнем АД, гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), электрокардиографическими изменениями, ЭХОКГ и суточным мониторингом АД (СМАД), утолщением комплекса интимамедиа сонных артерий. Генетически детерминированный полиморфизм α - и β -адренорецепторов обуславливает дисбаланс вегетативной нервной системы, способствует формированию нарушений липидного и углеводного обменов.

По современным данным, дисфункция эндотелия — ключевое звено патогенеза ЭАГ. При изучении уровня маркеров дисфункции эндотелия установлено, что данные показатели были достоверно выше у лиц с отягощенной наследственностью в отношении ЭАГ. Так, у молодых лиц с отягощенной наследственностью по ЭАГ был выше уровень гомоцистеина, фактора Виллебранда, растворимых молекул адгезии, L-селектина, установлены ассоциации между маркерами дисфункции эндотелия и системного воспаления с параметрами СМАД и ЭХОКГ у таких лиц [28, 30–33].

В качестве маркеров дисфункции эндотелия считается перспективным изучение полиморфизма генов ферментов NO-синтазы (NOS), посредством которых синтезируется NO [30]. Ген NOS локализуется в 7-й хромосоме, существует b/a полиморфизм по интрону 4. У людей с bb генотипом уровень базального NO в 2 раза ниже, чем у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, выявлена ассоциация этого аллеля с ГЛЖ у больных ЭАГ [34, 35]. Установлен структурный полиморфизм экзона 7 гена эндотелиальной NOS (eNOS), приводящий к замене глутамина аспарагином в 298-й позиции самого полиморфного фермента, изучено влияние этой мутации на поражение органов-мишеней, в том числе субклинически.

По данным мета-анализа 26 исследований зависимости различных полиморфизмов гена eNOS с наличием ЭАГ и ИБС, гомозиготы Asp298 ассоциировались с

повышенным риском развития этих заболеваний [36].

Полиморфизм гена NADPH-оксидазы, в том числе точечная мутация C242T (замена гистидина тирозином в 72-й позиции) уменьшает оксидативный стресс у лиц с аллелью 242T. Крупное исследование полиморфизма C242T гена NADPH-оксидазы на популяционном уровне на 623 пациентах провел M. U. Moreno и установил его взаимосвязь с проявлениями ЭАГ. Так, по этим данным, генотип CC и аллель C значительно чаще встречались при ЭАГ, чем в контроле, мутация C242T несомненно влияла на прогрессирование бессимптомного атеросклероза при сочетании ЭАГ и СД 2-го типа [35].

Ген эндотелина 1 находится в хромосоме 6, состоит из 5 экзонов, 7 интронов. Связь с ЭАГ обнаружена у лиц, имеющих G/A полиморфизм (5-й экзон, положение 198 Cys (G) на Asp (A)). Получены данные о связи между полиморфизмом генов предсердного натрийуретического фактора, рецептора к нему и структурой ЛЖ у больных ЭАГ [33, 36, 37].

В экспериментальных и клинических исследованиях расшифровано участие гена ангиотензиногена в формировании профиля ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, описано более 15 полиморфных состояний [38, 39]. Мутацию T174M связывают с повышением уровня ангиотензиногена в плазме, развитием АГ и ГЛЖ. Вариант гена M235T (хромосома 01q42-43) ассоциирован с ЭАГ и эклампсией у носителей, выявлена связь степени ГЛЖ с полиморфизмом M235T. Полиморфизм этого гена обнаруживают у 20 % лиц европеоидной расы и не выявляют у негроидов и азиатов [40].

В 1990 г. обнаружен I/D полиморфизм гена АПФ (хромосома 17q23) в 16-м интроне 287-й пары нуклеотидов. I/D полиморфизм тесно связан с уровнем АПФ в плазме крови, который более высок при DD генотипе (в 2 раза по сравнению с II генотипом). При ЭАГ с кризовым течением, ЭАГ, ассоциированной с почечными нарушениями, гораздо чаще выявляется DD генотип гена АПФ, данные изменения чаще встречаются в азиатской популяции. Отличительной особенностью больных с DD полиморфизмом гена АПФ, по данным Г. В. Дзяк с соавт., является взаимосвязь между высокой ММЛЖ и вариабельностью АД в ночное время по данным СМАД [39].

По данным [12, 17, 41–44], D аллель гена АПФ может приводить к раннему формированию поражения органов-мишеней, нега-

тивному ремоделированию почечных микрососудов и дополнительным факторам риска кардиоваскулярных событий при ЭАГ. DD генотип, по данным [40, 43], является независимым предиктором увеличения ММЛЖ.

Показана ассоциация I аллеля гена АПФ с солечувствительностью, что особенно ярко проявляется в условиях солевой нагрузки. Существует взаимосвязь между I/D полиморфизмом гена АПФ, уровнем брадикинина и возможностью развития кашля при приеме ингибиторов АПФ. Существуют и различия в эффективности антигипертензивной терапии в зависимости от I/D полиморфизма гена АПФ. Так, у лиц со II генотипом отмечено максимальное снижение АД в ответ на прием диуретиков. Низкая эффективность лекарственной и немедикаментозной терапии коррелирует с DD генотипом, а больший регресс ГЛЖ за счет подавления альтернативного образования ангиотензина II отмечался при назначении АРА II (CATCH, LIFE, SILVHIA) [19–21].

Выявлена ассоциация полиморфного маркера A2350G гена АПФ со степенью выраженности ГЛЖ у мужчин с ЭАГ и СД 2-го типа (в группе носителей аллеля G ММЛЖ была существенно выше). Выявлены корреляционные связи между генотипами этого гена, ММЛЖ и толщиной межжелудочковой перегородки, аналогичные результаты получены и для I/D полиморфизма гена АПФ при различных компонентах МС.

При анализе ассоциаций перечисленных генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, по данным [38, 39], у носителей DD генотипа гена АПФ и AA M235T гена АТГ отмечался более высокий уровень норадреналина, глюкозы, активности ренина плазмы и инсулина, что следует рассматривать как ранние признаки формирования метаболических нарушений у данной категории пациентов.

Ген ATR1 и его аллель 1166C являются факторами, предрасполагающими к развитию ГЛЖ. Существует взаимосвязь I/D полиморфизма гена АПФ и AC полиморфизма ATR1-типа с уровнем АД (более высок при DD и CC аллелях изучаемых генов). Получены данные о влиянии генных полиморфных аллелей двух генов: гена АПФ и ATR1 — на показатели СМАД, ремоделирование ЛЖ и другие гемодинамические параметры у больных ЭАГ [45, 46].

Причиной предрасположенности к ЭАГ является и полиморфизм генов АТ II рецепторов. Ген АТ I рецептора (ATR1) локали-

зуется в хромосоме 3, АТ2 рецептора (ATR2) — в X хромосомах. В хромосоме 3q2pq25 определен полиморфный маркер этого гена A1166C, у больных ЭАГ чаще встречается вариант 1166C ATR1, наблюдается тесная связь C аллеля гена с высокой ММЛЖ. Выявлена модулирующая роль полиморфизма гена АТ2 рецептора (ATR1 A3123C) на формирование ГЛЖ у женщин. Полиморфизм гена рецептора А II (ATR) отмечается в 570, 1062 и 1166-й позициях, последний вариант определяет выраженность систолической функции ЛЖ, конечный диастолический диаметр, может приводить к снижению скорости мышечного сокращения МЛЖ [45, 46].

Альдостерон стимулирует синтез коллагена I типа и тесно связан с выраженностью ГЛЖ. Мутация гена фермента альдостеронсинтетазы (CYP11B2) (хромосома 8 q22), в частности ее 5'-участка (C334T) приводит к тому, что гомозиготы C имеют большую ММЛЖ [38, 39].

У больных ЭАГ в сочетании с АО и СД 2-го типа в качестве генов-кандидатов изучали взаимосвязи полиморфных маркеров генов GNB3 (C825T) AGTR1 (A1166C), ACE (A2350C и I/D) с уровнем АД, степенью ГЛЖ, концентрацией в крови провоспалительных цитокинов. Установлен вклад полиморфизма A1166C гена сосудистого рецептора 1-го типа к ангиотензину II (AGTR1) в формировании разнообразия клинических признаков ЭАГ у больных СД 2-го типа, показана связь полиморфного маркера C825T гена b3 субъединицы белка G (GNb3) с уровнем диастолического АД. Выявлена зависимость уровней интерлейкина-1 β и фактора некроза опухолей- α и наличия ГЛЖ от генотипов по гену АПФ (I/D полиморфизм) [39, 41–43]. При изучении параметров СМАД и генотипов генов-кандидатов установлена взаимосвязь параметров диастолического АД с полиморфными маркерами гена GNB3, причем самые высокие значения изучаемых показателей выявлены у носителей TT генотипа. Установлена взаимосвязь между генотипами по гену АПФ и концентрацией ИЛ-1 β у больных ЭАГ и СД 2-го типа.

Ряд полиморфизмов гена β_2 -адренорецептора Arg16Glu, Thr164Gln и C47T определяет не только уровень АД, но и размеры сердца. Генетическим субстратом, определяющим плотность β_2 -адренорецепторов, следует считать кодон 16 (Arg16Gly) и кодон 27 (Gln27Glu), обуславливающие полимор-

физмы гена β_2 -адренорецепторов и их влияние на антропометрические, эндокринные, метаболические и клиничко-гемодинамические характеристики пациентов с ЭАГ и МС [12]. Включение мутаций Arg389Gly или Ser49Gly в локус соответствующего гена определяют полиморфизм β_2 -адренорецепторов, приводящий к развитию ЭАГ. Установлено, что у лиц, гомозиготных по Arg389 аллели гена β_2 -адренорецепторов, риск развития ЭАГ и ее осложнений был достоверно выше. К основным генам-кандидатам, связанным с эффективностью терапии β -адреноблокаторами, относятся гены, кодирующие элементы системы цитохрома P450 (ген CYP2D6 — полиморфный маркер Pro34Ser), и гены, кодирующие β -адренорецепторы (ген ADRB1 — полиморфный маркер Gly389Arg) [19–21].

Наиболее ранним клиническим генетически обусловленным маркером развития увеличения АД и формирования ЭАГ является увеличение частоты сердечных сокращений. Данный феномен наиболее отчетливо прослеживается у лиц мужского пола, а также в моделях на животных. У больных ЭАГ и МС быстрее всего поражается сердце — формируются ГЛЖ, диастолическая дисфункция, утолщается комплекс интима-медиа [46, 47]. ММЛЖ, характер и степень ремоделирования миокарда являются генетически детерминированными или обусловлены наследственным фактором более чем на 60 % [46–49]. В возникновении ГЛЖ при ЭАГ в рамках МС велика роль генов-модификаторов, генов симпатoadреналовой системы, компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гена, образующего альдостерон, G-протеина, гена eNOS, эндотелина, натрийуретического фактора [45–50].

Среди генов-кандидатов при ЭАГ и МС все большее значение придается рецепторам, активируемым пролифератором пероксисом (PPAR). PPAR — ключевые ядерные факторы, играющие роль в изменении экспрессии генов, вовлеченных в метаболизм глюкозы и липидов. Регулируя транскрипцию генов, они могут играть роль пускового фактора в прогрессировании метаболических нарушений, предрасполагающих к атеросклерозу, и обладают прямым атерогенным эффектом на сосудистую стенку. Ген, кодирующий PPAR α , локализуется на 22-й хромосоме, экспрессируется в тка-

нях с высоким показателем окисления свободных жирных кислот. Он регулирует экспрессию генов, вовлеченных в β -окисление свободных жирных кислот, влияет на транспортный протеин свободных жирных кислот (FATP), транслоказу свободных жирных кислот (FAT), протеин, связывающий свободные жирные кислоты (FABP), и UCP 2 и 3. В гене PPAR α обнаружено 2 полиморфизма Leu162Val в экзоне 5 и C24313G в интроне 7. Полиморфные маркеры гена PPAR α и Pro12Ala PPAR γ_2 ассоциируются с рядом метаболических факторов: уровнем глюкозы, инсулина, С-пептида, высоким риском развития ЭАГ и СД 2-го типа [37, 51–54].

В качестве генетических маркеров при ЭАГ с метаболическими нарушениями остается актуальным определение аддуктина, антигенов системы АВ0, главного локуса гистосовместимости, CD- и DR-антигенов, гаптоглобина, генов про- и антикоагулирующих систем (генов V, VII, IX и X факторов свертывания крови, изоформ гена ингибитор активатора плазминогена (PAI)-1), дерматоглифических показателей. В последнее время в качестве генов-кандидатов при ЭАГ и МС определяются гены параоксоназы-1, гены субъединиц протеасом, кальцитонинген-регулирующего пептида, гены адипокинов (ген лептина G133 LEP, адипонектина и его рецепторов ADIPOQ (3q27), AdipoR, висфатина Visfatin +/-, резистина и резистиноподобных молекул FIZZ3, RELMs, анорексигенного нейропептида CART) [6, 55–59].

В заключение следует отметить расширение спектра клиничко-генеалогических и фармакогенетических исследований в Украине и Российской Федерации, тенденцию к использованию в качестве генетических маркеров множественных ассоциаций ряда генных аллелей [1, 12, 13, 24, 31, 60], позволяющих повысить специфичность и качество ранней диагностики и терапии ЭАГ, протекающей с метаболическими нарушениями. Перспективными следует считать углубленные популяционные исследования по изучению генетического субстрата при ЭАГ и МС, что позволит лучше понять патофизиологические и молекулярно-генетические механизмы этих состояний, разработать фармакогенетическую стратегию ведения больных с учетом их индивидуального «генетического паспорта».

Список литературы

1. Чазов Е. И. Перспективы кардиологии в свете прогресса фундаментальной науки / Е. И. Чазов // Тер. архив. — 2009. — № 9. — С. 5–8.
2. Shimamoto K. Metabolic syndrome / K. Shimamoto, T. Miura // Nippon Rinso. — 2009. — V. 67 (4). — P. 771–776.
3. Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: состояния, ассоциированные с гипокалиемией. Сообщение II. Синдром Лиддла / И. Г. Каюков, А. В. Смирнов, М. А. Шабунин [и др.] // Нефрология. — 2009. — Т. 13, № 1. — С. 98–106.
4. Мешков А. Н. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика / А. Н. Мешков, П. П. Малышев, В. В. Кухарчук // Тер. архив. — 2009. — № 9. — С. 23–28.
5. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation / P. Dandona, A. Aljada, A. Chaudhuri [et al.] // Circulation. — 2005. — V. 111. — P. 1448–1454.
6. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome / Y. Matsuzawa // Semin. Vasc. Med. — 2005. — V. 5, № 1. — P. 34–39.
7. Внезапная сердечная смерть и полиморфизм генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний / М. И. Воевода, И. В. Куликов, В. Н. Максимов [и др.] // Кардиология. — 2009. — № 4. — С. 52–57.
8. Вплив спадкових факторів на наявність і вираженість компонентів метаболічного синдрому у хворих з артеріальною гіпертензією / В. А. Чернишов, І. І. Єрмакович, С. В. Белозьорова, О. В. Фісенко // Укр. кардіол. журнал. — 2006. — № 4. — С. 27–32.
9. Adults Treatment Panel III. Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // Circulation. — 2002. — V. 106 (25). — P. 3143–3421.
10. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryden, E. Standl, M. Bartnik [et al.] // European Heart J. — 2007. — V. 28, № 1. — P. 88–137.
11. High-normal blood pressure is associated with a cluster of cardiovascular and metabolic risk factors: a population-based study / S. Bo, R. Gambino, L. Gentile [et al.] // J. Hypertens. — 2009. — V. 27 (1). — P. 102–108.
12. Сидорчук Л. П. Апоптоз-цитокінова сигнальна система і генетичний поліморфізм у хворих з артеріальною гіпертензією / Л. П. Сидорчук // Серце і судини. — 2007. — № 4. — С. 66–74.
13. Pruijm M. Genetique et hypertension arterielle: qu'avons nous appris? / M. Pruijm, M. Bochud, M. Burnier // Revue Medicale Suisse. — 2009. — V. 216. — P. 1763–1764, 1766–1768, 1770.
14. Ковалева О. Н. Влияние полиморфизма генов адренорецепторов на развитие ожирения и метаболических нарушений (обзор литературы) / О. Н. Ковалева, С. В. Виноградова, Н. А. Кравченко // Журнал Академії медичних наук України. — 2008. — № 3. — С. 450–469.
15. Сидорчук Л. П. Інсулінорезистентність і поліморфізм генів ACE, AGTR1, ADRβ1, eNOS та PPAR-γ2 у хворих на артеріальну гіпертензію / Л. П. Сидорчук // Кровообіг та гемостаз. — 2008. — № 3. — С. 27–34.
16. Полиморфные маркеры генов CNB3 (C825T), AGTR1 (A1166C) и I/D у больных артериальной гипертензией, сочетающейся с сахарным диабетом типа 2 / Р. С. Карпов, К. В. Пузырев, О. А. Кошельская [и др.] // Тер. архив. — 2004. — № 6. — С. 30–35.
17. Клинико-генетические детерминанты нарушений углеводного обмена у больных с артериальной гипертензией и избыточной массой тела / Ж. Д. Кобалава, В. В. Носиков, В. В. Толкачева [и др.] // Кардиология. — 2005. — № 4. — С. 37–43.
18. Назаренко Г. И. Структурные маркеры атеросклероза и генетические полиморфизмы в прогнозировании риска коронарных событий / Г. И. Назаренко, Е. Б. Клейменова, Р. Г. Романов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2008. — № 6. — С. 119–127.
19. Минушкина Л. О. Индивидуальная чувствительность к антигипертензивным препаратам: генетические аспекты : обзор / Л. О. Минушкина, Д. А. Затеищikov, Б. А. Сидоренко // Кардиология. — 2005. — № 7. — С. 58–65.
20. Бабак О. Я. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии / О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко, С. В. Виноградова // Укр. тер. журнал. — 2006. — № 2. — С. 92–99.
21. Целуйко В. И. Влияние I/D полиморфизма гена АПФ на антигипертензивную эффективность ингибиторов АПФ и сартанов у больных с артериальной гипертензией / В. И. Целуйко, О. В. Пелецкая // Серце і судини. — 2008. — № 4. — С. 47–53.
22. Генетические аспекты развития микроальбуминурии у больных с гипертонической болезнью / Л. О. Минушкина, В. А. Бражник, В. В. Носиков [и др.] // Кардиология. — 2008. — № 11. — С. 29–35.

23. Батюшин М. М. Популяционное и индивидуальное прогнозирование уровня артериального давления / М. М. Батюшин, В. П. Тереньев // Рос. кардиол. журнал. — 2006. — № 2. — С. 50–55.
24. Association of 77 polymorphisms in 52 candidate genes with blood pressure progression and incident hypertension: the Women's Genome Health Study / D. Conen, S. Cheng, L. L. Steiner [et al.] // J. Hypertens. — 2009. — V. 27 (3). — P. 476–483.
25. Пузырев В. П. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы) / В. П. Пузырев // Клиническая медицина. — 2003. — № 1. — С. 12–18.
26. Яблучанский Н. И. Наследственные факторы риска артериальной гипертензии: обзор / Н. И. Яблучанский, Е. Г. Даценко, И. Г. Крайз // Укр. кардиол. журнал. — 2004. — № 1. — С. 117–121.
27. Артериальная гипертензия и ее связь с наследственной отягощенностью в мужской популяции Новосибирска (программа ВОЗ MONICA) / Ю. П. Никитин, М. И. Воевода, В. Н. Максимов [и др.] // Кардиология. — 2005. — № 8. — С. 44–45.
28. Тихонова С. А. Состояние функции эндотелия у молодых мужчин с нормальным, высоким нормальным АД и артериальной гипертензией I степени в зависимости от наследственной предрасположенности к гипертонической болезни / С. А. Тихонова // Укр. тер. журнал. — 2006. — № 1. — С. 18–32.
29. Upregulation of Na⁺ and Ca²⁺ transporters in arterial smooth muscle from ouabain-induced hypertensive rats / M. V. Pulina, A. Zulian, R. Berra-Romani [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2010. — V. 298 (1). — P. 263–274.
30. Тихонова С. А. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы у мужчин молодого возраста с различными уровнями артериального давления и наследственным анемизмом по артериальной гипертензии / С. А. Тихонова, К. В. Литовкин // Укр. кардиол. журнал. — 2008. — № 5. — С. 53–57.
31. Сидорчук Л. П. Поліморфізм п'яти генів, комплекс інтима-медіа сонних артерій та ендотеліальна дисфункція у хворих на артеріальну гіпертензію / Л. П. Сидорчук // Укр. тер. журнал. — 2009. — № 1. — С. 76–84.
32. Щепіна Н. В. Маркери дисфункції ендотелію та запалення у молодих осіб з обтяженою спадковістю щодо артеріальної гіпертензії / Н. В. Щепіна, М. А. Станіславчук // Укр. кардиол. журнал. — 2007. — № 3. — С. 59–63.
33. Коваленко В. Н. Гены эндотелиальных факторов и артериальная гипертензия: лекция / В. Н. Коваленко, Е. Н. Рябоконь // Укр. кардиол. журнал. — 2003. — № 1. — С. 126–131.
34. Влияние полиморфизмов генов эндотелиальной NO-синтазы и NADPH-оксидазы на развитие осложнений артериальной гипертензии / Т. Ю. Кузнецова, Д. В. Гаврилов, И. П. Дуданов [и др.] // Кардиология. — 2008. — № 3. — С. 27–33.
35. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензина II, NO-синтазы, эстрогеновых рецепторов и гендерные различия в их влиянии на развитие сердечно-сосудистой патологии / С. М. Терещенко, Д. А. Затеищиков, И. В. Жиров [и др.] // Кардиология. — 2009. — № 4. — С. 58–62.
36. Endothelial nitric oxide synthase genetic variation and essential hypertension risk in Han Chinese: the Fangshan study / W. Q. Niu, Y. Qi, L. T. Zhang [et al.] // J. Hum. Hypertens. — 2009. — V. 23 (2). — P. 136–139.
37. Sigmund C. D. Endothelial and vascular muscle PPARgamma in arterial pressure regulation: lessons from genetic interference and deficiency / C. D. Sigmund // Hypertension. — 2010. — V. 55 (2). — P. 437–444.
38. Анализ вклада генов CYP11B2, REN и AGT в генетическую предрасположенность к артериальной гипертонии, протекающей с гиперальдостеронизмом / Н. М. Чихладзе, Х. Ф. Самедова, М. А. Судомоина [и др.] // Кардиология. — 2008. — № 1. — С. 37–42.
39. Дзяк Г. В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензивной системы у больных с гипертонической болезнью / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник // Укр. кардиол. журнал. — 2008. — № 2. — С. 37–43.
40. Genotype-phenotype analysis of angiotensinogen polymorphisms and essential hypertension: the importance of haplotypes / W. S. Watkins, S. C. Hunt, G. H. Williams [et al.] // J. Hypertens. — 2010. — V. 28 (1). — P. 65–75.
41. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of insulin resistance in PCOS / O. Celik, E. Yesilada, S. Hascalik [et al.] // Reprod. Biomed. Online. — 2010. — V. 20 (4). — P. 492–498.
42. Роль полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента в реализации влияния суточного профиля артериального давления на формирование гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией / Г. В. Дзяк, Н. Г. Горovenko, Т. В. Колесник [и др.] // Укр. кардиол. журнал. — 2007. — № 6. — С. 31–37.
43. Багмет А. Д. I/D-полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, морфофункциональное состояние сердца и суточный профиль артериального давления у молодых мужчин с артериальной гипертонией / А. Д. Багмет, Н. С. Шестопаля // Тер. архив. — 2005. — № 9. — С. 18–20.

44. Гефтер Ю. О. Стан міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від варіанту генотипу рецепторів ангіотензину II 1-го типу та наявності судинних ускладнень / Ю. О. Гефтер, В. М. Жебель // Галицький лікарський вісник. — 2006. — № 1. — С. 20–24.
45. Генотип рецептора до ангіотензину II 1-го типу як фактор впливу на структуру та функцію міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу різної тяжкості / В. М. Жебель, О. Л. Старжинська, Ю. О. Гефтер [та ін.] // Артериальная гипертензия. — 2009. — № 1. — С. 24–29.
46. Resveratrol prevents the development of pathological cardiac hypertrophy and contractile dysfunction in the SHR without lowering blood pressure / S. J. Thandapilly, P. Wojciechowski, J. Behbahani [et al.] // Am. J. Hypertens. — 2010. — V. 23 (2). — P. 192–196.
47. Ассоциация клинической картины и выраженности гипертрофии левого желудочка с I/D полиморфизмом гена ACE у больных гипертрофической кардиомиопатией и гипертоническим сердцем / М. Д. Смирнова, Т. В. Фофанова, З. Б. Хасанова [и др.] // Рос. кардиол. журнал. — 2009. — № 2. — С. 65–69.
48. Структура факторов риска, пораженных органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах / С. А. Бойцов, А. М. Уринский, Р. Л. Кузнецов, Ю. М. Поздняков // Кардиология. — 2009. — № 4. — С. 19–24.
49. Шляхто Е. В. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни / Е. В. Шляхто, А. О. Конради, О. М. Моисеева // Тер. архив. — 2004. — № 6. — С. 51–58.
50. A common variant of the eNOS gene (E298D) is an independent risk factor for left ventricular hypertrophy in human essential hypertension / Y. Xin, X. Song, H. Xue [et al.] // Clin. Sci. (Lond). — 2009. — V. 117 (2). — P. 67–73.
51. Генетические предикторы гипертрофии левого желудочка: играет ли роль полиморфизм генов ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом? : обзор / А. О. Минущкина, В. А. Бражник, Д. А. Затеищikov [и др.] // Кардиология. — 2003. — № 12. — С. 71–75.
52. Расин М. С. Полиморфизм пероксисом пролифератор-активирующих рецепторов: новый аспект патогенеза атеросклероза, эссенциальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа / М. С. Расин, И. П. Кайдашев, А. М. Расин // Укр. тер. журнал. — 2004. — № 4. — С. 57–62.
53. Нарушение углеводного обмена и полиморфные маркеры гена PPAR α у пациентов с мягкой артериальной гипертензией и избыточной массой тела / В. В. Толкачева, Ж. Г. Тигай, Ж. Д. Кобалава, В. С. Моисеев // Клин. фармакология и терапия. — 2005. — № 2. — С. 21–25.
54. Омега-3 поліненасичені жирні кислоти стимулюють експресію PPAR-залежних генів / С. П. Каплінський, А. М. Шиш, В. С. Нагібін [та ін.] // Фізіол. журн. — 2009. — Т. 55, № 2. — С. 37–43.
55. Алельний поліморфізм генів, що кодують субодиниці протеасоми, та ймовірність розвитку артеріальної гіпертензії у підлітків / С. В. Гончаров, В. Є. Досенко, М. В. Хайтович, О. О. Мойбенко // Фізіол. журн. — 2009. — Т. 55, № 2. — С. 3–10.
56. Sanghera D. K. Genetic variation in the paraoxonase-3 (PON3) gene is associated with serum PON1 activity / D. K. Sanghera, S. Manzi, R. L. Minster // Ann. Hum. Genet. — 2008. — V. 72. — P. 72–81.
57. Ассоциация полиморфизма Q192R гена PON1 с сахарным диабетом 2 типа / М. Ю. Горшунская, Ю. И. Караченцев, Л. А. Атраментова [и др.] // Проблемы эндокринной патологии. — 2009. — № 4. — С. 5–11.
58. Визир В. А. Клиническое значение кальцитонинген-регулирующего пептида при гипертонической болезни / В. А. Визир, И. Н. Волошина // Ліки України. — 2009. — № 5 (131). — С. 113–115.
59. Kralisch S. Adipokines in diabetes and cardiovascular diseases / S. Kralisch, G. Sommer, C. M. Deckert // Minerva Endocrinol. — 2007. — V. 32 (3). — P. 161–171.
60. Горовенко Н. Г. Медична генетика: чи можна лікувати через «матрицю»? / Н. Г. Горовенко // Терапія. — 2010. — № 1 (43). — С. 7–10.

Д.К. Милославський, І.О. Снігурська, О.М. Литвинова, О.В. Мисниченко, О.М. Щенявська
ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ ПРИ ЕСЕНЦІАЛЬНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ, АСОЦІЙОВАНИЙ
З ПРОЯВАМИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Проаналізовано дані літератури щодо ролі поліморфних генетичних маркерів при есенціальній артеріальній гіпертензії і компонентах метаболічного синдрому. Обговорено значущість і актуальність використання в якості маркерів множинних асоціацій генних алелей, що дозволяють підвищити специфічність і якість ранньої діагностики гіпертензії, що протікає з метаболічними порушеннями.

Ключові слова: есенціальна артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, поліморфні генетичні маркери.

D.K. Miloslavsky, I.A. Snegurskaya, O.N. Litvinova, O.V. Misnichenko, Ye.N. Shenyavskaya

THE GENETIC MARKERS OF ESSENTIAL HYPERTENSION WHICH ASSOCIATED WITH THE METABOLIC SYNDROME FEATURES

The literary data about the role of polymorphic genetic markers at essential hypertension and components of metabolic syndrome are analysed. Meaningfulness and actuality of the use as markers of plural associations of genes alleles, allowing to promote specificity and quality of the hypertension early diagnostics, flowing with metabolic violations, is discussed.

Key words: *essential hypertension, metabolic syndrome, polymorphic genetic markers.*

Поступила 17.02.10

ТЕРАПІЯ

УДК 616.12–008.331.1–056.2–092:612.015.14:612.015.32

Т.М. Амбросова

МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ І ДИСБАЛАНС АДИПОКІНІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет

Встановлювали особливості змін вуглеводного і ліпідного обмінів та активності адипокінів у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від наявності надмірної маси тіла і різних ступенів ожиріння. У хворих на артеріальну гіпертензію у міру зростання ступеня ожиріння відбувалось погіршення вуглеводного обміну, які проявляються гіперінсулінемією, підвищенням рівня глюкози та глікозильованого гемоглобіну і зростанням інсулінорезистентності (відповідно зростання індексу НОМА). У хворих на артеріальну гіпертензію у міру зростання ступеня ожиріння спостерігається порушення ліпідного обміну, що проявляються валідним зростанням рівня тригліцеридів та атерогенного аполіпопротеїну В. У хворих на артеріальну гіпертензію у міру зростання індексу маси тіла прогресивно підвищується концентрація фактора некрозу пухлин- α та інгібітору активатора плазміногену-1 з паралельним зменшенням рівня адипонектину. У хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням встановлено позитивні зв'язки фактора некрозу пухлин- α з глікозильованим гемоглобіном та аполіпопротеїном В, інгібітору активатора плазміногену-1 з рівнем глюкози, негативні лінійні залежності адипонектину з масою тіла та індексом Т/С, а також чіткі з високим ступенем кореляції зв'язки аполіпопротеїну В з рівнем інсуліну, індексом інсулінорезистентності НОМА, концентрацією фактора некрозу пухлин- α .

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, інсулінорезистентність, адипокіни — адипонектин, фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін-6, інгібітор активатора плазміногену-1.

Ожиріння розглядається як валідний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань у зв'язку з тим, що ризик захворюваності й смертності від різних причин у осіб з ожирінням значно вищий. Так, у осіб з індексом маси тіла (ІМТ) > 25 кг/м² ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) вдвічі вищий, а при ІМТ > 29 кг/м² — учетверо вищий, ніж в осіб з нормальним ІМТ [1].

Епідеміологічні дослідження доводять, що 75 % випадків АГ асоціюються з ожирінням [2], хоча точний механізм взаємовпливу АГ та ожиріння залишається до кінця не з'ясованим.

Результати дослідження NHANES III представляють показники поширеності ви-

сокого артеріального тиску (АТ) у групах з нормальною та підвищеною масою тіла: у чоловіків АТ прогресивно збільшується пропорційно підвищенню ІМТ з 15 % при ІМТ < 25 кг/м² до 42 % при ІМТ ≥ 30 кг/м²; серед жінок відмічають подібні тенденції — поширеність АГ становила 15 % при ІМТ < 25 кг/м² і 38 % при ІМТ > 30 кг/м². Також встановлено чітку й високу кореляцію між ожирінням і АГ, а саме: визначено лінійний взаємозв'язок між ІМТ і рівнями систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ) та пульсового тиску в американській популяції — на регресивній моделі встановлено, що САТ підвищується на 1 мм рт. ст. при збільшенні ІМТ на 1,7 кг/м² у чоловіків і 1,25 кг/м² у

©Т.М. Амбросова, 2010

жінок і при збільшенні окружності талії на 4,5 см у чоловіків і 2,5 см у жінок [3].

Основні порушення при ожирінні як метаболічному захворюванні спостерігаються на рівні проміжного обміну речовин у клітинах, зокрема в адипоцитах. Жирова тканина є не тільки місцем депонування жиру, а й центром, де безперервно протікають процеси ліполізу й ліпогенезу, при динамічній рівновазі яких маса жиру в депо залишається постійною. Дані епідеміологічних і клінічних досліджень свідчать про те, що адипозна тканина може розглядатися як фактор активної ендокринної регуляції, що пов'язано із секрецією різних гормонів, факторів росту та адипокінів — гормоноподібних речовин (adipose derived hormones) — адипонектин, лептин, грелін, фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ангіотензиноген, трансформуючий фактор росту- β та ін. (близько 100). Саме вони можуть стати додатковими ланками в ланцюзі патогенезу порушень вуглеводного і ліпідного обмінів, які призводять до розвитку кардіоваскулярних захворювань, інсулінорезистентності (ІР), ожиріння.

Ожиріння є головним чинником розвитку комплексу метаболічних порушень вуглеводного й ліпідного обмінів, які вносять негативний внесок у формування та прогресування ІР, ІХС та її ускладнень, цукрового діабету 2-го типу (ЦД 2-го типу) та відносять групу з АГ та супутнім ожирінням до високого ризику з несприятливим перебігом захворювання [4, 5].

Мета роботи — встановити особливості змін вуглеводного, ліпідного обмінів та активності адипокінів у хворих на АГ залежно від наявності надмірної маси тіла і різних ступенів ожиріння.

Матеріал і методи. Обстежено 96 пацієнтів (27 чоловіків і 69 жінок) середнього віку ($59,17 \pm 1,35$) року з АГ. Верифікацію діагнозу, визначення стадії і ступеня АГ проведено згідно з критеріями, рекомендованими у 2007 році Європейським товариством гіпертензії (ESH) / Європейським товариством кардіологів (ESC).

Наявність і ступінь ожиріння оцінювали за ІМТ: $\text{ІМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2\text{(м}^2\text{)}$.

Для детального вивчення порушень вуглеводного, ліпідного й адипокінового профілів ми розподілили всіх гіпертензивних пацієнтів залежно від ІМТ: 1-шу групу склали 12 пацієнтів з нормальною масою тіла ($\text{ІМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$), 2-гу — 22 пацієнти з надмірною масою тіла ($\text{ІМТ} = 25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$),

3-тю — 30 пацієнтів з ожирінням 1-го ступеня ($\text{ІМТ} = 30,0\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$), 4-ту — 21 пацієнт з ожирінням 2-го ступеня ($\text{ІМТ} = 35,0\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$), 5-ту — 11 пацієнтів з ожирінням 3-го ступеня ($\text{ІМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$).

Для контролю вуглеводного обміну в сироватці крові, узятій натщесерце, визначали вміст глюкози глюкозооксидазним методом. Як інформативний метод характеристики довгострокового глікемічного контролю використовували визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}). За допомогою імуноферментної методики визначали рівень інсуліну з використанням набору фірми «DRG Instruments GmbH» (Німеччина). ІР оцінювали за допомогою гомеостатичної моделі визначення, або критерію НОМА (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance): $\text{концентрація інсуліну (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза натщесерце (ммоль/л)} / 22,5$. ІР вважали доведеною за визначенням величини НОМА більше 2,77.

Адипокіновий профіль включав визначення ФНП- α , ІЛ-6, адипонектину й інгібітору активатора плазміногену-1 (ІАП-1). Рівень ФНП- α визначали імуноферментним методом набором фірми «Вектор Бест» (Росія), рівень ІЛ-6 — імуноферментною методикою за допомогою набору «ProCon-IL-6» (Росія), рівень адипонектину в сироватці крові — за допомогою імуноферментної методики з використанням набору фірми «BioVendor» (Німеччина). Концентрацію ІАП-1 визначали з використанням імуноферментної методики за допомогою набору фірми Technoclone (Австрія). Всі імуноферментні дослідження проводили на імуноферментному аналізаторі Fax Start (США).

Біохімічне дослідження включало визначення концентрацій загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ферментативним методом з використанням наборів реагентів «Diason DS» (DDS, Росія). Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Friedewald: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22)$, де $\text{ТГ}/2,22$ — вміст холестерину у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ). Коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою Ф.М. Климова: $\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$. Концентрацію аполіпопротеїну В (апоВ) визначали імуноферментним методом з використанням наборів фірми «Orion Diagnostica» (Фінляндія).

Отримані результати статистично оброблені. Результати представлені як ($M \pm SE$), де M — середнє значення показника; SE — стандартна похибка. Достовірність відмінностей між показниками, що вивчаються, визначали за допомогою двохвибіркового t -критерію Стюдента.

Результати та їх обговорення. При оцінці гемодинамічних показників у хворих на АГ у міру зростання ІМТ спостерігалось вірогідне збільшення САТ у осіб з 3-м ступенем ожиріння, ДАТ характеризувався вірогідно значущим підвищенням у групах з ожирінням 1-го та 3-го ступенів, зміни ЧСС не були вірогідно відмінними (таблиця).

Найбільш достовірні відмінності спостерігалися при оцінці вуглеводного спектра у міру зростання ІМТ. Концентрації інсуліну стійко підвищувались ($p < 0,05$ у всіх випадках), але у пацієнтів з 3-м ступенем ожиріння де-що знижувались, однак достовірно відрізнялися від показника групи з нормальною масою тіла ($p < 0,05$). Зниження рівня інсуліну в групі з морбідним ожирінням 3-го ступеня підтверджує дані про те, що у осіб з ожирінням після компенсаторної гіперінсулінемії формується зниження інсулінсекреторної дії β -клітин підшлункової залози і сприяє формуванню ЦД 2-го типу. Рівень глікозильованого гемоглобіну в групах по-

Динаміка змін вуглеводів, ліпідів та адипокінів у хворих на АГ залежно від ІМТ

Показник	Група хворих на АГ				
	без ожиріння (n=12)	з надмірною масою тіла (n=22)	з ожирінням 1-го ступеня (n=30)	з ожирінням 2-го ступеня (n=21)	з ожирінням 3-го ступеня (n=11)
ІМТ, кг/м ²	23,89±0,36	27,28±0,27 [#]	32,45±0,23 [#]	35,89±0,31 [#]	43,75±0,97 [#]
ОТ, см	75,83±2,60	87,30±2,10 [#]	96,96±2,29 [#]	95,43±2,34 [#]	110,55±4,69 [#]
ОС, см	97,16±1,77	104,14±1,38	109,70±1,50	108,70±1,54	127,64±4,88
Т/С	0,78±0,03	0,84±0,01	0,88±0,01	0,88±0,01	0,87±0,02
Маса, кг	64,75±1,41	77,59±1,71 [#]	91,70±1,46 [#]	97,70±1,81 [#]	115,00±4,01 [#]
САТ, мм рт. ст.	151,25±7,18	156,14±5,34	163,33±4,48	163,83±5,96	167,73±5,53 [#]
ДАТ, мм рт. ст.	87,50±3,34	93,82±2,75	96,66±2,69 [#]	93,00±2,85	96,36±4,27 [#]
ЧСС, уд/хв	77,50±2,78	84,55±3,76	83,16±2,08	83,67±1,73	86,55±2,43
Інсулін, мкОД/мл	11,55±2,41	16,57±3,00 [#]	20,75±2,32 [#]	24,94±2,60 [#]	20,87±4,01 [#]
НbA _{1c} , %	5,24±0,28	5,28±0,30	6,30±0,43 [#]	5,96±0,47 [#]	6,84±1,09 [#]
Глюкоза, ммоль/л	5,63±0,25	5,98±0,47	6,59±0,38 [#]	6,76±0,38 [#]	7,00±1,02 [#]
НОМА, у. о.	3,01±0,65	5,39±1,71 [#]	6,30±0,88 [#]	7,99±1,13 [#]	7,48±2,30 [#]
ЗХС, ммоль/л	5,53±0,30	5,79±0,39	6,03±0,24	5,69±0,21	5,60±0,39
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,55±0,01	1,54±0,10	1,57±0,08	1,63±0,08	1,88±0,12
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,01±0,26	3,60±0,34	3,45±0,26	3,01±0,24	2,99±0,32
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,83±0,04	0,80±0,05	0,84±0,04	0,81±0,04	0,79±0,07
КА, у. о.	2,20±0,16	2,90±0,26	2,86±0,15	2,66±0,16	2,02±0,19
ТГ, ммоль/л	1,63±0,11	1,80±0,11 [#]	1,87±0,09 [#]	1,77±0,09 [#]	1,77±0,16 [#]
АпоВ, г/л	0,78±0,16	1,50±0,29 [#]	1,56±0,24 [#]	2,02±0,29 [#]	1,68±0,38 [#]
ФНП-α, нг/мл	6,92±2,18	16,15±4,13 [#]	19,92±4,24 [#]	20,19±4,79 [#]	28,46±9,39 [#]
ІЛ-6, нг/мл	10,93±0,61	11,80±0,51	12,24±0,46	12,36±0,50	12,23±0,38
Адипонектин, мкг/мл	9,42±0,95	6,77±0,80 [#]	5,51±0,58 [#]	5,19±0,60 [#]	5,91±1,20 [#]
ІАП-1, нг/мл	153,61±11,92	151,59±6,87	163,37±5,60 [#]	165,72±5,70 [#]	170,94±8,82 [#]

Примітки: 1. ОТ — окружність талії; індекс Т/С — співвідношення талія/стегна.

2. [#] $p < 0,05$; достовірно у порівнянні з показником хворих на АГ з нормальною масою тіла.

рівняння був достовірно підвищеним при ожирінні 1–3-го ступенів ($p < 0,05$ у всіх випадках). Рівень глюкози натще характеризувався аналогічною тенденцією зростання в групах з ожирінням: найвищий показник відмічався в групі хворих з ожирінням 3-го ступеня ($p < 0,05$ у всіх випадках), а в групі з надмірною масою тіла вірогідно не відрізнявся від такого у осіб з нормальним ІМТ. Індекс ІР — НОМА — значно вірогідно підвищувався як у осіб з надмірною масою тіла, так і у хворих з ожирінням різного ступеня. Але слід зазначити, що в групі гіпертензивних пацієнтів з нормальною масою тіла НОМА був значно вищий за нормальні показники (3,01 проти 2,77).

При оцінці показників ліпідного обміну нами не було виявлено достовірних відмінностей, за винятком достовірного зростання рівня тригліцеридів та концентрації апоВ. На відміну від ліпопротеїдів, що входять до рутинного аналізу, при оцінці апоВ виявлено достовірно значуще зростання у міру збільшення ІМТ з деяким зниженням у пацієнтів з 3-м ступенем ожиріння ($p < 0,05$ у всіх випадках). Отримані нами результати узгоджуються з існуючими, які демонструють, що проатерогенного апоВ є найбільш високоінформативним фактором ризику атеросклеротичних ускладнень, ніж інші атерогенні індекси, що дозволяє віднести групу хворих на АГ з надмірною масою тіла та ожирінням до групи високого ризику ІХС [6].

Таким чином, при оцінці стану вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих при поєднанні АГ та ожиріння зафіксовані гіперінсулінемія, гіперглікемія, формування та прогресування ІР, гіпертригліцеридемія та збільшення концентрації проатерогенного апоВ. Отримані нами дані стосовно змін вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на АГ з супутнім ожирінням співвідносять з даними дослідження IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study), в якому було проаналізовано дані 1522 пацієнтів 49–69 років і встановлено, що у хворих з тригліцеридемією і високим рівнем апоВ спостерігаються гіперглікемія й ІР [7]. А зміни концентрацій апоВ автори вважають найбільш точним фактором визначення серцево-судинного ризику, ніж традиційні коефіцієнти атерогенності плазми, що підтверджено нашим дослідженням, де найбільш чутливим маркером змін ліпідного спектра виявився апоВ, вірогідне підвищення якого було зафіксовано у осіб як з надмірною ма-

сою тіла, так і з різними ступенями ожиріння з максимальною концентрацією в групі хворих на АГ з ожирінням 3-го ступеня.

Встановлено, що ожиріння спричиняє зниження інсулінсекреторної функції β -клітин. Даний факт пов'язують з ефектами глюкозо- та ліпотоксичності, причому при ожирінні саме ліпотоксичність виходить на провідні позиції, тому що на тлі надлишкових потоків вільних жирних кислот, які надходять із їжею, порушення ліпідного обміну відбуваються набагато раніше, ніж з'являється гіперглікемія. У нашому дослідженні встановлено, що рівень глюкози у середньому коливався від нормальних значень до 7,0 ммоль/л. Вчені вважають, що насамперед ліпотоксичність може розглядатися як первинне порушення, що сприяє зниженню секреції й дії інсуліну і, як наслідок, розвитку ЦД 2-го типу [8, 9].

При оцінці активності адипокінів у гіпертензивних пацієнтів у міру зростання ІМТ спостерігалися достовірно значущі підвищення концентрації ФНП- α у осіб як з надмірною масою тіла, так і з ожирінням, з максимальним рівнем у групі з ожирінням 3-го ступеня. Подібні зміни активності ФНП- α співпадають з даними інших досліджень, у яких доведено, що у пацієнтів з ожирінням синтезується значно більше ФНП- α , ніж у пацієнтів, що мають нормальну масу тіла, а при зниженні маси тіла, навпаки, фіксується зниження сироваткової концентрації ФНП- α [10–12].

За нашими даними, експресія ФНП- α чітко взаємопов'язана з антропометричними даними (ІМТ, ОТ, індексом Т/С), що підтверджує гіпотезу про патофізіологічну роль гормоноподібних адипокінів у формуванні АГ, асоційованої з надмірною масою тіла й ожирінням, та визначає роль ФНП- α як активного учасника формування ІР, наявність якої у хворих на АГ з ожирінням становить понад 80 %, а за нашими даними спостерігається навіть у осіб з нормальною масою тіла і зростає вірогідно зі збільшенням ступеня ожиріння.

Рівень ІЛ-6 залежно від показників ІМТ мав тенденції незначного зростання, але не був статистично значущим. За даними [13], встановлено позитивні кореляції зростання рівня ІЛ-6 у осіб з ожирінням, але ми не отримали подібних результатів.

При оцінці змін адипонектину у осіб з АГ у міру зростання ІМТ нами встановлено чіткі тенденції валідного зниження рівня даного адипокіну, які були вірогідно мен-

шими вже у осіб з надмірною масою тіла і знижувались у міру зростання ступеня ожиріння у порівнянні з його рівнем у гіпертензивних пацієнтів з нормальною масою тіла. Ці дані співвідносяться з результатами інших досліджень, у яких встановлено, що гіпоадипонектинемія спостерігається у хворих на АГ [14–16] та з ожирінням [17, 18] і розглядається як ранній маркер розвитку ЦД 2-го типу та ІХС, бо за фізіологічних умов адипонектин у нормальних концентраціях забезпечує антидіабетогенні й антиатеросклеротичні ефекти, але точні молекулярні механізми цього взаємовпливу ще з'ясовуються.

Зміни активності іншого адипокіну, який є представником фібринолітичної системи, — ІАП-1 — характеризувались зростанням у осіб лише з ожирінням: максимальні цифри зафіксовані у хворих на АГ з ожирінням 3-го ступеня. Ці дані підтверджені результатами інших досліджень [19, 20], які встановлюють вірогідні зв'язки підвищення рівня ІАП-1 з гіперглікемією, гіперінсулініемією, ІР та гіпертригліцеридемією. Таким чином, встановлене в нашому дослідженні зростання активності ІАП-1 відповідно до ступеня ожиріння у пацієнтів з АГ підтверджує важливу роль ІАП-1 у патологічних механізмах гіперкоагуляції, а ІАП-1 може розглядатися як фактор ризику прогресування атеротромбогенних ускладнень у хворих на АГ з супутнім ожирінням.

Отримані нами дані щодо зростання активності таких адипокінів, як ФНП- α і ІАП-1, при паралельному зниженні рівня адипонектину в групі осіб у міру зростання ІМТ свідчать про підвищення активності прозапальних і протромбогенних маркерів. Аналогічні результати зафіксовані в клінічному дослідженні IRAS [21].

Таким чином, за нашими результатами у осіб з АГ і супутнім ожирінням отримано докази дисфункції активності досліджених нами адипокінів, які підтверджують гіпотезу, що додатковими причинними факторами у даної групи хворих можуть бути зміни активності адипокінів, які впливають, в тому числі й на формування дисфункції ендотелію, погіршують вазодилаторні ефекти інсуліну через вплив на систему регенерації оксиду азоту [22, 23]. Даний факт провокує прогресування АГ за рахунок підвищення системного запалення та протромботичних станів, які, у свою чергу, сприяють формуванню атеросклерозу, ЦД

2-го типу та їхніх ускладнень — інфаркту міокарда, інсульту тощо [24].

Для встановлення кореляційних зв'язків дисметаболических порушень з активністю адипокінів у хворих на АГ з ожирінням 1–3-го ступенів проведено статистичну обробку кореляційних матриць з розрахунком рангових коефіцієнтів кореляції Спірмена (R). В загальній групі гіпертензивних пацієнтів з АГ та супутнім ожирінням ($IMT > 30$ кг/м²) встановлено достовірно значущі ($p < 0,05$ у всіх випадках) зв'язки: рівень ФНП- α позитивно корелював з HbA_{1c} ($R = 0,49$; $p = 0,0001$) та апоВ ($R = 0,68$; $p = 0,00004$); адипонектин негативно корелював з масою ($R = -0,23$; $p = 0,05$) та індексом Т/С ($R = -0,23$; $p = 0,05$); ІАП-1 позитивно корелював з рівнем глюкози ($R = 0,31$; $p = 0,027$). Також встановлені чіткі з високим ступенем кореляції зв'язки апоВ з рівнем інсуліну ($R = 0,62$; $p = 0,0003$), індексом ІР НОМА ($R = 0,62$; $p = 0,0002$), концентрацією ФНП- α ($R = 0,68$; $p = 0,000004$). Дані кореляційні зв'язки підтверджують важливу роль гіперцитокінемії і гіпоадипонектинемії у формуванні та прогресуванні порушень вуглеводного і ліпідного спектрів у хворих на АГ з супутнім ожирінням, що потребує додаткової корекції цих порушень у даного контингенту хворих та призначення ангігіпертензивної терапії з урахуванням метаболічного впливу цих препаратів на обмін ліпідів і вуглеводів.

Подальші дослідження у напрямку чіткої інтерпретації ролі дисфункції адипокінів та інтегральних критеріїв прозапальних і протромботичних станів у хворих на АГ з супутнім ожирінням принесуть безсумнівну користь у виділенні популяцій і індивідумів високого кардіометаболического ризику.

Висновки

1. У хворих на артеріальну гіпертензію у міру зростання ступеня ожиріння відбувається погіршення вуглеводного обміну, які проявляються гіперінсулініемією, підвищенням рівня глюкози та глікозильованого гемоглобіну і зростанням інсулінорезистентності (відповідно до збільшення індексу НОМА).

2. У хворих на артеріальну гіпертензію відповідно до збільшення ступеня ожиріння спостерігається порушення ліпідного обміну, що проявилось валідним зростанням рівня тригліцеридів та атерогенного апоВ.

3. У гіпертензивних пацієнтів у міру підвищення індексу маси тіла зафіксовано прогресивне підвищення концентрацій факто-

ру некрозу пухлин- α та інгібітору активатора плазміногену-1 з паралельним зменшенням рівня адипонектину.

4. У хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням (індекс маси тіла $> 30 \text{ кг/м}^2$) встановлено позитивні зв'язки фактора некрозу пухлин- α з глікозильованим гемоглобіном й аполіпопротеїном В,

інгібітору активатора плазміногену-1 з рівнем глюкози, негативні лінійні залежності адипонектину з масою тіла й індексом співвідношення талія/стегна. Також встановлені чіткі з високим ступенем кореляції зв'язки аполіпопротеїну В з рівнем інсуліну, індексом інсулінорезистентності НОМА, концентрацією фактора некрозу пухлин- α .

Список літератури

1. Davy K. P. Obesity and hypertension: two epidemics or one? / K. P. Davy, J. E. Hall // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2004. — V. 286. — P. R803–R813.
2. Body fat distribution, blood pressure and hypertension: a prospective cohort study of men in the normative aging study / P. A. Cassano, M. R. Segal, P. S. Vokonas [et al.] // *Ann. Epidemiol.* — 1990. — № 1. — P. 33–48.
3. Prevalence and non-traditional cardiovascular disease risk factors among persons with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, diabetes, and the metabolic syndrome: analyses of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / P. Muntner, J. He, J. Chen [et al.] // *Am. Epidemiol.* — 2004. — V. 14. — P. 686–695.
4. Wilsgaard T. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the Tromso Study, 1986–1995 / T. Wilsgaard, H. Schirmer, E. Arnesen // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — V. 160. — P. 2847–2853.
5. Body composition and fat distribution influence systemic hemodynamics in the absence of obesity: the HyperGEN Study / G. de Simone, R. B. Devereux, J. R. Kizer [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — V. 81. — P. 757–761.
6. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the predictor of coronary heart disease in men / T. Pischon, C. J. Girman, F. M. Sacks [et al.] // *Circulation.* — 2005. — V. 112. — P. 3375–3383.
7. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) / A. Festa, R. J. D'Agostino, G. Howard [et al.] // *Circulation.* — 2000. — V. 102. — P. 42–47.
8. Effect of liposuction on insulin resistance and vascular inflammatory markers in obese women / G. Giugliano, G. Nicoletti, E. Grella [et al.] // *Br. J. Plast. Surg.* — 2004. — V. 57. — P. 190–194.
9. Goran M. I. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents / M. I. Goran, G. D. Ball, M. L. Cruz // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — V. 88. — P. 1417–1427.
10. Despres J. P. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? / J. P. Despres // *Int. J. Obes.* — 2003. — V. 27. — P. 22–24.
11. Hotamisligil G. S. The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance / G. S. Hotamisligil // *J. Intern. Med.* — 1999. — V. 245. — P. 621–625.
12. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence / A. Sinaiko, J. Steinberger, A. Moran [et al.] // *Circulation.* — 2005. — V. 111. — P. 1985–1991.
13. Inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin M induce plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue / G. Rega, C. Kaun, T. W. Weiss [et al.] // *Circulation.* — 2005. — V. 111 (15). — P. 1938–1945.
14. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension / W. S. Chow, B. Cheuhg, A. Tso [et al.] // *Hypertension.* — 2007. — V. 49. — P. 1455–1469.
15. Blockade of the renin-angiotensin system increase a adiponectin concentrations in patients with essential hypertension / M. Furuhashi, N. Ura, K. Higashiura [et al.] // *Hypertension.* — 2003. — V. 42. — P. 76–81.
16. Schillaci G. Hypoadiponectinemia: a novel link between obesity and hypertension / G. Schillaci, M. Pirro // *Hypertension.* — 2007. — V. 49. — P. 1217–1219.
17. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases / Y. Matsuzawa, I. Shimomura, S. Kihara, T. Funahashi // *Horm. Res.* — 2003. — V. 60 (suppl. 3). — P. 56–59.
18. Adiponectin and metabolic syndrome / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, S. Kihara, I. Shimomura // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — V. 24. — P. 29–33.
19. Correia L. G. M. Role for plasminogen activator inhibitor-1 in obesity: from pie to PAI? / L. G. M. Correia, W. G. Haynes // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — V. 26. — P. 2183–2185.
20. Ken Y. Effect on the atherogenic marker plasminogen activator inhibitor type-1 of addition of the ace inhibitor imidapril to angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy in hypertensive pa-

tients with abnormal glucose metabolism: a prospective cohort study in primary / Y. Ken // Clinical Drug Investigation. — 2009. — V. 29 (12). — P. 811–819.

21. Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study / A. Festa, R. J. D'Agostino, R. P. Tracy, S. M. Haffner // Diabetes. — 2002. — V. 51. — P. 1131–1137.

22. Kim F. TNF-alpha inhibits flow and insulin signaling leading to NO production in aortic endothelial cells / F. Kim, B. Gallis, M. A. Corson // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. — 2001. — V. 280. — P. C1057–C1065.

23. Wassink A. M. The metabolic syndrome: metabolic changes with vascular consequences / A. M. Wassink, J. K. Olyhoek, F. L. Visseren // Eur. J. Clin. Invest. — 2007. — V. 37 (1). — P. 8–17.

24. Insulin sensitivity and the risk of incident hypertension insight from insulin resistance atherosclerosis study / D. C. Goff, D. J. Zaccaro, S. M. Haffner [et al.] // Diabetes Care. — 2003. — V. 26 (3). — P. 805–809.

Т.Н. Амбросова

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ДИСБАЛАНС АДИПОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ОЖИРЕНИЯ

Устанавливали особенности изменений углеводного и липидного обменов и динамику активности адипокинов у больных с артериальной гипертензией в зависимости от наличия избыточной массы тела и различных степеней ожирения. У больных с артериальной гипертензией по мере роста степени ожирения происходило ухудшение показателей углеводного обмена, проявляющееся гиперинсулинемией, повышением уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина и прогрессированием инсулинорезистентности (соответственно росту индекса НОМА). У больных артериальной гипертензией по мере роста степени ожирения наблюдается нарушение липидного обмена, проявляющееся валидным повышением уровня триглицеридов и атерогенного аполипопротеина В. У данных больных по мере роста индекса массы тела прогрессивно повышается концентрация фактора некроза опухолей- α и ингибитора активатора плазминогена-1 с параллельным уменьшением уровня адипонектина. У больных с артериальной гипертензией и сопутствующим ожирением установлены положительные связи фактора некроза опухолей- α с гликозилированным гемоглобином и аполипопротеином В, ингибитора активатора плазминогена-1 с уровнем глюкозы, отрицательные линейные зависимости адипонектина с массой тела и индексом талия/бедро, а также положительные корреляции аполипопротеина В с уровнем инсулина, индексом инсулинорезистентности НОМА, концентрацией фактора некроза опухолей- α .

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, инсулинорезистентность, адипокины — адипонектин, фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-6, ингибитор активатора плазминогена-1.

Т.М. Ambrosova

METABOLIC DISORDERS AND ADIPOKINES DYSBALANCE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DEPEND ON OBESITY DEGREE

To determine peculiarities of carbohydrates, lipid metabolism and adipokines activity changes in patients with arterial hypertension (AH) depend on overweight and different obesity degree presence. In patients with AH accordingly to obesity degree elevation it was found carbohydrates metabolism decline, that was manifested by hyperinsulinemia, glucose and HbA_{1c} levels elevation and progression of insulin resistance (correspondingly to HOMA index). Also in the patients with AH accordingly to obesity degree elevation lipid metabolism disorders were observed that manifested by valid increasing of triglycerides and atherogenic apolipoprotein B (apoB). Body mass index elevation was associated with progressive increasing of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentration with parallel reducing of adiponectin level in the patients with AH. Positive relationships between TNF- α and HbA_{1c}, apoB, PAI-1 with glucose levels; negative correlation adiponectin with body mass and waist to hip ratio were detected in the patients with obesity associated AH. Positive significant correlations between apoB and insulin levels, insulin resistance index HOMA, and TNF- α concentration were defined.

Kew words: arterial hypertension, obesity, insulin resistance, adipokines — adiponectin, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, plasminogen activator inhibitor-1.

Поступила 23.03.10

УДК 616.12-008.313:616.12-073.7

И.Ю. Бурда, Н.И. Яблучанский

СРАВНЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ КОМПЛЕКСА QRS ЭКГ НА ЭПИЗОДАХ СИНУСОВОГО РИТМА И ПАРОКСИЗМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Сравнивали продолжительность комплекса QRS ЭКГ на эпизодах синусового ритма и пароксизмов у пациентов с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий. Установлено, что продолжительность комплекса QRS ЭКГ у данных пациентов была одинакова на эпизодах синусового ритма и фибрилляции предсердий, в том числе с внутрижелудочковыми блокадами и без них. Одинаковая продолжительность комплекса QRS ЭКГ на эпизодах синусового ритма и фибрилляции предсердий обосновывает антиаритмическую и ресинхронизирующую терапию у пациентов с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: продолжительность комплекса QRS ЭКГ, пароксизмальная и персистирующая фибрилляция предсердий, эпизоды синусового ритма, эпизоды пароксизмов фибрилляции предсердий.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее широко встречающаяся в клинической практике аритмия, распространенность которой увеличивается с возрастом [1, 2]. Она может быть как следствием, так и единственной причиной развития сердечной недостаточности, а также ассоциируется с повышенным риском развития инсульта и более высокой общей смертностью [3–5].

Изменение продолжительности комплекса QRS электрокардиограммы (ЭКГ) в сторону укорочения или удлинения может приводить к электрической нестабильности миокарда и развитию фатальных желудочковых аритмий [6], внутри- и/или межжелудочковому асинхронизму [7–11], ремоделированию миокарда, нарушению внутрисердечной гемодинамики [12, 13], снижению эффективности сердечного выброса и является независимым предиктором высокого риска смерти [14–17].

Несмотря на актуальность проблемы продолжительности комплекса QRS ЭКГ при ФП, она остается слабо изученной. Имеются данные [18], что у пациентов с застойной сердечной недостаточностью сочетание блокады левой ножки пучка Гиса с ФП ассоциируется со значительным увели-

чением смертности. Согласно данным [2], прогрессивное увеличение продолжительности комплекса QRS ЭКГ является предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ФП.

Данные об исследовании продолжительности комплекса QRS ЭКГ на эпизодах синусового ритма и пароксизмов у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП в доступной литературе отсутствуют.

Целью работы явилось сравнение продолжительности комплекса QRS ЭКГ на эпизодах синусового ритма и пароксизмов у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП для разработки предложений по повышению качества ее диагностики и лечения.

Материал и методы. На базе кардиологического отделения центральной клинической больницы «Укрзалізниці» обследован 81 пациент (52 мужчины и 29 женщин) с пароксизмальной и персистирующей ФП в возрасте (62 ± 10) лет. Продолжительность заболевания на момент обследования составила от 1 года до 18 лет. Пароксизмальная ФП была диагностирована у 31 больного, персистирующая — у 50 пациентов. Артериальная гипертензия имела место у 70 па-

©И.Ю. Бурда, Н.И. Яблучанский, 2010

циентов, ишемическая болезнь сердца — у 55, патология клапанов сердца — у 7. У 19 пациентов были симптомами сердечной недостаточности I ФК, у 37 — II ФК, у 15 — III ФК.

Диагноз пароксизмальной и персистирующей ФП устанавливали согласно рекомендациям рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Украинского научного общества кардиологов 2009 года [19].

В исследование не включались лица со стабильной стенокардией напряжения IV ФК, острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью IV ФК.

Для диагностирования пароксизмальной и персистирующей ФП, внутрижелудочковых блокад, измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и продолжительности комплекса QRS ЭКГ производили регистрацию ЭКГ на компьютерном электрокардиографе «Cardiolab+». Продолжительность комплекса QRS ЭКГ на эпизодах ФП и синусового ритма измеряли в отведениях II, V1, V5, V6 (по три последовательных комплекса) с выбором максимального значения для отведения и зарегистрированных комплексов.

В соответствии с классификацией нарушений проведения импульса Ассоциации кардиологов Украины [20] выделяли следующие типы внутрижелудочковых блокад: блокада правой ножки пучка Гиса, блокада левой ножки пучка Гиса, блокада ветвей левой ножки пучка Гиса, двухпучковые блокады.

Фракцию выброса (ФВ), конечно-диастолический диаметр (КДД), толщину задней стенки (ТЗС) левого желудочка (ЛЖ) и переднезадний размер левого предсердия (ЛП) оценивали с помощью эхокардиографа «SIM 5000 plus» (ХАИ МЕДИКА, Украина).

Систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) измеряли по методу Короткова тонометром Microlife BP AG1-20.

Оценивали и классифицировали следующие клинические признаки: пол (мужской, женский); возраст — зрелый (мужчины 45–60 лет, женщины 45–55 лет), пожилой (мужчины 61–74 года, женщины 56–74 года), старческий (мужчины и женщины 75–87 лет); форма ФП (постоянная, персистирующая и пароксизмальная); класс ЧСС — бради- (менее 60 уд/мин), нормо- (60–90 уд/мин) и тахисистолическая ФП (более 90 уд/мин); степень тяжести сердечной недостаточности (I–III ФК); ФВ ЛЖ (<55 % или ≥55 %); КДД ЛЖ (<55 мм или

≥55 мм); переднезадний размер ЛП (<40 мм или ≥40 мм); ТЗС ЛЖ (<14 мм или ≥14 мм); уровень САД и ДАД — нормальное АД (САД <140 мм рт. ст., ДАД <90 мм рт. ст.); мягкая АГ (САД — 140–159 мм рт. ст., ДАД — 90–99 мм рт. ст.); умеренная АГ (САД — 160–179 мм рт. ст., ДАД — 100–109 мм рт. ст.); тяжелая АГ (САД — 180 мм рт. ст. и более, ДАД — 110 мм рт. ст. и более).

Во всей группе и клинических подгруппах пациенты были разделены на подгруппы по наличию и отсутствию внутрижелудочковых блокад.

Для статистической оценки результатов использовали параметрические критерии — среднее значение (М) и стандартное отклонение (sd). Для определения статистических различий количественных показателей в сформированных группах и подгруппах пациентов применяли t-критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения — непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Достоверными данные признавались при уровнях значимости $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

Результаты и их обсуждение. Продолжительность комплекса QRS ЭКГ на эпизодах синусового ритма и пароксизмов у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП представлена в таблице.

Продолжительность комплекса QRS ЭКГ на эпизодах синусового ритма и ФП приблизительно равна как во всей группе пациентов ($p > 0,05$), так и в клинических подгруппах, в том числе с внутрижелудочковыми блокадами ($p > 0,05$) и без них ($p > 0,05$).

Полученные результаты находят объяснение в природе ФП (ФП и неполное атриовентрикулярное проведение), не затрагивающей электрофизиологических явлений в самом миокарде желудочков. Правильность заключения подтверждается также найденной нами одинаковой продолжительностью комплекса QRS ЭКГ в подгруппах пациентов с внутрижелудочковыми блокадами и без них.

Одинаковая продолжительность комплекса QRS ЭКГ на эпизодах синусового ритма и ФП объясняет эффективность антиаритмической и ресинхронизирующей терапии у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП.

Выводы

Продолжительность комплекса QRS электрокардиограммы у пациентов с парок-

Продолжительность комплекса QRS ЭКГ на эпизодах синусового ритма и пароксизмов у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП, мс

Классифицирующий признак	Синусовый ритм			Фибрилляция предсердий		
	вся группа	без ВЖБ	с ВЖБ	вся группа	без ВЖБ	с ВЖБ
Пол						
мужской	110±22	101±11	125±29	110±22	102±14	126±25
женский	101±14	97±10	130±14	103±23	95±8	143±33
Возраст						
зрелый	104±15	99±11	114±18	105±17	100±14	115±18
пожилой	105±17	100±10	132±21	104±16	100±12	100±12
старческий	126±41	98±8	168±32	131±41	92±6	162±24
ЧСС						
до 60 уд/мин	106±24	97±9	141±32	109±20	106±17	130±28
60–90 уд/мин	106±17	101±11	117±24	108±24	99±12	136±31
более 90 уд/мин	114±4	110±0	116±1	107±21	95±7	123±24
Форма ФП						
пароксизмальная	109±24	100±12	137±30	110±26	99±11	150±29
персистирующая	104±16	98±8	117±22	107±20	100±14	123±23
ФК сердечной недостаточности						
I	103±14	99±4	118±31	107±17	102±15	121±18
II	108±19	99±13	126±17	107±17	102±13	122±22
III	119±37	105±14	190±0	116±37	92±7	160±24
без сердечной недостаточности	97±6	96±4	98±11	97±8	94±6	105±7
Уровень АД						
норма	98±8	96±5	106±14	103±15	98±11	119±16
мягкая АГ	113±27	94±8	140±15	114±20	99±2	133±15
умеренная АГ	107±24	99±12	127±35	107±24	98±14	132±30
тяжелая АГ	108±15	104±11	122±23	109±23	102±13	128±35
ФВ ЛЖ						
менее 55 %	129±39	103±24	154±37	112±28	100±17	142±29
55 % и более	104±15	99±9	118±19	107±20	99±11	125±26
КДД ЛЖ						
менее 55 мм	105±19	98±9	126±29	106±22	98±10	130±30
55 мм и более	115±22	105±15	124±26	115±23	106±20	129±22
Размер ЛП						
менее 40 мм	106±21	99±11	126±28	110±23	99±11	130±28
40 мм и более	108±7	105±5	116±0	102±16	100±16	120±0
ТЗСЛЖ						
менее 14 мм	99±10	98±10	106±10	100±16	97±13	118±23
14 мм и более	114±25	101±11	131±28	116±25	103±12	133±28

Примечание. ВЖБ — внутрижелудочковые блокады.

сизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий одинакова на эпизодах синусового ритма и фибрилляции предсердий, в том числе с внутрижелудочковыми блокадами и без них, и может измеряться с одинаковым успехом на эпизодах синусового ритма и фибрилляции предсердий.

Одинаковая продолжительность комплекса QRS электрокардиограммы на эпизодах синусового ритма и фибрилляции предсердий обосновывает антиаритмическую и

ресинхронизирующую терапию у пациентов с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий.

Перспективы дальнейших исследований

Представляется целесообразным проверить установленную закономерность на этапах терапии различными антиаритмическими препаратами по группе пациентов в целом вне классификации на клинические подгруппы, однако с учетом наличия или отсутствия внутрижелудочковых блокад.

Список литературы

1. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure / H.-R. Neuberger, C. Mewis, D. J. van Veldhuisen [et al.] // *European Heart J.* — 2007. — V. 28 (21). — P. 2568–2577.
2. Lin Y. Incremental changes in QRS duration predict mortality in patients with atrial fibrillation / Y. Lin, Y. Liu, C. Chu // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 2009. — V. 32 (11). — P. 1388–1394.
3. Predictors of arrhythmia recurrence in patients with lone atrial fibrillation / G. Arriagada, A. Berruezo, L. Mont [et al.] // *Europace.* — 2008. — V. 10 (1). — P. 9–14.
4. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa, D. Kuip, A. Hofman [et al.] // *European Heart J.* — 2006. — V. 27 (8). — P. 949–953.
5. The relationship between stature and the prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction / I. Hanna, B. Heeke, H. Bush [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — V. 47. — P. 1683–1688.
6. Is a narrow and tall QRS complex an ECG marker for sudden death? / C. Wolpert, C. Veltmann, I. Gussak [et al.] // *Heart Rhythm.* — 2008. — V. 5. — P. 1339–1345.
7. Cross-sectional relations of electrocardiographic QRS duration to left ventricular dimensions. The Framingham Heart Study / R. Dhingra, B. Ho Nam, E. J. Benjamin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — V. 45. — P. 685–689.
8. Jeevanantham V. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients: an update / V. Jeevanantham, J. P. Daubert, W. Zareba // *Cardiol. J.* — 2009. — V. 16 (3). — P. 197–209.
9. Left ventricular dyssynchrony evaluated by echocardiography in chronic heart failure patients with normal and wide QRS duration / Y. G. Sun, W. F. Shen, F. R. Zhang [et al.] // *Zhonghua xin xue guan bing za zhi* [Chinese journal of cardiovascular diseases]. — 2008. — V. 36 (1). — P. 44–48.
10. Prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients with different QRS durations / M. Haghighi, A. Bagherzadeh, A. F. Fazelifar [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 2007. — V. 30 (5). — P. 616–622.
11. Relationship between QRS complex notch and ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and prolonged QRS duration / A. F. Fazelifar, H. R. Bonakdar, K. Alizadeh [et al.] // *Cardiol. J.* — 2008. — V. 15 (4). — P. 351–356.
12. Frequency of inter- and intraventricular dyssynchrony in patients with heart failure according to QRS width / Z. Emkanjool, M. Esmaeilzadeh, M. Hadil [et al.] // *Europace.* — 2007. — V. 9 (12). — P. 1171–1176.
13. Prolonged QRS duration and severity of mitral regurgitation are unfavorable prognostic markers of heart failure in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / E. Amiya, K. Tanabe, Y. Ikari [et al.] // *Circulation J.* — 2006. — V. 70. — P. 57–62.
14. Grigioni F. Prolonged QRS and QTc interval and mortality / F. Grigioni, G. Piovaccari, G. Boriani // *Heart.* — 2008. — V. 94 (4). — P. 508–509.
15. QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilized heart failure / T. Breidhardt, M. Christ, M. Matti [et al.] // *Heart.* — 2007. — V. 93 (9). — P. 1093–1097.
16. Varma N. Left ventricular conduction delays and relation to QRS configuration in patients with left ventricular dysfunction / N. Varma // *Am. J. Cardiol.* — 2009. — V. 103 (11). — P. 1578–1585.
17. Wang N. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction / N. Wang, A. Maggioni, A. Marwin // *JAMA.* — 2008. — V. 299 (22). — P. 2656–2666.
18. Cumulative effect of complete left bundle-branch block and chronic atrial fibrillation on 1-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure / S. Baldasseroni, L. De Biase, C. Fresco [et al.] // *European Heart J.* — 2002. — V. 23 (21). — P. 1692–1698.

19. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий : рекомендации рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Украинского научного общества кардиологов. — 2009. — Режим доступа:

<http://www.strazhesko.org.ua/advice.php>.

20. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / [за ред. проф. В. М. Коваленка, проф. М. І. Лутая, проф. Ю. М. Сіренка]. — К. : ПП ВМБ, 2007. — 128 с.

І.Ю. Бурда, М.І. Яблучанський

ПОРІВНЯННЯ ТРИВАЛОСТІ КОМПЛЕКСУ QRS ЕКГ НА ЕПІЗОДАХ СИНУСОВОГО РИТМУ Й ПАРОКСИЗМІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПАРОКСИЗМАЛЬНОЮ І ПЕРСИСТУЮЧОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

Порівнювали тривалість комплексу QRS ЕКГ на епізодах синусового ритму й пароксизмів у пацієнтів з пароксизмальною та персистуючою фібриляцією передсердь. Встановлено, що тривалість комплексу QRS ЕКГ у даних пацієнтів була однаковою на епізодах синусового ритму й фібриляції передсердь, у тому числі з внутрішньоплуночковими блокадами та без них. Однакова тривалість комплексу QRS ЕКГ на епізодах синусового ритму й фібриляції передсердь обґрунтовує антиаритмічну й ресинхронізуючу терапію у пацієнтів з пароксизмальною і персистуючою фібриляцією передсердь.

Ключові слова: тривалість комплексу QRS ЕКГ, пароксизмальна та персистуюча фібриляція передсердь, епізоди синусового ритму, епізоди пароксизмів фібриляції передсердь.

I.Yu. Burda, N.I. Yabluchanskiy

COMPARISON OF THE QRS COMPLEX DURATION DURING EPISODES OF SINUS RHYTHM AND PAROXYSMS IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL AND PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

The comparison of the QRS complex duration during episodes of sinus rhythm and paroxysms in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. It was determined, that the QRS complex duration in these patients was identical during episodes of sinus rhythm and atrial fibrillation, including with intraventricular blocks and without them. The same QRS complex duration during episodes of sinus rhythm and atrial fibrillation paroxysms substantiates the antiarrhythmic and cardiac resynchronization therapy in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation.

Key words: QRS complex duration, paroxysmal and persistent atrial fibrillation, episodes of sinus rhythm, episodes of atrial fibrillation paroxysms.

Поступила 07.04.10

УДК 616.1:616.12-008.318-003.96

В.Г. Самохвалов, О.Д. Булынина, С.Д. Прасол, И.Н. Исаева

ОСОБЕННОСТИ РЕАКТИВНЫХ СВОЙСТВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ КАК ОТРАЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ У ЛИЦ С АРИТМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ИНВОЛЮТИВНОГО ХАРАКТЕРА

Харьковский национальный медицинский университет

Показано наличие отрицательной корреляционной связи между качеством адаптационных реакций сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста с синусовой тахикардией и у лиц пожилого возраста с аритмическим синдромом. Установлено, что лица молодого возраста с синусовой тахикардией продемонстрировали низкий уровень адаптации к физической нагрузке (индекс Руфье составляет 16,4), на что указывает длительное время восстановления пульса после нагрузки (более 4 минут). Лица пожилого возраста с инволютивным аритмическим синдромом продемонстрировали высокий уровень адаптации к физической нагрузке (индекс Руфье составляет 4), на что указывает короткое время восстановления пульса после нагрузки (менее 3 минут). Установлено, что высокая эффективность адаптационных реакций сердечно-сосудистой системы у лиц пожилого возраста может расцениваться как физиологическая реакция организма на физическую нагрузку.

Ключевые слова: инволютивный аритмический синдром, тахикардия, адаптация, частота сердечных сокращений, нагрузочная проба Мартине, индекс Руфье.

Сердечно-сосудистая система с ее многоуровневой регуляцией является наиболее тонким индикатором функционального состояния организма. При кратковременных физических напряжениях приспособление к меняющимся условиям жизнедеятельности происходит при участии вегетативной регуляции деятельности сердца.

В сложной иерархии структур и реакций, реализующих адаптационный процесс, важнейшая роль принадлежит вегетативной нервной системе. Известно, что роль вегетативной нервной системы в жизнедеятельности организма чрезвычайно велика: она поддерживает гомеостаз и регулирует энергетически разные формы физической и психической деятельности [1, 2]. Вегетативный отдел ЦНС участвует в развитии всех заболеваний: в одних случаях как фактор патогенеза и адаптации, в других — изменения возникают вторично, в ответ на повреждение систем и тканей организма [3, 4]. В норме работа симпатического и парасимпатического отделов хорошо сбалансирована,

нарушение этого баланса приводит к появлению клинических симптомов.

Адаптационный процесс можно рассматривать на различных уровнях его протекания [5–7]. Установлено, что устойчивая адаптация к условиям любой деятельности имеет свою «цену», проявляющуюся в изнашивании функциональных систем, на которые в процессе адаптации приходится наибольшая нагрузка, следствием чего являются многочисленные факты низкой психофизиологической надежности человека, роста сердечно-сосудистых заболеваний [8–10].

Синдром энергодефицитных состояний в гериатрии описан в 2008 году на примере инволютивного бронхита в дискурсе структурно-энергетической теории старения [11, 12]. Таксон «инволютивные энергодефицитные состояния» обозначает хорошо известные гериатру и терапевту отклонения в состоянии здоровья при физиологическом старении.

В контексте структурно-энергетической теории старения инволютивный процесс мо-

© В.Г. Самохвалов, О.Д. Булынина, С.Д. Прасол, И.Н. Исаева, 2010

жет состояться физиологическим путем только при правильно протекающем процессе апоптотической элиминации деградирующих (энергетически дефицитных) структур [13, 14].

Адаптационная реакция должна быть своевременной, точной, надежной. Она должна иметь рациональное энергетическое и информационное обеспечения, своевременно компенсироваться саморегуляторными механизмами, после того как перестанут действовать факторы, которые вызвали отклонения функциональной системы.

Изучение особенностей механизмов общей стойкости к физическим нагрузкам в зависимости от состояния функциональной системы человека имеет большое значение, потому что делает более эффективной и целенаправленной профилактику дезадаптационных нарушений.

Цель исследования — оценить качественные и количественные особенности реакций сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку у лиц молодого возраста с синусовой тахикардией и у лиц пожилого возраста с инволютивным аритмическим синдромом.

Материал и методы. В исследовании принимало участие 11 человек, которые добровольно дали согласие на участие в эксперименте. Изучали динамику изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) при дозированной физической нагрузке (проба Мартине, индекс Руфье). Провели сравнительную характеристику качества адаптационных реакций сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста с синусовой тахикардией и у лиц пожилого возраста с аритмическим синдромом инволютивного характера. Для получения сведений о реактивных свойствах сердечно-сосудистой системы и в первую очередь свойств сердца по увеличению ЧСС использовали нагрузочную пробу Мартине (приседание — 20 раз за

30 с) и рассчитывали индекс Руфье [15]. Функциональную нагрузку создавали за счет физической работы по подъему–опусканию массы собственного тела и за счет перераспределения объема крови, находящегося в венах нижней части туловища и нижних конечностей. Индекс Руфье рассчитывали по стандартной формуле.

Полученные данные обрабатывали статистически.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных свидетельствует о наличии зависимости между аритмическим синдромом инволютивного характера и скоростью перестройки ЧСС в ответ на физическую нагрузку заданной интенсивности (таблица).

По результатам оценки скорости перестройки ЧСС в ответ на физическую нагрузку заданной интенсивности установлены достоверные различия показателей у молодых лиц с синусовой тахикардией и у лиц пожилого возраста с аритмическим синдромом инволютивного характера.

Установлено, что лица молодого возраста с синусовой тахикардией демонстрируют низкий уровень адаптации к дозированной физической нагрузке (индекс Руфье составляет 16,4), что свидетельствует о высокой степени сердечной недостаточности. Лица с инволютивным аритмическим синдромом демонстрируют высокий уровень адаптации к физической нагрузке (индекс Руфье составляет 4). Лица с аритмическим синдромом инволютивного характера могут проявлять своевременные и достаточно эффективные адаптационные реакции сердечно-сосудистой системы (время восстановления пульса после нагрузки менее 3 минут), что соответствует 9,1 % (хорошему результату). Напротив, лица молодого возраста с синусовой тахикардией характеризуются наибольшей функциональной лабильностью и низ-

Нагрузочная проба Мартине и индекс Руфье у обследованных добровольцев молодого и пожилого возраста

Показатель	Лица молодого возраста с синусовой тахикардией	Лица пожилого возраста с инволютивным аритмическим синдромом	Отличие, %	p
ЧСС				
за 10 с (фон)	15,2	8	-47,4	<0,05
за первые 10 с после выполнения работы	24,0	21	-12,5	<0,05
через 50 с после выполнения работы	21,5	11	-48,8	<0,05
Индекс Руфье	16,4	4	-75,6	<0,01

кой эффективностью адаптационных реакций сердечно-сосудистой системы (время восстановления пульса более 4 минут), что соответствует 45,5 %. Следует отметить, что у лиц молодого возраста с синусовой тахикардией время восстановления пульса менее 3 минут (хороший результат) составляет 9,1 %, а от 3 до 4 минут (средний результат) составляет 36,4 %.

Установлено, что лица пожилого возраста с инволютивным аритмическим синдромом демонстрируют хорошие показатели (от 1 до 5) изменения индекса Руфье при нагрузочной пробе Мартине, что соответствует 9,1 %. У лиц молодого возраста с синусовой тахикардией наблюдаются в равных соотношениях

(45,5 %) слабые (от 11 до 15) и неудовлетворительные (свыше 15) изменения индекса Руфье при нагрузочной пробе Мартине.

Выводы

1. Высокая эффективность адаптационных реакций сердечно-сосудистой системы у лиц пожилого возраста при инволютивном аритмическом синдроме является свидетельством нормально протекающих процессов апоптолической элиминации деградирующих структур сердца.

2. Синусовая тахикардия у лиц молодого возраста является прогностическим показателем сравнительно низких адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы.

Список литературы

1. Парцерняк С. А. Клиническая психология : конспект лекций / С. А. Парцерняк, О. В. Леонтьев. — СПб. : Изд-во В. А. Михайлова, 2000. — 57 с.
2. Собчик Л. Н. Психодиагностика: методы и методология / Л. Н. Собчик. — М., 1990. — 80 с.
3. Вейн А. М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн. — М. : Мед. информ. агентство, 2003. — 752 с.
4. Заболевания вегетативной нервной системы / [Л. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, В. Л. Голубев и др.]. — М. : Медицина, 1991. — 624 с.
5. Ушаков И. Б. Адаптационный потенциал человека / И. Б. Ушаков, О. Г. Сорокин // Вестн. Рос. акад. мед. наук. — 2003. — № 3. — С. 8–13.
6. Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: механизм и защитные эффекты адаптации / Ф. З. Меерсон. — М. : Нурохия Medical Ltd., 1993. — 331 с.
7. Чермит К. Д. Гармоническая пара «симметрия–асимметрия» в организме человека как фундаментальная основа адаптации : автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра биол. наук / К. Д. Чермит. — Краснодар, 2004. — 49 с.
8. Литвинова Н. А. Роль индивидуальных психофизиологических особенностей студентов в адаптации к умственной и физической деятельности: автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра биол. наук / Н. А. Литвинова. — Томск, 2008. — 48 с.
9. Сулин В. Ю. Сравнительный анализ адаптационного потенциала системы кровообращения и уровня здоровья студентов младших курсов Воронежского государственного университета / В. Ю. Сулин, В. А. Шерстяных // Валеология. — 2001. — № 3. — С. 15–20.
10. Медведев В. И. Адаптация человека : Федер. целевая программа. Гос. поддержка интеграции высш. образования и фундамент. науки на 2001–2006 гг. / В. И. Медведев. — СПб. : Ин-т мозга РАН, Ин-т психологии РАН, 2003. — 551 с.
11. Апанасенко Г. Л. Инволютивный бронхит в дискурсе структурно-энергетической теории старения / Г. Л. Апанасенко, П. И. Потейко, С. Д. Прасол // Валеология: сучасний стан, напрямки та перспективи розвитку : VI Міжнар. наук.-практ. конф. : матеріали конф. — Харків, 2008. — Т. 1. — С. 12.
12. Апанасенко Г. Л. Структурно-енергетическая теория старения в валеопрактике / Г. Л. Апанасенко, С. Д. Прасол // Валеология: сучасний стан, напрямки та перспективи розвитку : V Міжнар. наук.-практ. конф. : матеріали конф. — Харків, 2007. — Т. 1. — С. 16.
13. Бердышев Г. Д. Генетическая обусловленная гибель клеток, ее механизмы и значение в многоклеточном организме / Г. Д. Бердышев // Успехи современной биологии. — 1968. — Т. 1, вып. 2. — С. 50.
14. Бердышев Г. Д. Запрограммированная гибель клеток и старение / Г. Д. Бердышев // Биологические механизмы старения : VII Междунар. симпозиум : материалы симпозиума. — Харьков, 2006. — Т. 1. — С. 8.
15. Исследование воздействия рунных текстов на функциональное состояние человека / М. С. Гончаренко, И. Г. Мартиненко, И. В. Игнатенко [и др.] // Валеология: сучасний стан, напрямки та перспективи розвитку : VI Міжнар. наук.-практ. конф. : матеріали конф. — Харків, 2006. — Т. 2. — С. 48–53.

В.Г. Самохвалов, О.Д. Булиніна, С.Д. Прасол, І.М. Ісаєва

ОСОБЛИВОСТІ РЕАКТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ЯК ВІДОБРАЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АДАПТАЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ У ОСІБ ІЗ АРИТМІЧНИМ СИНДРОМОМ ІНВОЛЮТИВНОГО ХАРАКТЕРУ

Показано наявність негативного кореляційного зв'язку між якістю адаптаційних реакцій серцево-судинної системи у осіб молодого віку із синусовою тахікардією та у осіб похилого віку з аритмічним синдромом. Встановлено, що особи молодого віку з синусовою тахікардією продемонстрували низький рівень адаптації серцево-судинної системи до фізичного навантаження (індекс Руф'є складає 16,4), на що вказує тривалий час відновлення пульсу після навантаження (більше 4 хв). Особи похилого віку з аритмічним синдромом інволютивного характеру продемонстрували високий рівень адаптації до фізичного навантаження (індекс Руф'є складає 4), на що вказує короткий час відновлення пульсу після навантаження (менше 3 хв). Встановлено, що висока ефективність адаптаційних реакцій серцево-судинної системи у осіб похилого віку може розцінюватись як фізіологічна реакція організму на фізичне навантаження.

Ключові слова: *інволютивний аритмічний синдром, тахікардія, адаптація, частота серцевих скорочень, навантажувальна проба Мартіне, індекс Руф'є.*

V.G. Samohvalov, O.D. Bulynina, S.D. Prasol, I.N. Isaeva

PECULIARITIES OF CARDIOVASCULAR SYSTEM REACTIVE PROPERTIES AS A REFLECTION OF ADAPTATION REACTION EFFICIENCY IN PERSONS WITH INVOLUTIVE TYPE ARRHYTHMIC SYNDROME

The negative correlation between the quality of cardiovascular system adaptation reactions in young persons with sinus tachycardia and in elderly persons with arrhythmic syndrome. It was found, that in young persons with sinus tachycardia the index of cardiovascular system adaptivity to graduated weight bearing is the highest (Rufie index being 16,4), about which is testify pulse restoration time after bearing more than 4 minutes. Persons with involutive type arrhythmic syndrome demonstrated a high level of adaptation to weight bearing (Rufie index being 4), to which show pulse restoration time after bearing less than 3 minutes. It was found, that the high efficiency of cardiovascular system adaptation reactions in elderly people might be treated as bodily physiological reaction to stressing.

Key words: *involutive arrhythmic syndrome, tachycardia, adaptation, cardiac beat frequency, Martine stress test, Rufie index.*

Поступила 15.03.10

УДК 616.611-002-036.12-076:576.8.097

*Ж.Д. Семидоцкая, Е.М. Власенко**

МИКОПЛАЗМЕННОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ И ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

*Харьковский национальный медицинский университет*** Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Микоплазмы, часто являясь этиологическим агентом пневмонии и других респираторных инфекций, могут быть этиологическим фактором развития хронической болезни почек, в том числе и хронического гломерулонефрита. При обследовании 84 больных хроническим гломерулонефритом, находившихся на программном гемодиализе по поводу терминальной уремии, у 52 % пациентов в крови были обнаружены специфические антимикоплазменные иммуноглобулины к *M. pneumoniae* и *M. hominis*. У больных, инфицированных микоплазмой, в плазме крови наблюдались изменения показателей Т-клеточного иммунитета, содержания иммуноглобулинов, активности комплемента и фагоцитоза по сравнению с больными гломерулонефритом без инфицирования и здоровыми донорами.

Ключевые слова: микоплазменное инфицирование, хронический гломерулонефрит, терминальная уремия, иммунитет клеточный, иммунитет гуморальный.

Одной из основных проблем современной клинической нефрологии является рост распространенности хронических болезней почек (ХБП), имеющий серьезную медицинскую актуальность и социальную значимость в связи с преимущественным поражением лиц молодого возраста, склонности к быстрому прогрессированию ХБП в сочетании с ранним развитием потери трудоспособности и инвалидизации больных. При всех значительных достижениях современной нефрологии в плане исследования иммунных и неиммунных механизмов прогрессирования ХБП остается невыясненным этиологический фактор развития заболевания и соотношение иммунных и неиммунных механизмов прогрессирования хронического гломерулонефрита [1]. Последний является мультифакторным заболеванием, в этиологии которого свою роль играют множество неблагоприятных для человека факторов окружающей среды, в том числе возросшая аллергическая и инфекционная нагрузка на организм [2]. Современная теория развития гломерулонефрита как заболевания «иммунной недостаточности» позво-

ляет рассматривать возбудителей человеческих микоплазмозов в качестве этиологического и патогенетического факторов в клинической картине некоторых форм хронических паренхиматозных заболеваний почек. Специфическая терапия острого микоплазменного инфицирования, как правило, не сопровождается гибелью возбудителя, а способствует переходу острого инфекционного процесса в латентную форму и протекания в виде хронически-рецидивирующего заболевания, основой патогенеза которого является персистенция инфекта [3, 4]. Специфика взаимоотношения микоплазм с клетками инфицированного организма, а именно: взаимодействие их мембран и межмембранный обмен поверхностными антигенными компонентами, образование общих антигенных комплексов и их выброс во внутреннюю среду организма с формированием ЦИК, наличие общих антигенных детерминант клеток эукариот и микоплазм, непосредственное цитопатическое и цитотоксическое влияние на эпителиальные, эндотелиальные клетки, микро- и макрофаги, воздействие мико-

© Ж.Д. Семидоцкая, Е.М. Власенко, 2010

плазм и их митогенов на пролиферативную активность лимфоцитов в качестве поликлонального активатора, обуславливает развитие аутоиммунных и иммунопатологических реакций, в основе которых лежит способность *M. pneumoniae* и *M. hominis* активировать продукцию про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, γ -IFN, TNF- α), что и объясняет влияние микоплазм на иммунокомпетентные клетки [5]. Последние два десятилетия достаточно большое количество отечественных и зарубежных исследований посвящено изучению роли различных видов микоплазм в качестве этиологического и патогенетического моментов в развитии ряда аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, псориаз, миастения, склеродермия, болезнь Крона, болезнь Альцгеймера, бронхиальная астма, ревматоидный артрит, синдром и болезнь Шегрена, синдром хронической иммунной усталости, ВИЧ-негативный СПИД-подобный синдром в рамках общей вариабельной иммунодефицитной болезни, различные виды рака, лимфом и лейкоз [6, 7].

Целью исследования было изучение распространенности инфицирования *M. pneumoniae* и *M. hominis* и состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных ХБП V стадии: гломерулонефритом, находившихся на программном гемодиализе.

Материал и методы. Обследовано 84 больных ХБП V стадии: гломерулонефритом (33 женщины и 51 мужчина) в возрасте от 18 до 62 лет в условиях отделения хронического гемодиализа областного нефроурологического центра г. Харькова. Мы сравнивали изучаемые показатели с показателями здоровых лиц (контроль 1) и данными неинфицированных больных хроническим гломерулонефритом (контроль 2). Бактериологические исследования проводили на базе лаборатории диагностики заболеваний, передающихся половым путем, Харьковской медицинской академии последипломного образования. Иммунологические исследования проводили на базе иммунологической лаборатории нефроурологического центра г. Харькова. Изучали количественные и функциональные показатели клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета. Фенотипический состав лимфоцитов периферической крови оценивали по наличию мембранных дифференцировочных антигенов в РИФ с использова-

нием моноклональных антител (НПО «Препарат», Россия) к следующим детерминантам: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺. Гуморальное звено иммунитета оценивали по содержанию IgA, IgM, IgG, лимфоцитотоксических аутоантител и гетерофильных гемолизинов с помощью стандартизированных методик. Анализ фагоцитарного звена и активности комплемента проводили на основании изучения активности и интенсивности фагоцитоза и активности комплемента по 50 % гемолизу по стандартным методикам. Диагностику микоплазменной инфекции проводили на основании определения антимикоплазменных антител IgM и IgG в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа к двум видам микоплазм: *M. pneumoniae* и *M. hominis* — с помощью иммуноферментной тест-системы для диагностики первичного микоплазмоза. Принцип метода основывается на выявлении «ранних» специфических к виду возбудителя IgM, образующихся при размножении микоплазмы в организме начиная с 1–2-го дня после инфицирования и сохраняющихся в крови в пределах 1–1,5 года. Также определяли так называемые поздние антитела, или IgG, которые являются анамнестическими антителами, указывающими на хроническую латентную инфекцию. Статистическую обработку данных проводили с использованием параметрических методов сравнения.

Результаты и их обсуждение. При проведении бактериологического обследования методом иммуноферментного анализа нами были получены следующие результаты. У 44 человек (52 %) в плазме крови определялись специфические антитела к *M. pneumoniae* и *M. hominis*, причем у 29 больных (34 %) определены специфические антитела к *M. pneumoniae*, а у 15 больных (18 %) — специфические антитела к *M. hominis*. У 17 больных (20 %) в процессе обследования выявлены специфические IgM, свидетельствующие об инфицировании или реинфицировании в пределах 1,5 года, у 27 человек (32 %) определялись IgG, анамнестические антитела, которые свидетельствовали о перенесенной ранее микоплазменной инфекции. Из 29 человек со специфическими антителами к *M. pneumoniae* в крови у 18 больных (62 %) были выявлены анамнестические IgG, у 11 (38 %) — ранние IgM. Соответственно, из 15 больных со специфическими антителами к *M. hominis* у 9 человек (60 %) были выявлены анамнестические IgG, а у 6 (40 %) — ранние IgM (табл. 1).

Таблица 1. Показатели инфицирования *M. pneumoniae* и *M. hominis* больных ХБП V стадии: гломерулонефритом

Вид микоплазмы	IgM	IgG	Всего больных
<i>M. pneumoniae</i>	11 (38 %)	18 (62 %)	29 (34 %)
<i>M. hominis</i>	6 (40 %)	9 (60 %)	15 (18 %)
Всего больных	17 (20 %)	27 (32 %)	44 (52 %)

Такая высокая инфицированность больных хроническим гломерулонефритом объясняется возможным неблагоприятным сочетанием двух факторов: широкой распространенностью недиагностированного микоплазмоза и развитием вторичной иммунной недостаточности у больных ХБП V стадии, обусловленной длительной уремии интоксикацией и предшествующим иммуносупрессивным лечением основного заболевания.

У больных ХБП V стадии: гломерулонефритом при наличии специфических антител к возбудителям микоплазменной инфекции в плазме крови отмечались сочетанные иммунные нарушения, затрагивающие все звенья иммунного ответа: клеточное, гуморальное звено иммунитета и фагоцитоз (табл. 2, 3). Наличие специфического IgM к *M. hominis* у обследуемых больных хроническим гломерулонефритом сопровождалось достоверным снижением содержания CD3⁺ и CD4⁺ и повышением содержания CD16⁺ на фоне тенденции к снижению

общего количества лимфоцитов и CD8⁺ по сравнению с показателями здоровых доноров, соотношение CD4⁺/CD8⁺ не изменялось. По сравнению с группой больных хроническим гломерулонефритом без инфекции наблюдалось достоверное увеличение содержания CD16⁺ с тенденцией к снижению количества CD8⁺, за счет чего увеличивался иммунорегуляторный индекс (ИРИ) CD4⁺/CD8⁺.

Наличие специфического IgM к *M. pneumoniae* сочеталось с достоверным уменьшением содержания CD3⁺ (Т-лимфоцитов), повышением содержания CD16⁺ (NK-клеток) и CD4⁺, повышением ИРИ (соотношения CD4⁺/CD8⁺) за счет угнетения CD8⁺ (Т-супрессоров и цитотоксических лимфоцитов) по сравнению с аналогичными показателями у больных гломерулонефритом без инфицирования и здоровых доноров.

У инфицированных больных с анамнестическими антителами к обоим видам микоплазм (IgG) достоверно снижалось количество CD3⁺ и CD8⁺, достоверно увеличивался ИРИ и повышалось количество CD16⁺

Таблица 2. Изменения показателей клеточного звена иммунитета и фагоцитоза у больных ХБП V стадии в зависимости от инфицирования *M. pneumoniae* и *M. hominis*

Показатель	Здоровые доноры (n=10)	Больные без инфекции (n=40)	Больные с IgG к <i>M. pneumoniae</i> , <i>M. hominis</i> (n=27)	Больные с IgM	
				к <i>M. pneumoniae</i> (n=11)	к <i>M. hominis</i> (n=6)
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	5,90 $\pm$ 0,96	4,31 $\pm$ 1,39	3,99 $\pm$ 0,88*	4,37 $\pm$ 1,36	4,42 $\pm$ 0,74
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	2,63 $\pm$ 0,35	1,98 $\pm$ 0,38	1,95 $\pm$ 0,6	1,87 $\pm$ 0,53*	1,91 $\pm$ 0,31
CD3 ⁺ , %	64,5 $\pm$ 4,5	49,0 $\pm$ 5,5	46,5 $\pm$ 4,5*	47,5 $\pm$ 4,5	48,0 $\pm$ 5,5
CD4 ⁺ , %	47,5 $\pm$ 4,5	34,5 $\pm$ 4,5*	47,5 $\pm$ 4,5 [#]	45,5 $\pm$ 4,5 [#]	36,0 $\pm$ 5,5*
CD8 ⁺ , %	34,5 $\pm$ 4,0	33,5 $\pm$ 4,5	21,5 $\pm$ 3,5* [#]	22,0 $\pm$ 3,5* [#]	31,5 $\pm$ 4,5
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,34	1,09	2,21* [#]	2,06* [#]	1,4
CD16 ⁺ , %	9,5 $\pm$ 3,0	8,0 $\pm$ 3,5	16,5 $\pm$ 3,5* [#]	14,5 $\pm$ 3,5* [#]	13,5 $\pm$ 3,5* [#]
CD19 ⁺ , %	10,0 $\pm$ 3,0	8,5 $\pm$ 3,5	15,5 $\pm$ 3,5* [#]	13,5 $\pm$ 3,5* [#]	12,5 $\pm$ 3,5
Фагоцитарный показатель, %	76,98 $\pm$ 5,50	62,50 $\pm$ 6,78	54,09 $\pm$ 4,45*	58,77 $\pm$ 6,13	53,12 $\pm$ 2,07*
Фагоцитарный индекс, ЕД	8,36 $\pm$ 0,98	7,66 $\pm$ 1,85	4,41 $\pm$ 0,90* [#]	4,57 $\pm$ 0,91* [#]	4,62 $\pm$ 0,64* [#]

Примечание. p<0,05; достоверно при сравнении с показателем: * здоровых доноров; # больных гломерулонефритом без инфицирования.

Здесь и в табл. 3.

Таблица 3. Изменения показателей гуморального звена иммунитета и активности комплемента у больных ХБП V стадии в зависимости от инфицирования *M. pneumoniae* и *M. hominis*

Показатель	Здоровые доноры (n=10)	Больные без инфекции (n=40)	Больные с IgG к <i>M. pneumoniae</i> , <i>M. hominis</i> (n=27)	Больные с IgM	
				к <i>M. pneumoniae</i> (n=11)	к <i>M. hominis</i> (n=6)
IgA, г/л	2,17±0,63	1,62±0,57	4,33±1,07* [#]	3,75±0,88* [#]	2,51±0,88 [#]
IgM, г/л	1,35±0,06	1,05±0,52	0,64±0,13* [#]	2,42±0,29* [#]	0,97±0,13
IgG, г/л	12,37±0,18	9,51±1,48	16,35±1,03 [#]	15,05±2,38 [#]	11,02±5,33
CH ₅₀ , ед. гемолит. акт.	103,00±15,55	93,00±17,95	61,75±5,33* [#]	121,77±5,33	66,15±2,93* [#]
Лимфоцитотоксические аутоантитела, %	7,90±3,01	8,95±3,05	19,54±3,94* [#]	17,88±3,14* [#]	17,05±2,50* [#]
Гетерофильные гемолизины, ед. опт. пл.	0,086±0,014	0,079±0,019	0,067±0,021	0,063±0,018	0,061±0,013

относительно таковых у здоровых доноров. Кроме того, наблюдалось достоверное увеличение содержания CD16⁺, CD4⁺ относительно такового у неинфицированных больных хроническим гломерулонефритом на фоне уменьшения содержания CD8⁺, что сопровождалось достоверным увеличением соотношения CD4⁺/CD8⁺. Изменения фагоцитарного показателя и фагоцитарного индекса у всех инфицированных больных носили однонаправленный характер в сторону уменьшения с достоверным снижением фагоцитарного индекса по сравнению с показателями неинфицированных больных и здоровых доноров. Наличие у больных специфических IgM к *M. hominis* сочеталось с достоверными изменениями следующих показателей гуморального иммунитета: уменьшением титра комплемента CH₅₀, повышением содержания лимфоцитотоксических аутоантител относительно данных у неинфицированных больных хроническим гломерулонефритом и здоровых доноров — и сопровождалось умеренным увеличением количества CD19⁺ (В-лимфоцитов) на фоне уменьшения содержания IgM, умеренного повышения содержания IgG и достоверного повышения содержания IgA по сравнению с таковым у неинфицированных больных. У больных с наличием специфических IgM к *M. pneumoniae* обнаруживалось достоверное увеличение содержания CD19⁺ (В-лимфоцитов) в сочетании с достоверным повышением содержания IgA, IgM и IgG по отношению к обеим контрольным группам, что сопровождалось умеренным повышением активности комп-

лемента CH₅₀ и достоверным повышением содержания лимфоцитотоксических аутоантител. Наличие у обследованных больных анамнестических IgG к *M. pneumoniae* и *M. hominis* сопровождалось достоверным повышением содержания CD19⁺ (В-лимфоцитов), IgA и IgG, повышением содержания лимфоцитотоксических аутоантител при уменьшенном количестве IgM и сниженной активности комплемента CH₅₀, достоверными по отношению к обеим контрольным группам. Содержание гетерофильных гемолизинов у всех инфицированных больных изменялось однонаправленно в сторону уменьшения по сравнению с показателем групп контроля.

Таким образом, изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета при остром микоплазменном инфицировании больных ХБП V стадии: гломерулонефритом зависят от вида инфекта. При снижении инфекционной дозы и длительной персистенции *M. pneumoniae* и *M. hominis* в организме больных хроническим гломерулонефритом изменения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета приобретают однонаправленный характер в виде комбинированной иммунной дисфункции с параллельной активацией Т-клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Выводы

1. Микоплазменное инфицирование больных хронической болезнью почек V стадии: гломерулонефритом, находящихся на программном гемодиализе, выявляется с достаточно высокой частотой (более 50 %), что свидетельствует о дисбалансе иммун-

ного статусу і високої чутливості даної групи больных к оппортуністическій інфекції.

2. При дослідженні показателів імунного статусу у больных с признаками інфікування *M. pneumoniae* і *M. hominis* встановлено розвиток клітинних імунних реакцій с паралельним розвитком аутоімунних реакцій.

3. Імунний статус больных хроніческою болєзню почек V стадії: гломеруло-

нефритом в сочетанні с мікоплазменним інфікуванням характеризується комбінованою імунною дисфункцією: дисрегуляцією клітинного звена в виде активации CD4⁺, угнетения CD3⁺, CD8⁺, активацией цитолитического потенциала (CD16⁺), стимуляцией В-клеточного звена иммунитета, дисглобулинемией, аутоагрессией и активацией системы комплемента на фоне угнетения фагоцитарной активности нейтрофилов.

Список литературы

1. Дріянська В. Є. Імунологічні аспекти нефрології / В. Є. Дріянська // Клінічна нефрологія / [за ред. Л. А. Пиріга]. — К. : Здоров'я, 2004. — С. 98–108.
2. Шишкин А. Н. Гломерулонефрит и инфекция / А. Н. Шишкин // Нефрология. — 2000. — Т. 4, № 2. — С. 7–13.
3. Зигангирова В. А. Молекулярно-генетические механизмы циркуляции патогенных микоплазм в организме хозяина / В. А. Зигангирова, О. И. Бархатов, А. Л. Гинзбург // Вестник РАМН. — 2003. — № 1. — С. 11–17.
4. Razin S. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas / S. Razin, D. Yogeve, Y. Naot // Microbiol. Mol. Biol. Rev. — 1998. — V. 62. — P. 1094–1156.
5. Cytokines in Mycoplasma pneumoniae infection / J. Yang, W. C. Hooper, D. J. Phillips [et al.] // Cytokines & Growth Factor Rev. — 2006. — V. 15, № 2–3. — P. 157–168.
6. Иммунодефицитные болезни: вторичные иммунодефициты / Д. К. Новиков, В. И. Новикова, Ю. В. Сергеев [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2003. — № 2. — С. 8–26.
7. Cole B. C. Mycoplasma infections as models of chronic joint inflammation / B. C. Cole, G. H. Cassel // Arthritis Rheum. — 2004. — V. 22. — P. 1375–1381.

Ж. Д. Семидоцька, О. М. Власенко

МІКОПЛАЗМОВЕ ІНФІКУВАННЯ І ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО І ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, ЩО ЛІКУЮТЬСЯ ПРОГРАМНИМ ГЕМОДІАЛІЗОМ

Мікоплазми, які часто є етіологічним агентом пневмонії та інших респіраторних інфекцій, можуть бути етіологічним фактором розвитку хронічної хвороби нирок, у тому числі й хронічного гломерулонефриту. При обстеженні 84 хворих на хронічний гломерулонефрит, які знаходились на програмному гемодіалізі з приводу термінальної уремії, у 52 % пацієнтів у крові були виявлені специфічні антимікоплазмові імуноглобуліни до *M. pneumoniae* і *M. hominis*. У інфікованих мікоплазмою хворих у плазмі крові спостерігалися зміни показників Т-клітинного імунітету, вмісту імуноглобулінів, активності комплементу й фагоцитозу в порівнянні з показниками хворих на гломерулонефрит без інфікування та здорових донорів.

Ключові слова: мікоплазмове інфікування, хронічний гломерулонефрит, термінальна уремія, імунітет клітинний, імунітет гуморальний.

G. D. Semidotskaya, H. M. Vlasenko

MYCOPLASMA INFECTION AND IMMUNE RESPONSE AND ITS PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS ON LONG-TERM HEMODIALYSIS

Mycoplasma infection is a leading cause of pneumonia worldwide and is also associated with exacerbation of other respiratory diseases, it can lead to end-stage renal disease such as chronic glomerulonephritis. During inspection 84 uraemic patients with chronic glomerulonephritis by occasion of mycoplasma infection were found to have a specific antimycoplasmas immunoglobulins for *M. pneumoniae* and *M. hominis* in about 52 % of patients. The present study also delineated the changes in T-cell population, production of immunoglobulins, complement and phagocytosis activity in blood serum of uraemic patients, infected by *M. pneumoniae* and *M. hominis*, in comparison with non-infected patients and healthy donors.

Key words: mycoplasma infection, chronic glomerulonephritis, terminal uremia, cell-mediated immunity, humoral immunity.

Поступила 14.04.10

УДК 616.61-036.12-085.225.2-06-018.74

Б.О. Шелест

ВПЛИВ ГІПОТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК

Харківська медична академія післядипломної освіти

Проведена оцінка впливу гіпотензивних препаратів різних класів на гуморальні показники функції ендотелію — фактора Віллебрандта і метаболіти оксиду азоту (S-нітрозотіоли) — у 64 хворих на хронічну хворобу нирок з артеріальною гіпертензією до і через 2 тижні після лікування. Встановлено, що двотижнєве лікування різними гіпотензивними препаратами приводить до достовірних змін рівня фактора Віллебрандта і метаболітів оксиду азоту (S-нітрозотіолів) у хворих з артеріальною гіпертензією при хронічній хворобі нирок. Гіпотензивні препарати інгібітор АПФ лізиноприл і блокатор рецепторів ангіотензину II кандесартан приводять до зниження рівня фактора Віллебрандта і підвищення вмісту метаболітів оксиду азоту (S-нітрозотіолів), завдяки чому покращується функція ендотелію у даної групи хворих.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, ендотелій, фактор Віллебрандта, S-нітрозотіоли.

Прискорення прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) під впливом артеріальної гіпертензії (АГ) [1] обумовлено основними патогенетичними механізмами розвитку АГ при ХХН, до яких відносять: надлишок натрію і води в організмі; активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової і симпатико-адреналової систем, збільшення синтезу ендотеліальних вазопресорних субстанцій, дівалентних іонів і паратиреоїдного гормону. Окрім того, до незалежних факторів, які зумовлюють розвиток АГ при ХХН, відносять вік старше 50 років, гіпертригліцеридемію, виражену протеїнурію і цукровий діабет [2].

Розвиток АГ відбувається з появою функціональних змін ендотелію, які стосуються тромbogenності судинної стінки, участі в запальних реакціях, реактивності судин до вазопресорних і вазодилатаційних субстанцій. Стабільність атеросклеротичної бляшки прямо чи опосередковано пов'язана з розвитком та механізмом ураження судинної стінки атеросклерозом і АГ та їхніх ускладнень [3].

Вазомоторна функція ендотелію обумовлена порушенням співвідношення між вазоконстрикторами і вазодилаторами і має значення в механізмах як системного під-

вищення артеріального тиску (АТ), так і локального ангіоспазму. Деякі з цих речовин неможливо чітко віднести до вазодилаторів чи вазоконстрикторів, що пояснюється існуванням декількох типів рецепторів до цих субстанцій. Одні типи рецепторів опосередковують судинозвужувальні реакції, а інші — судинорозширюючі. Іноді активація рецепторів одного типу, розташованих на ендотеліальних і гладеньком'язових клітинах судин, дає протилежні результати. Відповідно до принципу антагоністичної регуляції утворення вазоконстрикторних речовин, як правило, поєднано зі стимуляцією секреції вазодилаторів [4].

Результуючий ефект (судинозвужувальний чи судинорозширюючий) вазоактивних речовин залежить від їхньої концентрації, а також від типу і локалізації судин і незвичності специфічних рецепторів та їх нерівномірного розподілу рецепторів в артеріях, артеріолах, венулах і навіть в однотипних судинах різних ділянок [5].

Особливе значення для визначення функції ендотелію відіграють фактор Віллебрандта і оксид азоту, який утворюється із L-аргініну. Підвищення активності синтази оксиду азоту приводить до підвищення в крові його метаболітів. Пізніше була проде-

©Б.О. Шелест, 2010

монстрована пряма кореляція між рівнем метаболітів оксиду азоту і АТ і підвищенням серцево-судинної захворюваності і смертності, тобто ураження ендотелію стало ідентифікуватись як один із факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань [6] і об'єктом терапевтичних втручань [7].

В деяких експериментальних і клінічних дослідженнях показано спроможність антагоністів рецепторів ангіотензину II як самостійно, так і в поєднанні з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) спричиняти антигіпертензивний і антипротеїнуричний ефекти, тобто спрощувати кардіо- і ренопротекцію, шляхом відновлення функції ендотелію. Суттєвим надбанням рандомізованих контрольованих досліджень (RENAAL, PRIME, IDNT, IRMA, CLAIM, CANDLE) були результати, згідно з якими антагоністи рецепторів ангіотензину II (лосартан, ірбесартан, кандесартан, епросартан) здатні забезпечувати ренопротекторний і антигіпертензивний ефекти, які не поступаються інгібіторам АПФ по активності і силі дії у хворих на ХХН [8]. Можна вважати, що реалізація цих ефектів пов'язана з впливом гіпотензивних препаратів на функцію ендотелію у хворих на ХХН.

Мета нашого дослідження — оцінка гіпотензивного впливу лізиноприлу і кандесартану і зв'язок клінічної ефективності препаратів на гуморальні показники функції ендотелію у хворих на ХХН з АГ.

Матеріал і методи. В дослідження були включені 69 хворих на ХХН з хронічним гломерулонефритом і хронічним пієлонефритом з ознаками АГ I, II та III ступенів у віці від 26 до 74 років, які знаходились на лікуванні у нефрологічному відділенні 4-ї міської клінічної лікарні швидкої і невідкладної допомоги м. Харкова. АГ I ступеня відмічалась у 22 хворих, II ступеня — у 35 і III ступеня — у 12 хворих на ХХН. У 36 хворих діагностували ХНН I ступеня, у 28 — II ступеня і у 5 — III ступеня.

В дослідження не включали хворих на захворювання крові, печінкову недостатність, ревматичні ураження. В залежності від протипоказань пацієнтам було призначено один з гіпотензивних препаратів: інгібітор АПФ лізиноприл — 27 особам — чи блокатор рецепторів ангіотензину II кандесартан — 24 особам — на тлі лікування цих нозологічних хвороб згідно зі стандартами МОЗ України. Всім хворим проводили загальноклінічне обстеження, яке включало вимірювання АТ, аналізи крові, сечі, визна-

чення ліпідного складу і рівня глюкози крові. Вміст метаболітів оксиду азоту — S-нітрозотіолів — у сироватці крові визначали спектрофлюорометричним методом М. Marzinzin et al. [9] в модифікації О.М. Ковальової зі співавт. [10], а рівень фактора Віллебрандта визначали фотоколориметричним методом за ристоміциновим часом (фірма «Sigma Chemical Company», USA) до і через 2 тижні після антигіпертензивного лікування. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб аналогічного віку.

Отримані результати статистично оброблено. Для оцінки динаміки показників на тлі лікування використовували парний непараметричний метод аналізу за Вілкоксоном. Міжгрупове порівняння проводили за методом Манна-Уїтні з використанням критерію Фішера. Для виявлення взаємозв'язку між окреслюваними показниками використовували метод лінійного кореляційного аналізу за Спірменом. Результати представлені у вигляді $M \pm SD$, де M — вибірне середнє; SD — вибірне стандартне відхилення. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Досліджувані показники контрольної групи суттєво ($p < 0,05$) відрізнялись від даних, які були отримані у хворих до початку лікування (таблиця). Під впливом дії лізиноприлу САТ знизився на 16,8 % — із $(162,4 \pm 9,6)$ до $(135,1 \pm 10,7)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), ДАТ — на 12,5 % — із $(98,8 \pm 6,5)$ до $(86,4 \pm 4,1)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Рівень фактора Віллебрандта знизився на 7,97 % — із $(158,37 \pm 5,79)$ до $(145,75 \pm 5,75)$ % ($p < 0,05$), а рівень метаболітів оксиду азоту (S-нітрозотіолів) підвищився на 10,3 % — із $(0,13 \pm 0,03)$ до $(0,143 \pm 0,040)$ ммоль/л.

Рівень САТ знизився під впливом кандесартану на 16,2 % — із $(164,6 \pm 12,5)$ до $(137,9 \pm 11,7)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), а ДАТ — на 11,9 % — із $(99,6 \pm 5,3)$ до $(87,7 \pm 4,9)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Вміст фактора Віллебрандта в крові знизився на 8,6 % — із $(165,57 \pm 2,50)$ до $(151,33 \pm 2,10)$ % ($p < 0,05$), а рівень метаболітів оксиду азоту (S-нітрозотіолів) підвищився на 11,2 % — із $(0,144 \pm 0,020)$ до $(0,16 \pm 0,04)$ ммоль/л.

Необхідність суворого контролю АТ при ХХН відображена в рекомендаціях авторитетних асоціацій кардіологів і нефрологів [11]. При цьому підкреслюється, що більш оптимальними рівнями АТ є 120/75 мм рт. ст., особливо у хворих з протеїнурією, яка перевищує 1,0 г/добу. Застереженням може

Вплив гіпотензивних препаратів на АТ і функцію ендотелію у хворих на ХХН з АГ

Показник	Контроль	Лізиноприл		Кандесартан	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
САТ, мм рт. ст.	125,50±6,25	162,4±9,6 [#]	135,1±10,7 ^{#*}	164,6±12,5 [#]	137,9±11,7 ^{#*}
ДАТ, мм рт. ст.	78,5±2,6	98,8±6,5 [#]	86,4±4,1 ^{#*}	99,6±5,3 [#]	87,7±4,9 ^{#*}
Фактор Віллебрандта, %	110,5±7,5	158,37±6,79 [#]	145,75±5,75 ^{#*}	165,57±6,57 [#]	151,33±5,12 ^{#*}
S-нітрозотіолі, ммоль/л	0,22±0,01	0,130±0,038 [#]	0,143±0,040 [#]	0,144±0,027 [#]	0,16±0,04 [#]

Примітка. $p < 0,05$; достовірно при порівнянні з показником: [#] контролю; * до лікування.

бути тільки зменшення швидкості клубочкової фільтрації нирок. Показники АТ у хворих з ХХН не повинні перевищувати 130/85 мм рт. ст., що добре переносяться хворими і не збільшують кардіоваскулярної летальності і зниження швидкості клубочкової фільтрації.

Аналіз клінічних критеріїв лікування кандесартаном підтверджує дані [11]. Потрібні рівні АТ були досягнуті до початку фази підтримуючого лікування у всіх пацієнтів при вживанні кандесартану, при цьому стан хворих був задовільний і не викликало необхідності у відміні препарату.

Антигіпертензивна терапія з використанням кандесартану у пацієнтів з ХХН дозволяла постійно контролювати АТ у межах потрібних цифр у всіх пацієнтів: середні рівні як САТ, так і ДАТ у терміни лікування були чітко нижче початкових. Відчутних змін рівнів глюкози, загального холестерину, тригліцеридів, натрію і калію сироватки в ході лікування не було відмічено (для всіх порівнювальних пар ознак $p > 0,05$). Проведено аналіз динаміки вивчених параметрів обстежених пацієнтів. Відмічено, що антигіпертензивний і антипротеїнуричний ефекти лікування, яке проводилось, не розрізнялись у групах, які були різні за виразністю і тривалістю перебігу АГ, характером ХХН (діабетична нефропатія чи гломеруло-нефрит), початковими рівнями протеїнурії і креатиніну сироватки крові.

При ХХН з АГ функція ендотелію суттєво порушується, а фармакодинамічні ефекти інгібіторів АПФ покращують стан ендотелію. Так, еналаприл знижував вміст метаболітів оксиду азоту в крові на 16–20 % [12]. При цьому рівень L-аргініну суттєво не змінювався. Прийом блокатора рецепторів ангіотензину II лозартану також приводив до зниження рівнів метаболітів оксиду азоту на 10 %. Слід відмітити, що тривалість при-

йому гіпотензивних препаратів у цих дослідженнях складала від 1 до 12 тижнів.

Деякі гіпотензивні препарати, зокрема β -адреноблокатор небіволлол, підвищують рівень метаболітів оксиду азоту у хворих з АГ [13], що підтверджувалось збільшенням рівня синтази оксиду азоту в культурі клітин. Хоча в цій же роботі показано, що інший β -адреноблокатор (метопролол) викликав цілковито протилежний ефект — знижував рівень метаболітів оксиду азоту.

Порівняльна оцінка впливу антигіпертензивних препаратів різних класів на рівень фактора Віллебрандта і метаболітів оксиду азоту, які відображають стан обміну оксиду азоту і є побічними показниками функції ендотелію, показала, що короткострокове (2-тижневе) застосування інгібітору АПФ лізиноприлу і блокатора рецепторів ангіотензину II кандесартану достовірно знижувало АТ і не приводило до достовірних і суттєвих змін фактора Віллебрандта і підвищення метаболітів оксиду азоту — S-нітрозотіолів.

Механізм дії цих препаратів, можливо, пов'язаний із впливом на рецепторний апарат клітин ендотелію. Так, прийом блокатора рецепторів ангіотензину II телмісартану приводив до активації рецепторів PPAR γ клітин ендотелію [14]. Активація даних рецепторів викликала підвищення утворення оксиду азоту через активації диметиларгініндиметиламіногідралази, що привело до зниження рівня метаболітів оксиду азоту. Слід відмітити, що дані ефекти не спостерігались при прийомі іншого блокатора рецепторів ангіотензину II епросартану.

Антагоністам рецепторів ангіотензину II відводиться одне із провідних місць в антигіпертензивній терапії у пацієнтів з ХХН. Одним із вельми перспективних у цьому відношенні препаратом є кандесар-

тан, який має ряд важливих переваг над іншими представниками класу антагоністів рецепторів ангіотензину II. Так, кандесартан забезпечує значно більш високий ступінь зв'язування I типу рецепторів ангіотензину II, ніж інші антагоністи рецепторів ангіотензину II (наприклад, у порівнянні з лосартаном — у 80 разів); більш тривале зв'язування з рецептором, ніж лосартану, ірбесартану, валсартану. Суттєвою перевагою препарату є незворотність його зв'язування з рецепторами ангіотензину II, що гідно відрізняє його від антагоністів рецепторів ангіотензину II зі зворотнім характером такого з'єднання, забезпечуючи більш потужний, пролонгований і плавний характер дії препарату.

Слід відмітити, що оцінка впливу кардіологічних препаратів, у тому числі й інгібіторів АПФ, на функцію ендотелію проводилась і раніше. Так, вплив периндоприлу на функцію ендотелію було вивчено в рамках значного дослідження EUROPA у хворих зі стабільною стенокардією (фрагмент дослідження PERTINENT) [15]. В цьому дослідженні функцію ендотелію вивчали на клітинному рівні *in vitro*. Окрім того, в плазмі крові хворих вивчали рівні ангіотензину II, брадикініну, а також метаболітів оксиду азоту (нітриту/нітрати). Дані показники аналізували до лікування периндоприлом і через рік після нього. Лікування периндоприлом привело не тільки до достовірного зниження рівня ангіотензину II і збільшення рівня брадикініну (закономірне явище блокади ренін-ангіотензинової системи), а й до достовірного підвищення рівня метаболітів оксиду азоту на 17 %. Це підвищення вмісту метаболітів оксиду азоту було підтверджено достовірним збільшенням активності ендотеліальної синтази оксиду азоту на 27 %. Таким чином, було клінічно доказано збільшення утворення оксиду азо-

ту і покращання функції ендотелію під впливом інгібітору АПФ периндоприлу.

Можливо, з цим можна пов'язати позитивний вплив інгібіторів АПФ на клінічні прояви АГ і при цукровому діабеті. Результати значного дослідження з використанням периндоприлу + індапаміду ADVANCE, яке включало 11 140 хворих з цукровим діабетом, свідчать про те, що застосування периндоприлу + індапаміду-forte привело до достовірного зниження ризику смерті від усіх причин на 14 %, достовірного зменшення числа випадків смерті від серцево-судинних причин на 18 % і зниження відносного ризику розвитку основних макро- і мікросудинних серцево-судинних подій (первинна кінцева точка) на 9 %. При цьому ефект лікування (зниження ризику розвитку макро- і мікросудинних ускладнень) не залежав від початкового рівня АТ, наявності чи відсутності АГ в анамнезі, віку, статі хворих і рівня глікозильованого гемоглобіну [16].

Зважаючи на наші дані, можна передбачити, що позитивні результати цього дослідження пов'язані і зі сприятливим впливом периндоприлу + індапаміду на рівні метаболітів оксиду азоту, тобто покращанням функції ендотелію.

Висновки

1. Короткострокове (2-тижневе) лікування хворих на хронічну хворобу нирок з артеріальною гіпертензією лізиноприлом і кандесартаном достовірно знижувало систолічний і діастолічний артеріальний тиск.

2. Гіпотензивні препарати інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту лізиноприл і блокатор рецепторів ангіотензину II кандесартан приводять до зниження рівня фактора Віллебранда і підвищення рівня метаболітів оксиду азоту (S-нітрозотіолів), а це, у свою чергу, — до покращання функції ендотелію у хворих на хронічну хворобу нирок з артеріальною гіпертензією.

Список літератури

1. Kidney and hypertension / M. Adamczak, M. Zeiler, R. Dikow, E. Ritz // *Kidney Int.* — 2002. — V. 61, suppl. 80. — P. S62–S67.
2. The role of systemic hypertension in the progression of nondiabetic renal disease / C. Marcantoni, T. H. Jafar, L. Oldrizzi [et al.] // *Kidney Int.* — 2000. — V. 57, suppl. 75. — P. S44–S48.
3. Функция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Т. В. Кочемасова [и др.] // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* — 2001. — Т. 87, № 8. — С. 1073–1084.
4. *Петрищев Н. Н.* Физиология и патофизиология эндотелия / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция* / под ред. Н. Н. Петрищева. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. — С. 4–38.
5. Marie I. Endothelial dysfunction in murine model of systemic sclerosis / I. Marie, J. L. Beny // *J. Invest. Dermatol.* — 2002. — V. 119, № 6. — P. 1379–1385.

6. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease / R. H. Boger, S. M. Bode-Boger, W. Thiele [et al.] // *Circulation*. — 1997. — V. 95. — P. 2068–2074.
7. Additive antiproteinuric effect of combined ACE-inhibitor and angiotensin II receptor blockade / P. Ferrari, A. Hens, P. Marti [et al.] // *J. Hypertens.* — 2002. — V. 20, № 1. — P. 125–130.
8. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / L. H. Lindholm, H. Ibsen, B. Dahlöf [et al.] // *Lancet*. — 2002. — V. 359. — P. 1004–1010.
9. *Marzinzin M.* Improved methods and products of nitric oxide in biological fluids: nitriks, nitrates and S-nitrosotriols / M. Marzinzin, A. K. Nussler, J. Stadler // *Nitric oxide*. — 1997. — V. 1. — P. 177–179.
10. Ковальова О. М. Діагностика ендотеліальної дисфункції — оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту: метод, рекомендації / Ковальова О. М., Демиденко Г. В., Горбач Т. В. — К., 2007. — 17 с.
11. Practice Guidelines For Primary Care Physicians: 2003 ESH/ESC Hypertension Guidelines // *J. Hypertens.* — 2003. — V. 21. — P. 1779–1786.
12. Sulhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension / C. Napoli, V. Sica, F. de Nigris [et al.] // *Am. Heart J.* — 2004. — V. 148. — P. 35.
13. *Нубиерадзе Д. В.* Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии / Д. В. Нубиерадзе, Р. Г. Оганов. — М.: Универсум Паблишинг, 2005. — 270 с.
14. Effect of telmisartan on nitric oxide — asymmetrical dimethylarginine system / F. Scalera, J. Martens-Lobenhoffer, A. Bukowska [et al.] // *Hypertension*. — 2008. — V. 51. — P. 696–711.
15. On behalf of the EUROPA Investigators on behalf of the PERTINENT Investigators. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study PERTINENT / C. Ceconi, K. Fox, W. Remme [et al.] // *Cardiovasc. Res.* — 2007. — V. 73. — P. 237–246.
16. ADVANCE / Collaborative Group // *Lancet*. — 2007. — V. 370. — P. 829–840.

Б.А. Шелест

ВЛИЯНИЕ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Проведена оценка влияния гипотензивных препаратов разных классов на гуморальные показатели функции эндотелия — фактор Виллебранда и метаболиты оксида азота (S-нитрозотиолы) — у 64 больных хронической болезнью почек с артериальной гипертензией до и через 2 недели после лечения. Установлено, что двухнедельное лечение разными гипотензивными препаратами приводит к достоверному изменению уровня фактора Виллебранда и метаболитов оксида азота (S-нитрозотиолов) у больных с артериальной гипертензией при хронической болезни почек. Гипотензивные препараты ингибитор АПФ лизиноприл и блокатор рецепторов ангиотензина II кандесартан приводят к снижению уровня фактора Виллебранда и повышению уровня метаболитов оксида азота (S-нитрозотиолов), благодаря чему улучшается функция эндотелия у больных хронической болезнью почек с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, эндотелий, фактор Виллебранда, S-нитрозотиолы.

B.A. Shelest

THE INFLUENCE OF HYPOTENSIVE THERAPY ON FUNCTIONS OF ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

The influence of hypotensive medicines of different types on indexes of endothelial functions, such as von Willebrand' factor, metabolites of nitric oxide (S-nitrozotriols), was estimated in 64 patients with chronic kidney disease associated with arterial hypertension before treatment and after 2 weeks. It was established, that 2-weekly therapy by various hypotensive medicines led to significant changes of von Willebrand' factor, and metabolites of nitric oxides (S-nitrozotriols) in patients with arterial hypertension and chronic kidney disease. Such hypotensive drugs as ACE inhibitor (lisinoprilum) and ARA II blockers (candesartan) reduced levels of von Willebrand' factor and increased metabolites of nitric oxides (S-nitrozotriols), and it led to improvement of endothelial functions in patients with chronic kidney disease associated with arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, chronic kidney disease, endothelium, von Willebrand' factor, S-nitrozotriols.

Поступила 15.04.10

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.98:578.828:616.992:582.284:614.1

**В.Н. Козько, А.В. Гаврилов, О.В. Загороднева, А.В. Сохань,
Я.И. Копейченко, В.В. Запорожская**

КРИПТОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ И ВИЧ-НЕГАТИВНЫХ ЛИЦ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Харьковский национальный медицинский университет

Cryptococcus neoformans, вызывающий криптококкоз легких и центральной нервной системы, распространен по всему миру. Показано, что данная патология является одной из основных причин смертности ВИЧ-позитивных пациентов.

Ключевые слова: *Cryptococcus neoformans*, ВИЧ ко-инфекция, легочной криптококкоз, криптококкоз центральной нервной системы.

С конца 1980-х годов в связи с пандемией ВИЧ-инфекции во всем мире регистрируется неуклонный рост числа заболевших криптококкозом. Это одно из наиболее опасных для жизни больных СПИДом заболеваний. Из каждого миллиона больных с данной патологией около 100 000 столкнулись с криптококковой инфекцией. В настоящее время в США ежегодно регистрируется около 200 новых случаев заболевания криптококкозом с летальным исходом в 20–30 % случаев [1, 2].

Этиология. Возбудителями криптококкоза у людей являются *C. neoformans* и *C. gattii* (лат. *Cryptococcus*), которые относятся к царству *Fungi*, отделу *Basidiomycota*, классу *Basidiomycetes*, подклассу *Tremellomycetidae*, порядку *Filobasidiales*, семейству *Filobasidiaceae*, роду *Cryptococcus*. Особенность *Cryptococcus neoformans* заключается в том, что это инкапсулированный грибок.

Буссе (1894 г.) впервые выделил дрожжевой грибок из большеберцовой кости 31-летней женщины, отметил его устойчивость к гидроксиду натрия и представил его в докладе Грифсвальдскому медицинскому обществу. В следующем году хирург Бушке также сообщил о данном грибе, выделенном от той же пациентки. Эти случаи позволили обнаружить новый грибок и определить его пато-

генные свойства. Вследствие этого заболевание, вызванное данным грибом, называют болезнью Буссе–Бушке.

Существует более 50 видов криптококка, большинство из которых обитает в почве и не представляет опасности для человека. Только *C. neoformans* и *C. gattii* являются патогенными для последнего. Ранее считалось, что *C. neoformans* имеет 2 подвида — *var. neoformans* и *var. gattii*. Однако, учитывая последние исследования генома, в настоящее время *C. neoformans* и *C. gattii* относят к двум различным видам криптококка, которые подразделяются в зависимости от антигенной специфичности капсулярного полисахарида на 5 серотипов (*C. neoformans* — на серотипы А, D и AD; *C. gattii* — на серотипы В и С). *C. neoformans* серотипа А, в отличие от *C. gattii*, наиболее часто вызывает развитие заболевания у иммунодефицитных пациентов, включая ВИЧ-инфицированных. Чаще всего *C. neoformans* имеет сферическую форму, но некоторые клетки — овальную. Гриб не образует ни истинного мицелия, ни псевдомицелия. Могут встречаться цепочки из овальных клеток. Размеры клеток гриба варьируют от 2 до 20 мкм [3].

Уникальной чертой патогенных дрожжеподобных микроорганизмов является на-

©В.Н. Козько, А.В. Гаврилов, О.В. Загороднева и др., 2010

личие слизистой капсулы, которая может быть как едва заметной, так и очень большой, превышающей поперечник клетки. Возбудитель образует капсулу в культурах на питательных средах и в пораженных тканях, но в последних капсула выражена сильнее. *C. neoformans* по Граму окрашивается положительно и практически не отличается по морфологии от представителей рода *Candida*. Для обнаружения криптококков используют метод тушевых препаратов, окраску алциановым голубым или муцикармином для выявления кислых полисахаридов капсулы. В цитоплазме клеток возбудителя при обычной или фазово-контрастной микроскопии обнаруживаются включения круглой формы. Исследования морфологии возбудителя с помощью электронной микроскопии выявили у криптококков все внутриклеточные органеллы эукариотов — ядро, ядрышко, рибосомы, митохондрии, эндоплазматическую сеть и др. *C. neoformans* растет на всех питательных средах, используемых в микробиологических лабораториях (мясопептонный агар, мясопептонный бульон, сусло, агар, жидкое сусло, среда Сабуро и т. д.), при pH=6,5–6,8. Данный возбудитель непритязателен к температурному режиму роста (28–37 °C), что отличает его от сапрофитных представителей рода *Cryptococcus*, которые способны к росту и размножению только при температуре 28 °C. Все представители рода *Cryptococcus* растут в обычных аэробных условиях. Добавление в среду глюкозы, мальтозы, тиамина и креатинина способствует более выраженному капсулообразованию. Колонии, как правило, выглядят белыми, блестящими, слизистыми, по мере старения культуры становятся кремовыми и коричневыми. На жидких питательных средах культуры криптококков растут в виде осадка на дне и пристеночного кольца на поверхности среды. Наряду с типичными дрожжевыми колониями некоторые штаммы могут давать рост в виде сухих, складчатых, плотно связанных со средой колоний, иногда желтого цвета. Биохимической особенностью *C. neoformans*, которая отличает его от непатогенных видов, является способность продуцировать меланин. Для более быстрого выявления данного пигмента используются специальные среды, приготовленные на основе экстрактов из семян *Guizotia abyssinica*, отчасти подсолнечника, кожуры картофеля и моркови, яблочного сока, или синтетические с добавлением ди-

гидроксифенилаланина. На данных средах патогенные криптококки образуют темный пигмент меланин уже в течение 1-й недели роста после посева, тогда как непатогенные — через 2–3 недели. Другие дрожжеподобные микроорганизмы на этих средах его не образуют.

Для грибов рода *Cryptococcus* характерна способность вызывать гидролиз мочевины на среде Христенсена благодаря наличию у них фермента уреазы. Большинство серотипов *C. neoformans* могут использовать креатинин как питательный ресурс, что частично объясняет размножение этих микроорганизмов в помете птиц, богатом креатинином. Отличительной является и способность криптококков продуцировать крахмалоподобное вещество амилазу на средах с низкой концентрацией водородных ионов.

Для дифференциации грибов рода *Cryptococcus* используют метод ауксаногамм, позволяющий оценивать усвоение того или иного источника углевода или азота. *C. neoformans* отличается тем, что ассимилирует глюкозу, галактозу, сахарозу, мальтозу и не усваивает лактозу и нитрат калия.

Как и все капсульные микроорганизмы, криптококки имеют капсульные и соматические антигены. Соматические антигены изучены мало, имеющиеся сведения указывают на то, что они не обладают видоспецифичностью. Капсульные антигены по химическому составу являются кислыми полисахаридами и обладают видо- и типоспецифичностью. Установлено, что капсульные полисахариды криптококков тормозят выработку антител, способствуя тем самым выживанию и размножению патогенных криптококков в организме.

Эпидемиология. *C. neoformans* распространен повсеместно, *C. gattii* — только в субтропических областях. Грибы рода *Cryptococcus* широко представлены в природе и считаются космополитами: имеются сообщения об их выделении на всех материках земного шара, включая Антарктиду.

Серотипы В и С *C. gattii* могут быть выделены из определенных видов эвкалиптовых деревьев и воздуха вокруг них. *C. neoformans* серотипов А и D обнаруживается в старых экскрементах голубей, птичьих гнездах и гуано. В голубином помете имеются оптимальные концентрации азотистых и других питательных веществ, и при подходящих условиях температуры и влажности микроорганизм может там даже размножаться. В высохших экскрементах голубей

гриб благодаря высушиванию уменьшается до 1–3 мкм. Инфицированная пыль при вдыхании глубоко проникает в дыхательный тракт. Голуби, в помете которых наиболее часто обнаруживают *C. neoformans*, являются лишь механическими его переносчиками. Во влажном или высушенном голубином помете *C. neoformans* может оставаться жизнеспособным на протяжении 2 лет и более. Также *C. neoformans* был обнаружен в бродящих фруктовых соках, молоке, масле, траве, на теле насекомых. Естественно, возникающий криптококкоз встречается как у животных, так и у людей. Данное заболевание обнаруживается у лошадей, обезьян, коров, собак, кошек и грызунов. Были описаны эпидемии криптококкового мастита у коров в Южной Африке и Австралии. В качестве лабораторных животных для создания модели заболевания чаще всего используются мыши и крысы, для получения иммунных сывороток — кролики. До настоящего времени не зарегистрирован факт передачи криптококка от животного к человеку или от человека к человеку респираторно. Сообщалось о передаче криптококка через трансплантированные органы, которые были инфицированы [4].

C. neoformans вызывает значительное число заболеваний у иммунодефицитных лиц, включая пациентов с ВИЧ-инфекцией, тогда как *C. gattii* — у иммунокомпетентных пациентов (70–80 % всех случаев криптококковой инфекции у данной категории больных).

Криптококкоз встречается во всех возрастных группах: от новорожденных до глубоких стариков, но чаще в возрасте 40–60 лет. Леон и Рабинович (1972 г.) сделали сообщение о том, что более 2/3 пациентов с криптококковой инфекцией оказались старше 40 лет, причем у пациентов в возрасте 50 лет и старше криптококкоз встречался в 3 раза чаще как у мужчин, так и у женщин. Однако пандемия ВИЧ-инфекции привела к спонтанному и гигантскому увеличению случаев криптококкоза и снижению среднего возраста пациентов. Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин. За время наблюдения не было выявлено расовой или профессиональной предрасположенности к этому заболеванию.

Ученые на основании положительных аллергических проб с криптококковым антигеном обнаружили, что 19,8 % «здоровых» людей переболело или сенсибилизировано *C. neoformans* [5].

Смертность. До применения амфотерицина В (с дезоксихолатом) криптококковый менингит и диссеминированные формы криптококкоза неизбежно приводили к летальному исходу. Однако с появлением амфотерицина В, флуцитозина, флуконазола и других азолов уровень смертности от криптококкоза существенно снизился. В 1995 г. Саид и Дант сообщили о том, что уровень смертности больных криптококкозом, которые лечились амфотерицином В и флуцитозином, составил 14 %; больных, которых лечили другими препаратами, — 28 % [6, 7].

Патогенез. Опыты на животных дают более четкое понимание патогенеза при криптококковой инфекции. Возбудитель первоначально попадает в респираторный тракт, но не напрямую от человека к человеку. При последующей ингаляции споры гриба проникают в легочные альвеолы, где им необходимо преодолеть от нейтральной до щелочной pH и физиологические концентрации углекислого газа перед тем, как они будут фагоцитированы альвеолярными макрофагами. Гликозилкерамидсинтаза является ведущим фактором для выживания *C. neoformans* в этой экстрацеллюлярной среде. Несмотря на это, грибок не нуждается в гликозилкерамидсинтазе для выживания внутри клетки, более кислой среде внутри макрофага. Некапсулированные грибы сразу же фагоцитируются и уничтожаются, в то время как капсулированные грибы более устойчивы к фагоцитозу. Криптококковая полисахаридная капсула обладает антифагоцитарными свойствами и может быть иммуносупрессивной. Антифагоцитарные свойства капсулы блокируют распознавание гриба фагоцитами и ингибируют лейкоцитарную миграцию в область грибового внедрения [8].

Ученые обнаружили широкий спектр реакций организма на внедрение криптококковой инфекции. Они варьируют от безвредной колонизации в дыхательных путях и асимптоматической инфекции у работников лабораторий (обнаруживаются только при постановке кожной пробы) до криптококкового менингита или диссеминированной инфекции. Вирулентность у животных и людей варьирует в зависимости от вида криптококка и, возможно, играет относительно небольшую роль в исходе заболевания. Определяющим фактором является иммунный статус человека (больного). Реакция хозяина на криптококковую инфекцию включает как клеточный, так и гумораль-

ный компоненты. Опыты на животных демонстрируют, что натуральные киллеры участвуют в раннем уничтожении криптококка и, возможно, в антителозависимом клеточном уничтожении. *In vitro* макрофаги, выработанные моноцитом, натуральные киллеры и Т-лимфоциты могут ингибировать или убить криптококк. Успешный ответ хозяина включает увеличение активности Т-хелперов, конверсию кожного теста и уменьшение числа жизнеспособных микроорганизмов в тканях. Кроме клеточных механизмов были описаны и антикриптококковые антитела и растворимые антикриптококковые факторы. Антитела к криптококковому антигену играют ключевую роль в действии макрофагов и лимфоцитов, обеспечивающих иммунный ответ организма. Иммунные дефекты довольно широко распространены среди пациентов с менингитами или диссеминированными формами криптококкоза. Легочные формы криптококкоза регистрируются в основном у иммунокомпетентных больных.

Патологоанатомические изменения. Инфекция, вызванная *C. neoformans*, обычно характеризуется незначительным некрозом или его отсутствием. Выраженные изменения в органах встречаются у людей с тяжелым течением криптококковой инфекции. Экстенсивное воспаление или фиброз редки. Хорошо сформулированные гранулемы обычно отсутствуют.

При локализованном криптококкозе легких очаги могут располагаться в любой части легкого в виде плотных гранул, иногда слизистых, если имеется обильное размножение в них криптококков. Могут встречаться как маленькие абсцессы, так и большие пневмонические поражения, занимающие одну или несколько долей.

При церебральной форме криптококкоза обнаруживается диффузный экссудат на основании мозга и мозжечка, в субарахноидальном пространстве. Экссудат может быть мутным или кремово-белого цвета, напоминать мыльную пену. При удалении мозговой оболочки наблюдаются вдавления на поверхности мозга. При поражении последнего появляются мелкие кисты, наполненные слизистым содержимым, состоящим из массы криптококков. Кисты часто сообщаются с субарахноидальным пространством. Локализованное поражение центральной нервной системы (ЦНС) в виде гуммы может располагаться в любой части мозга.

Клинические проявления. Клиническая картина заболевания разнообразна и зависит от поражения той или иной системы или органа, а также от особенностей первичной патологии, на которую наслаивается криптококкоз. Наиболее распространенные формы криптококкоза — криптококковый менингоэнцефалит и легочной криптококкоз. *C. neoformans* может вызвать асимптоматическую пульмонарную инфекцию, впоследствии осложнившуюся менингитом, который нередко является первым признаком заболевания.

Несмотря на то что *C. neoformans* попадает в организм через дыхательные пути, поражение ЦНС является основной формой криптококкоза с выраженной клинической симптоматикой как у иммунокомпетентных, так и у иммунодефицитных лиц. Заболевание при отсутствии адекватной терапии всегда имеет летальный исход. Сроки летальности колеблются в широких пределах: от 2 недель с момента появления симптомов до нескольких лет [9]. Клинические проявления и течение криптококкового менингита варьируют в зависимости от сопутствующих заболеваний и состояний (диабет, саркоидоз, применение глюкокортикостероидов), а также от иммунного статуса пациента. Криптококкоз ЦНС обычно поражает как вещество мозга, так и его оболочки. У иммунокомпетентных лиц встречаются либо менингиты, либо фокальные криптококкомы. Менингит проявляется диффузными нефокальными симптомами (нарушение сознания, рвота), тогда как криптококкомы — фокальными неврологическими дефектами. Наиболее распространенные симптомы — упорная и выраженная головная боль, чаще локализуемая в лобной или височных областях, головокружение, раздражительность, ухудшение памяти, нарушение сознания (включая изменения личности, ступор, сон и кому). Тошнота и рвота регистрируются довольно часто и нередко связаны с повышением внутричерепного давления. Лихорадка и менингеальные знаки (ригидность мышц затылка) — симптомы более агрессивного воспалительного ответа — встречаются реже. В редких случаях при осмотре ВИЧ-позитивных пациентов можно выявить минимальные или неспецифические симптомы. Лихорадка отсутствует или субфебрильная. Такие симптомы, как снижение остроты зрения, фотофобия и диплопия, могут появляться в результате арахноид-

дита, папилэдемы, неврита глазного нерва и хориоретинита. Нередко регистрируются нарушения слуха, эпилептические приступы, атаксия, афазия. Деменция может указывать на наличие гидроцефалии как позднего осложнения [10–12].

Несмотря на преобладание воздушного пути инфицирования *C. neoformans*, менее чем у 15 % пациентов встречается картина пневмонии. Редко выделение *C. neoformans* из мокроты пациентов с хроническими obstructивными заболеваниями легких или бронхоэктазами может быть признаком инфекционного заболевания, чаще всего это асимптоматичная колонизация. Криптококкоз легких имеет скудную симптоматику и, как правило, не диагностируется на этой стадии. У трети иммунокомпетентных пациентов с легочной формой криптококкоза симптомы отсутствуют или незначительно выражены, в связи с чем данная категория больных за медицинской помощью не обращается. У иммунокомпетентных лиц клиническая симптоматика в 54 % случаев представлена кашлем (в 32 % — с продукцией незначительного количества мокроты) и в 46 % — плевральной грудной болью. Также отмечаются субфебрильная температура, нарушение дыхания, потеря массы и общая слабость. Ночной пот, как при туберкулезе, не характерен для легочной формы криптококкоза, но может возникать при диссеминированном криптококкозе или криптококкозе ЦНС. У иммунодефицитных ВИЧ-негативных пациентов легочной криптококкоз протекает быстро, часто с диссеминацией в ранние сроки заболевания. У 83 % таких больных отмечаются температура и недомогание. Для ВИЧ-позитивных пациентов с легочной формой криптококкоза также характерны температура (в 84 % случаев), кашель (в 63 %), диспноэ (в 50 %), головная боль (в 41 %) и потеря массы (в 47 %). Может поражаться любая часть легкого. Инфильтраты чаще располагаются билатерально, с одной стороны, во многих долях или в одной доле. Иногда наблюдаются широкие пневмонические инфильтраты. На рентгенограммах грудной клетки очаги инфильтрации разного размера, диаметром от 2 до 7 см, полости и каверны редки. Встречаются мелкоочаговые поражения

легких, напоминающие милиарный туберкулез [13].

Несмотря на частое хроническое течение заболевания, у иммунокомпетентных пациентов обычно отмечается спонтанная регрессия как клинических, так и рентгенологических проявлений. У взрослых может развиваться респираторный дистресс-синдром.

Как легочная форма криптококкоза может формироваться при отсутствии экстрапульмонарных проявлений, так и экстрапульмонарные формы криптококкоза (менингит) — при отсутствии определенной легочной патологии.

Нередко у пациентов с ко-инфекцией в цереброспинальной жидкости, крови и моче обнаруживаются криптококковые антигены и культуры.

У 10–15 % пациентов, инфицированных *C. neoformans*, регистрируются поражения кожи. У иммунокомпетентных лиц кожа, как правило, является единственным очагом инфекции. У иммунодефицитных лиц, особенно при СПИДе, поражения кожи могут быть признаками диссеминированной формы криптококкоза. Кожные проявления встречаются в виде папул, пустул, узлов, язв или дренирующих синусов. У больных СПИДом папулы с вдавлением в центре могут напоминать случаи контактного моллюска.

Поражение костей отмечается у 5–10 % пациентов с криптококковой инфекцией, чаще имеет остеолитический характер и сходно с неопластическим или туберкулезным поражением костей.

Реже при криптококковой инфекции встречаются неврит глазного нерва или эндофтальмит, приводящие к потере зрения, целлюлит с некротическим васкулитом (у пациентов после трансплантации органов), миокардит, хориоретинит, гепатит, перитонит, абсцесс почки, миозит.

У мужчин распространение криптококка из простаты затруднено. Данная его локализация может служить резервуаром для рецидива системной инфекции.

Пациенты, инфицированные *C. gattii*, нередко иммунокомпетентные, медленно реагируют на лечение и склонны к развитию интрацеребральных массовых поражений криптококком.

Список литературы

1. Kaplan J. E. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America / J. E. Kaplan, H. Masur, K. K. Holmes // MMWR Recomm. Rep. — 2002. — Jun. 14. — V. 51. — P. 1–52.

2. King J. W. Cryptococcosis: Follow-up Oct 30 2009 [Електронний ресурс] / J. W. King, M. L. DeWitt. — Режим доступу : <http://emedicine.medscape.com/article/215354-followup>.
3. Возианова Ж. И. Инфекционные и паразитарные болезни : в 3 т. / Ж. И. Возианова. — К. : Здоров'я, 2001. — Т. 2. — 2001. — 696 с.
4. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America / M. S. Saag, R. J. Graybill, R. A. Larsen [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Apr. — V. 30 (4). — P. 710–718.
5. Mitchell A. P. Cryptococcal virulence: beyond the usual suspects / A. P. Mitchell // J. Clin. Invest. — 2006. — Jun. — V. 116 (6). — P. 1481–1483.
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 04.10.06 № 658. Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://uazakon.com/documents/date_6e/pg_gdwfxz/index.htm.
7. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France / O. Lortholary, A. Fontanet, N. Mémain [et al.] // AIDS. — 2005. — Jul. 1. — V. 19 (10). — P. 1043–1049.
8. Glucosylceramide synthase is an essential regulator of pathogenicity of *Cryptococcus neoformans* / P. C. Rittershaus, T. B. Kechichian, J. C. Allegood [et al.] // J. Clin. Invest. — 2006. — Jun. — V. 116 (6). — P. 1651–1659.
9. Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа [Електронний ресурс] : Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ, 2006. — Режим доступа : http://aids.belmapo.by/downloads/protocols/dl/protocol02_ru_w2003-edit-final16feb28.pdf.
10. Unusual presentations of nervous system infection by *Cryptococcus neoformans* / D. Eric Searls, J. J. Sico, S. Bulent Omay [et al.] // Clin. Neurol. Neurosurg. — 2009. — Sep. — V. 111 (7). — P. 638–642.
11. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study / S. Sungkanuparph, S. G. Fillier, P. Chetchotisakd [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2009. — Sep. 15. — V. 49 (6). — P. 931–934.
12. Ma A. L. Cryptococcal meningitis in an immunocompetent adolescent / A. L. Ma, N. C. Fong, C. W. Leung // Ann. Trop. Paediatr. — 2008. — Sep. — V. 28 (3). — P. 231–234.
13. Proven pulmonary cryptococcosis due to capsule-deficient *Cryptococcus neoformans* does not differ clinically from proven pulmonary cryptococcosis due to capsule-intact *Cr. neoformans* / H. A. Torres, V. G. Prieto, I. I. Raad, D. P. Kontoyiannis // Mycoses. — 2005. — Jan. — V. 48 (1). — P. 21–24.

В.М. Козько, А.В. Гаврилов, О.В. Загороднева, А.В. Сохань, Я.І. Копійченко, В.В. Запорізька
КРИПТОКОКОВА ІНФЕКЦІЯ У ВІЛ-ПОЗИТИВНИХ І ВІЛ-НЕГАТИВНИХ ОСІБ: СТАН ПРОБЛЕМИ

Cryptococcus neoformans, який переважно спричиняє криптококоз легень та центральної нервової системи, розповсюджений у всьому світі. Показано, що дана патологія є однією з основних причин смертності у ВІЛ-позитивних пацієнтів.

Ключові слова: *Cryptococcus neoformans*, ВІЛ ко-інфекція, легеневий криптококоз, криптококоз центральної нервової системи.

V.N. Kozko, A.V. Gavrylov, O.V. Zagorodneva, A.V. Sohan, Ya.I. Kopychenko, V.V. Zaporozhskaya
CRYPTOCOCCUS INFECTION IN HIV-POSITIVE AND HIV-NEGATIVE INDIVIDUALS: THE STATE OF THE PROBLEM

Cryptococcus neoformans that causes pulmonary cryptococcosis and central nervous system infection is widely spread all over the world. It was shown, that this pathology is the main mortality reason among HIV-positive patients.

Key words: *Cryptococcus neoformans*, HIV co-infection, pulmonary cryptococcosis, central nervous system cryptococcosis.

Поступила 20.04.10

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.831-005-053.34:612.13

О.О. Піза

ОЦІНКА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ
І ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ У ПЕРШІ ДНІ ЖИТТЯ*Харківський національний медичний університет*

Вивчали центральний і церебральний кровоток у 28 доношених та у 42 недоношених дітей. Виявлені значні відмінності показників центрального та церебрального кровотоку у доношених і недоношених дітей. Зіставлення показників швидкостей потоку крові показало їх значне зменшення в середніх та передніх мозкових артеріях у недоношених дітей у порівнянні з такими у доношених, а також зменшення розмірів та об'ємів камер серця у недоношених дітей, виявлене при ехокардіографії. Різниця в системоутворюванні та взаємозв'язок між центральною та церебральною гемодинамікою у доношених і недоношених дітей наведені в статистичних кореляційних моделях. Автори вважають, що причинами виявленої різниці між взаємозв'язками центрального і мозкового кровотоку є різноманітні механізми регуляції серцево-судинної системи, спрямовані на процеси постнатальної адаптації.

Ключові слова: центральна гемодинаміка, церебральний кровоток, новонароджений.

У патогенезі порушень центральної нервової системи у новонароджених важливу роль відводять порушенням системної і церебральної гемодинаміки. Більшість робіт, присвячених даному питанню, стосуються вивченню церебрального і системного кровотоку в гострий період після перенесеної гіпоксії у доношених дітей [1–4]. Дослідниками встановлено, що системна гемодинаміка у новонароджених з асфіксією та гіпоксично-ішемічною енцефалопатією характеризується порушенням насосної функції та скоротливої спроможності серця. Існують дані, які вказують на те, що церебральна гемодинаміка у недоношених дітей залежить від змін центральної гемодинаміки внаслідок незрілості процесів ауторегуляції судин головного мозку [5]. За умов зниженої швидкості мозкового потоку крові та зниженого системного артеріального тиску у недоношених дітей часто розвиваються такі ускладнення, як пошкодження білої речовини головного мозку і внутрішньоплуночкові крововиливи [6–8]. Оскільки серцево-

судинна адаптація у недоношених дітей складна для розуміння внаслідок незрілості всіх систем і органів (мозку, кардіореспіраторних відношень, ендокринної системи), вивчення порушень системного та церебрального кровотоку та їхніх взаємозв'язків викликає великий інтерес дослідників.

У зв'язку з цим метою даного дослідження було вдосконалення діагностики порушень мозкової та центральної гемодинаміки у новонароджених дітей 0–168 годин життя шляхом вивчення взаємозв'язків між центральним і периферичним мозковим кровообігом.

Матеріал і методи. Обстежено 70 новонароджених дітей у ранньому неонатальному періоді, які народилися у відділенні новонароджених Комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня — центр екстремальної медичної допомоги і медицини катастроф» (м. Харків). Діти були розподілені на групи: I — 28 здорових новонароджених, II — 42 передчасно народжені дитини. Всі діти, що увійшли в

дослідження, мали сприятливий перебіг неонатального періоду. Ультразвукове дослідження системного та мозкового кровотоку проводили на апараті «LOGIQ Book XP» фірми «General Electric Co.» (Німеччина) з оцінкою пікової максимальної систолічної швидкості артеріального току ($V_{\max}$) і кінцевої діастолічної швидкості току крові ($V_{\min}$). За вказаними параметрами обчислювали відносні показники: індекс резистентності (RI) та систоло-діастолічне відношення (S/D). Критеріями низького RI були його значення менше 0,61; нормального RI — 0,61–0,85; високого RI — більше 0,85 [4]. Швидкісні показники вимірювали на судинах артеріального русла мозку: передніх (ПМА), середніх (СМА) і задніх мозкових артеріях (ЗМА). Вивчали такі параметри центральної гемодинаміки: кінцеві систолічний і діастолічний розміри та об'єми ЛПШ (КСР, КДР, КСО, КДО), діаметри лівого передсердя (ДЛП), правого шлуночка (ДПШ), правого передсердя (ДПП), ударний об'єм (УО), товщину задньої стінки ЛПШ та міжшлуночкової перегородки (МШП) в систолу та діастолу (ТЗСЛШ, ТМШП), фракцію викиду ЛПШ та фракцію скорочення міокарда ЛПШ (ФВ та ΔD), діаметри магістральних судин — аорти і легеневої артерії (ДАо, ДЛА). Отримані дані обробляли статистично. Для оцінки функціонального стану систем, що досліджувались, застосовано метод кореляційних структур, запропонований А.Н. Зосимовим, В.П. Голіком [9]. Основу методу складає аналіз кореляційної матриці із зображенням існуючих зв'язків у вигляді багатогранника, вузлами якого є ознаки, а ребрами — вірогідні кореляційні зв'язки. Для характеристики функціональної системи «центральної гемодинаміки — мозковий кровоток» використовували показник системоутворення: $PS = \sum r_j \times n$, де $\sum r_j$ — сума величин значущих коефіцієнтів кореляції, утворених даним показником; n — кількість значущих зв'язків даного показника структури. Для ідентифікації ступеня якісної («портретної») відмінності порівнюваних кореляційних структур використовували показник кореляційного розходження: $ПКР = (H-C)/(H+C) \times 100\%$, де H — кількість незбіжних зв'язків у порівнюваних структурах; C — кількість співпадаючих зв'язків.

Результати. Аналіз загальної характеристики когорти новонароджених показав, що групи дітей значуще розрізнялися за гестаційним віком: у дітей I групи він був

($39,14 \pm 0,97$) тижня, у дітей II групи — ($31,84 \pm 3,54$) тижня ($p < 0,05$); масою тіла при народженні, яка дорівнювала ($3118,9 \pm 632,7$) і ($1803,1 \pm 666,77$) г ($p < 0,05$) відповідно. Ультразвукове дослідження виконувалося на ($2,48 \pm 1,66$) доби у дітей I групи та на ($2,68 \pm 1,95$) доби у дітей II групи. Гендерний розподіл характеризувався переважанням в обох групах хлопчиків: 60,71 % дітей I групи та 73 % дітей II групи. Асфіксія при народженні, респіраторні порушення та внутрішньошлуночкові крововиливи I–II ступенів достовірно частіше мали діти, що народилися передчасно. Характеристика основних параметрів центральної гемодинаміки представлена в табл. 1.

При порівнянні показників центральної гемодинаміки у групах дослідження встановлена значуща різниця показників кінцевих розмірів та об'ємів ЛПШ у систолу та діастолу, ударного об'єму та товщини міжшлуночкової перегородки. Має місце тенденція до підвищення фракції викиду ЛПШ у недоношених дітей. Діаметр лівого передсердя у передчасно народжених дітей був достовірно більше, ніж у доношених новонароджених. Всі ці зміни ми розцінюємо як анатомо-фізіологічні особливості перебудови серцево-судинної системи від фетального кровообігу до кровообігу дорослих у дітей з різним гестаційним віком.

За даними табл. 2, у дітей, що народилися передчасно, достовірно нижчим, ніж у доношених дітей, був кровоток у середній мозковій артерії як у систолу, так і в діастолу та зменшилась швидкість потоку крові в діастолу в передній мозковій артерії. Різниця між показниками RI судин церебрального артеріального басейну у доношених і недоношених дітей ми не встановили, хоча мала місце тенденція до збільшення показника індексу резистентності у недоношених дітей.

Аналіз кореляційних зв'язків між показниками церебрального кровотоку та центральної гемодинаміки у доношених і недоношених дітей у перші дні життя ми проводили за допомогою методу кореляційних структур [9]. Графічне зображення кореляційних зв'язків між показниками маси тіла при народженні, гестаційним віком, добою життя і показниками центральної та церебральної гемодинаміки представлені на рисунку. При зіставленні векторів кореляційних зв'язків видно, що вони розрізняються у доношених і недоношених дітей. Підтвердженням цьому є показник кореляцій-

Таблиця 1. Статистична характеристика параметрів гемодинаміки новонароджених

Показник	І група (n=28)				ІІ група (n=42)			
	median	min	max	Lq-Uq	median	min	max	Lq-Uq
КДР, мм*	17,30	13,40	21,30	15,60–18,05	15,40	8,50	18,80	14,30–16,50
КДО, мл*	8,77	45,00	14,93	6,71–9,79	6,49	1,32	10,87	5,35–7,76
КСР, мм*	10,40	7,70	14,30	10,00–11,90	10,0	5,00	13,80	8,00–10,80
КСО, мл*	2,29	1,00	5,34	2,59–3,28	2,06	0,30	4,87	1,12–2,54
УО, л/хв*	6,15	3,42	11,77	4,27–7,57	4,56	0,93	7,39	3,58–5,19
ТЗСЛШ _д , мм	3,50	2,00	5,90	3,00–3,80	3,50	1,40	12,20	2,60–4,00
ТЗСЛШ _с , мм	4,00	2,00	6,90	3,50–4,50	3,70	2,00	16,00	3,00–4,80
ТМШП _с , мм*	3,50	1,60	5,90	3,05–4,00	2,60	1,60	4,50	2,25–3,50
ТМШП _д , мм*	4,00	2,30	5,90	73,50–4,50	3,05	0,50	5,90	2,50–3,80
ДЛП, мм*	8,50	5,10	12,40	8,50–8,70	9,10	6,50	13,70	8,40–9,40
ДПШ, мм	12,60	9,20	17,00	11,90–13,30	12,40	6,40	24,00	10,40–14,40
ДПП, мм	9,65	6,90	13,50	9,52–9,82	9,90	5,60	22,00	8,50–10,20
ФВ, %	67,62	59,01	84,92	64,05–76,26	71,93	51,25	86,65	62,26–74,90
ΔД, %	36,70	28,96	49,43	33,24–36,84	35,62	23,93	52,27	31,21–38,19
ДАо, мм	7,98	5,50	10,80	7,30–8,50	7,80	4,50	10,00	7,30–8,50
ДЛА, мм	8,30	4,60	10,30	7,35–9,20	8,65	3,00	11,50	7,80–10,00

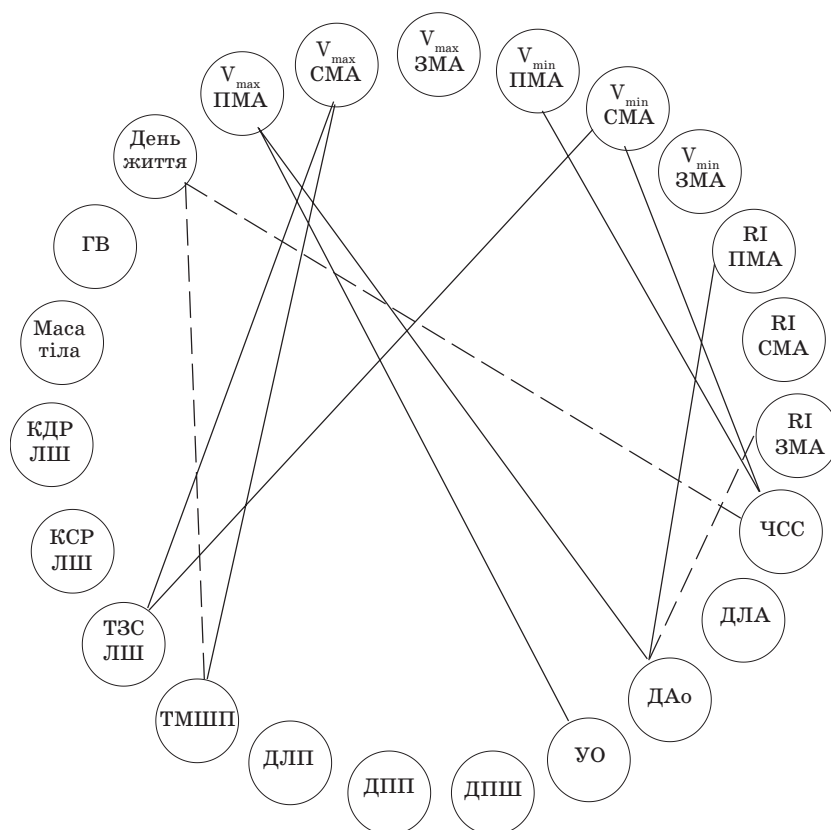
Примітки. 1. * $p < 0,05$, достовірна різниця за критерієм Манна-Уїтні.

2. Median — медіана; min — мінімум; max — максимум; Lq — нижній кuartиль; Uq — верхній кuartиль. Тут і в табл. 2.

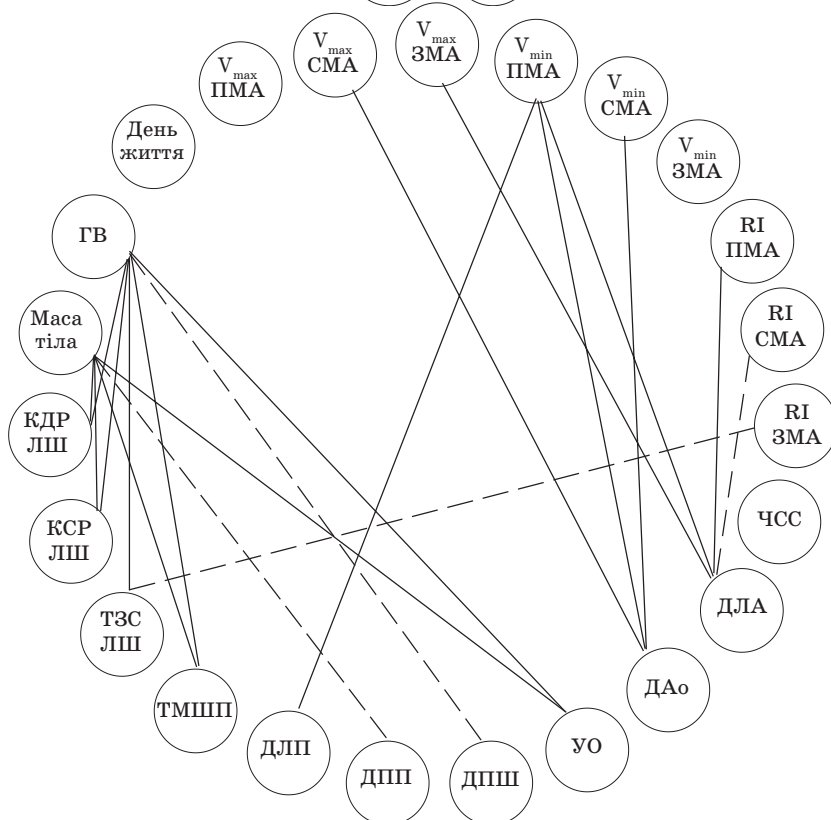
Таблиця 2. Статистична характеристика показників доплерометричного обстеження мозкового кровотоку у новонароджених

Показник	І група (n=28)				ІІ група (n=42)			
	median	min	max	Lq-Uq	median	min	max	Lq-Uq
<i>Передня мозкова артерія</i>								
V_{max} , м/с	29,33	14,24	69,94	21,79–2,93	25,24	11,31	53,78	21,37–33,00
V_{min} , м/с*	11,40	5,51	24,06	8,50–11,52	8,86	4,76	19,52	7,41–10,72
RI	0,60	0,18	0,85	0,51–0,68	0,67	0,14	0,85	0,59–0,74
S/D	2,55	1,23	7,07	2,06–3,18	3,12	1,16	6,89	2,48–3,89
<i>Середня мозкова артерія</i>								
V_{max} , м/с*	18,50	11,21	32,17	15,61–0,70	16,73	9,61	34,21	13,36–18,08
V_{min} , м/с*	7,30	4,40	13,36	6,200–7,315	6,43	3,65	12,71	5,15–7,00
RI	0,60	0,44	0,70	0,57–0,62	0,61	0,44	0,73	0,54–0,64
S/D	2,44	1,78	3,42	2,35–2,60	2,59	1,78	3,77	2,81–0,54
<i>Задня мозкова артерія</i>								
V_{max} , м/с	37,30	21,02	59,41	32,82–1,47	37,06	22,0	76,73	29,50–42,78
V_{min} , м/с	12,18	6,35	21,83	9,29–13,97	11,975	5,46	29,14	9,29–14,86
RI	0,67	0,59	0,78	0,61–0,70	0,69	0,55	0,77	0,63–0,73
S/D	3,07	2,45	4,57	2,61–3,35	3,23	2,22	4,35	3,70–0,60

а



б



Кореляційні структури показників центральної і мозкової гемодинаміки у дітей I (а) і II (б) групи: безперервна лінія — прямий кореляційний зв'язок; пунктирна лінія — зворотний; ГВ — гестаційний вік; ЧСС — частота серцевих скорочень

ного розходження, який складає 100 %. Таким чином, кардіocereбральні відношення у доношених і недоношених дітей повністю різняться. У дітей II групи має місце достовірний кореляційний зв'язок між терміном гестації, масою тіла і показниками центральної гемодинаміки, що свідчить про процеси становлення та дозрівання серцево-судинної системи у недоношених дітей. Можливо, саме маса тіла та гестаційний вік є опосередкованими показниками між церебральним кровотоком та центральною гемодинамікою й визначають особливості функціонування кардіocereбрального комплексу та віддзеркалюють особливості мозкового кровотоку у недоношених дітей.

Підтвердити тезу про наявність різних взаємозв'язків у функціональних системах дітей I та II груп можна шляхом співставлення показників системоутворення (ПС) кореляційних структур. До системоутворюючих відносять показники, що мають найбільшу кількість зв'язків з іншими показниками, як за кількістю, так і за силою зв'язків. У дітей I групи такими показниками є діаметр аорти та ЧСС, які інтегровані з параметрами мозкової гемодинаміки трьома зв'язками. За силою дії кореляційних зв'язків на першому місці є діаметр аорти (ПС=0,44), на другому — ЧСС (ПС=0,42). У дітей II групи на першому місці системоутворюючим показником є діаметр легеневої артерії, який має три позитивні та один зворотний кореляційні зв'язки, на другому місці — діаметр аорти, який має три зв'язки. За силою дії обидва показники є рівнозначними (ПС=0,34 та ПС=0,33) та нижчими за впливом на показники церебрального кровотоку, ніж у доношених дітей. При аналізі кількісної характеристики зв'язків центральної гемодинаміки та показників мозкового кровотоку ми встановили, що найбільше показники центральної гемодинаміки впливають на швидкісні характеристики току крові та опору судин у середній (ПС=0,43) і передній мозкових артеріях (ПС=0,43) у доношених дітей та у передній мозковій артерії у недоношених дітей (ПС=0,36). Залежності показ-

ників церебральної гемодинаміки від ЧСС у недоношених дітей в нашому дослідженні не встановлено.

Висновки

1. У доношених дітей розміри та об'єми лівого шлуночка, лівого передсердя значно вищі, ніж у недоношених дітей, що зумовлено анатомо-морфологічними особливостями серцево-судинної системи в ранньому неонатальному періоді.

2. У передчасно народжених дітей при доплерографії судин мозку реєструється достовірно нижча, ніж у доношених, швидкість потоку крові в передніх мозкових артеріях у діастолу та в середніх мозкових артеріях у систолу та діастолу.

3. Кореляційні системоутворюючі зв'язки між показниками центрального та церебрального кровотоку у недоношених дітей повністю відрізняються від таких у доношених, що зумовлює різні механізми їх регуляції при ранній постнатальній адаптації.

4. У доношених дітей встановлені кореляційні зв'язки між діаметром аорти та частотою серцевих скорочень і гемодинамічними показниками в передній та середній мозкових артеріях, у недоношених дітей — між діаметром легеневої артерії та аорти й гемодинамічними показниками в передній мозковій артерії.

5. Отримані дані свідчать про значну залежність показників центральної гемодинаміки у передчасно народжених дітей від терміну гестації та маси тіла при народженні.

Перспективами подальших досліджень вважаємо вивчення взаємозв'язків центрального і церебрального кровотоку у новонароджених дітей під час проведення різних типів респіраторної підтримки. Обговорення цих питань є важливим, оскільки надасть можливість диференційовано підходити до режимів вентиляції. Цікавим є вивчення особливостей мозкового і центрального кровотоку у недоношених дітей, які отримують інотропну підтримку за умов дестабілізації гемодинаміки, а також в залежності від стану фетальних комунікацій.

Список літератури

1. Сугак А. Б. Оценка церебральной и центральной гемодинамики у новорожденных с перинатальной энцефалопатией / А. Б. Сугак, И. В. Дворяковский, А. П. Иванов // SonoAce-Ultrasound (Мед. журн. по ультрасонографии). — 1999. — № 5. — С. 23–28.
2. Особенности церебрального кровотока и центральной гемодинамики у новорожденных, перенесших асфиксию / Е. В. Зедгенизова, Д. О. Иванов, Ю. С. Александрович [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СЦ РАМН. — 2006. — № 5 (51). — С. 85–89.

3. Романенко В. А. Патогенез нарушений органного кровотока и направления их коррекции у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией тяжелой степени / В. А. Романенко, С. В. Попов // Интенсивная терапия. — 2007. — № 4. — Режим доступа к журн. : <http://www.icj.ru/2007-04-10.html>.
4. Jing Liu. The correlation between myocardial function and cerebral hemodynamics in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy / Jing Liu, Mei Gu // Clinics in perinatology. — 2009. — V. 36 — P. 531–548.
5. Shahab Noori. Systemic and cerebral hemodynamics during the transitional period after premature birth / Shahab Noori, Theodora A. Stavroudis, Istvan Seri. — Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1608028>.
6. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants / Miles Tsuji, J. Philip Saul, Adre du Plessis [et al.] // PEDIATRICS. — 2000. — Oct. — V. 106, № 4. — P. 625–632.
7. Sizzo A. S. Effect of fetal brainsparing on the early neonatal cerebral circulation / A. S. Sizzo, H. Oosting, J. H. Kok [et al.] // Archives of Disease in Childhood. — 1994. — V. 71 — P. F11–F15.
9. Hemodynamics of the cerebral arteries of infants with periventricular leukomalacia / S. Fukuda, T. Kato, H. Kakita [et al.] // PEDIATRICS. — 2006. — Jan. — V. 117, № 1. — P. 1–8.
10. Зосимов А. М. Системный анализ в медицине / А. М. Зосимов, В. П. Голик. — Харьков : Торнадо, 2000. — 78 с.

Е. А. Пуза

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ В ПЕРВЫЕ ДНИ ЖИЗНИ

Изучали центральный и церебральный кровотоки у 28 доношенных и у 42 недоношенных детей. Выявлены значимые различия показателей центрального и церебрального кровотока у доношенных и недоношенных детей. Сопоставление показателей скоростей потока крови показало их достоверное снижение в средних и передних мозговых артериях у недоношенных детей по сравнению с таковыми у доношенных, а также уменьшение размеров и объемов камер сердца у недоношенных детей, выявленное при эхокардиографии. Различия в системообразовании и взаимосвязях между центральной и церебральной гемодинамикой у доношенных и недоношенных детей показаны в статистических корреляционных моделях. По мнению авторов, причинами выявленных различий между взаимосвязями центрального и мозгового кровотока являются различные механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы, направленные на процессы постнатальной адаптации.

Ключевые слова: центральная гемодинамика, церебральный кровоток, новорожденный.

О. О. Рига

ASSESSMENT OF CENTRAL AND CEREBRAL HEMODYNAMIC INTERRELATION IN NEONATES FIRST'S DAYS OF LIFE

In 28 term and 42 preterm infants the central and cerebral bloodstream was investigated. There were significant differences between central and cerebral hemodynamic data in term and preterm neonates. The comparison of flow velocity has shown of significant decreasing flow in the medial and anterior cerebral arteries in preterm infants and decreasing of heart chambers diameters and volumes on echocardiography. In statistical correlation's models with parameters of central and cerebral blood flow the significant differences in groups of investigation was found. The parameters of central hemodynamic depend on gestational age and body weight. It is speculated, that a different setting of correlation data between central and cerebral blood flow have difference mechanisms of regulation cardiovascular system in term and preterm infants directed to surviving.

Key words: central hemodynamic, cerebral blood flow, neonate.

Поступила 19.01.10

УДК 616.235-07-053.31/.32

*Т.М. Клименко, В.С. Агашков**

К ВОПРОСУ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*** Харьковский городской клинический родильный дом
с неонатологическим стационаром*

Обосновано новое перспективное направление в неонатологии — поиск ранних диагностических и прогностических критериев бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с тяжелыми дыхательными нарушениями, нуждающихся в проведении искусственной вентиляции легких. Изучены и представлены особенности содержания трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ в сыворотке крови у 110 недоношенных новорожденных с перинатальной патологией в неонатальном периоде.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, бронхолегочная дисплазия, цитокин трансформирующего фактора роста- $\beta 1$.

Несмотря на то что первое описание бронхолегочной дисплазии (БЛД) было опубликовано еще в 1967 г. W. Northway, на сегодняшний день существует множество споров и вопросов, касающихся профилактики и лечения БЛД. Объектом для дискуссии является сложность патогенетических процессов при формировании БЛД и, как следствие, сложность ранней диагностики и прогнозирования развития этой патологии. Основным патогенетическим механизмом в формировании БЛД является воспаление, однако соотношение между повреждением легкого, воспалительными реакциями в легочных сосудах и альвеолярной гипоплазией изучено недостаточно. Проблема полиморфизма этиологических факторов и гетерогенности патогенетических механизмов, очевидно, требует более глубокой детализации и изучения определения взаимосвязи влияния различных этиопатогенетических механизмов в развитии БЛД [1–3].

Необходимо отметить, что зачастую диагноз БЛД выставляется с явным запозданием или не выставляется вообще, что приводит к неправильной оценке частоты БЛД и неэффективности проводимой терапии. Изученная в рамках исследования частота БЛД у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, нуждающихся в проведении искусственной венти-

ляции легких (ИВЛ), по харьковскому перинатальному центру соответствовала мировым показателям и составила: в группе новорожденных со сроком гестации 22–24 недели — 100 %; со сроком гестации 25–27 недель — 59,6 %; со сроком гестации 28–30 недель — 18,4 %; со сроком гестации более 30 недель — 1,8 %.

Стратегия выбора терапии при БЛД и ее эффективность во многом определяются временными рамками (несвоевременностью) верификации диагноза БЛД, что, возможно, и является причиной кратковременной, сомнительной или неудовлетворительной эффективности терапии. Поэтому вопрос профилактики БЛД и, соответственно, возможность прогнозирования и ранней диагностики БЛД являются актуальными для практического неонатолога и педиатра [2–4].

Особенности течения воспалительной реакции в организме новорожденного ребенка зависят от баланса про- и противовоспалительных цитокинов, протеолитических ферментов и их ингибиторов, системы антиоксидантной защиты, системы факторов роста. Принимая во внимание множество фактов клинических несоответствий — при минимальных повреждающих факторах развиваются тяжелые формы заболевания и наоборот, можно предположить, что указанный баланс генетически детермини-

©Т.М. Клименко, В.С. Агашков, 2010

рован определенным гомеостатическим градиентом потенциала компенсаторных возможностей той или иной системы. Выход за пределы этого градиента вызывает неуправляемые процессы воспаления и замыкает ряд порочных кругов: воспаление → ИВЛ → воспаление; оксидантный стресс → ИВЛ → оксидантный стресс и др. Следовательно, многоцелевой вклад в объяснение причин развития БЛД может внести генетика. Новейшие технологии, позволяющие регулировать гены в точные временные промежутки развития, обеспечат критическую информацию об эффектах этих специфических генов, отвечающих за развитие легкого на различных стадиях лечения БЛД [3, 4].

Целью настоящего исследования явилось усовершенствование прогнозирования формирования и диагностики БЛД на основании изучения особенностей влияния повреждающего действия трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (transforming growth factor — TGF- $\beta 1$) в раннем неонатальном периоде.

Материал и методы. Были сформированы следующие группы: основная — 60 новорожденных с дыхательными расстройствами, находившихся по этому поводу на ИВЛ и у которых в дальнейшем сформировалась БЛД; контрольная — 40 новорожденных с дыхательными расстройствами, нуждающихся в проведении ИВЛ, у которых БЛД не сформировалась, и группа из 10 практически здоровых новорожденных с гладким течением раннего неонатального периода.

В сформированных группах ретроспективно произведена оценка клинико-анамнестических, лабораторных, инструментальных и терапевтических показателей в неонатальном периоде. Объем обследований для комплексного подхода в диагностике БЛД был определен исходя из современной рабочей классификации БЛД и ее степени тяжести [4].

При изучении факторов патогенеза БЛД, учитывая, что большинство признаков носило качественный характер, в качестве критерия достоверности значений показателей между группами, наряду с параметрическим *t*-критерием Стьюдента, применяли непараметрический *φ*-критерий Фишера.

Результаты и их обсуждение. При изучении влияния срока гестации и массы тела при рождении на развитие БЛД определено, что патогенетическая направленность мас-

сы тела имеет нелинейный характер, совпадающий с таковой гестационного срока, а именно: негативное влияние оказывают очень низкая масса тела при рождении (≤ 999 г) и срок гестации ≤ 27 недель. Полученные результаты свидетельствуют о том, что незрелость легких недоношенного ребенка, маркером которой выступают гестационный срок и масса тела новорожденного, является важным, но недостаточно патогенетическим фактором БЛД. Пусковой причиной в развитии БЛД выступают факторы, повреждающие легкие новорожденного под влиянием ИВЛ и инфекции, которые потенцируют воспалительный процесс.

Было установлено, что длительность ИВЛ (≥ 29 дней) была специфична для группы больных БЛД, так как определялась только (76,67 %) у них ($p < 0,001$), что согласуется с данными [5, 6]. Доказано, что токсическое действие высоких концентраций кислорода во вдыхаемой смеси приводит к повреждению эпителиального и эндотелиального барьеров и развитию протеинсодержащего отека легочной ткани, что сопровождается снижением растяжимости альвеол, уже нарушенной вследствие дефицита сурфактанта. Это вызывает усугубление нарушения соотношения между вентилацией и легочным кровотоком, что требует использования более высоких параметров ИВЛ [7].

Для сравнения параметров ИВЛ в группах новорожденных были проанализированы концентрация кислорода во вдыхаемой смеси и среднее давление как основные факторы, повреждающие легочную ткань. Установлено, что достоверных различий в сравниваемых группах нет ($p > 0,05$).

При анализе кислотно-основного состояния было установлено, что большая часть показателей соответствует нормальным значениям и достоверных различий по показателям кислотно-основного состояния между группами не выявлено ($p > 0,05$ по всем исследуемым показателям), что, вероятно, отражает адекватную эффективность проводимой ИВЛ в обеих группах.

Почти у всех детей с БЛД (93,33 %) была диагностирована внутриутробная пневмония.

Синдром соединительнотканной дисплазии отмечался исключительно у больных БЛД (8,33 %) и не определялся в контрольной группе ($p < 0,05$). Данный факт позволяет сделать вывод, что наследственно обусловленные особенности синтеза и дегра-

дации коллагена в сочетании с воспалительным процессом в бронхоальвеолярной системе способствуют ускоренной и избыточной инициации фибропластических процессов в легких и легочных сосудах.

При изучении влияния сопутствующей патологии на патогенетические механизмы формирования БЛД установили, что постнатальная гипотрофия наблюдалась только у больных БЛД (11,67 %; $p < 0,05$). Отмечена тенденция к более частому обнаружению у больных БЛД постнатальной анемии, внутрижелудочковых кровоизлияний 3–4-й степени, перивентрикулярных ишемий, легочной гипертензии 1–2-й степени, гемодинамически значимого открытого артериального протока.

В связи с тем что одним из важных патоморфологических субстратов БЛД является гиперактивация фибропластических процессов в бронхолегочной системе, нами изучено содержание в сыворотке крови у больных и здоровых новорожденных трансформирующего фактора роста TGF- β 1, который участвует в регуляции процессов пролиферации и стимулирует продукцию коллагена и митогенез фибробластов (таблица) [7, 8].

Содержание трансформирующего фактора роста- β 1 в сыворотке крови у больных БЛД, контроля и практически здоровых новорожденных в 1-е и на 6–7-е сутки жизни, нг/мл

Группа	1-е сутки		6–7-е сутки	
	M $\pm$ m	доверительный интервал (95 %)	M $\pm$ m	доверительный интервал (95 %)
Больные БЛД (n=60)	23,58 $\pm$ 0,45 [#]	22,68–24,48	29,37 $\pm$ 0,88 [#]	27,61–31,13
Больные без БЛД (n=40)	13,98 $\pm$ 0,32 ^{*@}	13,34–14,62	12,370 $\pm$ 0,392 ^{*@}	11,59–13,15
Здоровые (n=10)	12,71 $\pm$ 0,42	11,85–13,57	9,49 $\pm$ 0,51	8,47–10,50

Примечание. * $p < 0,05$; [#] $p < 0,001$, достоверно при сравнении с показателем здоровых новорожденных в тот же срок; @ $p < 0,001$, достоверно при сравнении с показателем больных с БЛД.

Из данных таблицы следует, что у больных обеих групп отмечено достоверное повышение уровня TGF- β 1 по сравнению с таковым у здоровых новорожденных. Однако, если у больных без БЛД это превышение составило 10 % ($p < 0,05$), то у больных БЛД — 85,5 % ($p < 0,001$).

Относительно незначительное повышение уровня TGF- β 1 у больных без БЛД следует расценивать как нормокompенсацию метаболизма данного противовоспалительного цитокина, а значительное у больных БЛД — как гиперкомпенсацию, так как TGF- β 1 является ингибитором роста и стимулирует хемотаксис фибробластов, а значит, и формирование фиброза в бронхиальной системе [7, 8].

Данные таблицы свидетельствуют о том, что закономерности, выявленные в 1-е сутки жизни новорожденных, остаются неизменными и на 6–7-е сутки их жизни. Так, у больных без БЛД отмечено повышение уровня TGF- β 1 на 30,5 % ($p < 0,001$), а у больных БЛД — на 209,4 % ($p < 0,001$). Между группами больных выявлены значимые различия: у больных БЛД содержание этого противовоспалительного цитокина было выше, чем у больных без БЛД, на 137 % ($p < 0,001$).

На основании изученных данных, касающихся содержания TGF- β 1 в сыворотке крови в раннем неонатальном периоде, можно сделать вывод о высокой патогенетической значимости гиперактивности TGF- β 1, что объясняется его ролью в метаболических реакциях, в том числе в течении воспалительного процесса, в организме новорожденного. Противовоспалительный цитокин TGF- β 1 усиливает синтез белков межклеточного матрикса, коллагена, способствует новообразованию соединительной ткани и сосудов. TGF- β 1, являясь фиброгенным противовоспалительным цитокином, стимулирует изменение структуры стенки бронха, его ремоделирование. Поэтому TGF- β 1 игра-

ет огромную роль в развитии легочного фиброза и потенцировании апоптоза бронхиальных эпителиальных клеток, что лежит в основе патоморфологических изменений при БЛД [7, 8].

Кроме того, TGF- β 1 является мощным ингибитором провоспалительных цитокинов. Способность моноцитов к продукции провоспалительных цитокинов не зависит от гестационного возраста, а продукция противовоспалительных цитокинов лимфоцитами, в свою очередь, наоборот, зависит от гестационного возраста. Это приводит к тому, что при развитии дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных ведущая роль в противодействии провоспалительным эффектам цитокинов принад-

лежит гіперактивності TGF- β 1. С одної сторони, така гіперактивація цього цитокіна носить компенсаторний характер, а с

другой — в качестве побочного ефекта викликає избыточное формирование клеточного фіброза.

Список литературы

1. Avoiding hyperoxia in infants 1250 g is associated with improved short- and long-term outcomes / R. Deulofeut, A. Critz, I. Adams-Chapman [et al.] // *Perinatology*. — 2006. — V. 26, № 3. — P. 700–705.
2. Surfactant and physiologic responses of preterm lambs to continuous positive airway pressure / N. Mulrooney, Z. Champion, T. J. Moss [et al.] // *Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — V. 171, № 5. — P. 488–493.
3. *Pascal M.* Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health / M. Pascal // *Pediatrics*. — 2008. — V. 122, № 3. — P. 479–485.
4. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей / Н. А. Генпе, Н. Н. Розина, И. К. Волков [и др.] // *Доктор. Ру*. — 2009. — № 1. — С. 7–13.
5. Molecular biological effects of selective neuronal nitric oxide synthase inhibition in ovine lung injury / F. D. Saunders, M. Westphal, P. Enkhbaatar [et al.] // *Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2010. — V. 298, № 3. — P. 427–436.
6. Neurally adjusted ventilatory assist decreases ventilator-induced lung injury and non-pulmonary organ dysfunction in rabbits with acute lung injury / L. Brander, C. Sinderby, F. Lecomte [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2009. — V. 35, № 11. — P. 1979–1989.
7. *Lee C. G.* Early growth response gene 1-mediated apoptosis is essential for transforming growth factor β 1-induced pulmonary fibrosis / C. G. Lee, S. J. Cho, M. J. Kang // *Exp. Med.* — 2004. — № 3. — P. 377–389.
8. *Bartram U.* The role of transforming growth factor β in lung development and disease / U. Bartram, C. P. Speer // *Chest*. — 2006. — V. 125, № 1. — P. 754–765.

Т.М. Клименко, В.С. Агашков

ДО ПИТАННЯ РАЙНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Обґрунтовано новий перспективний напрям у неонатології — пошук ранніх діагностичних і прогностичних критеріїв бронхолегеневої дисплазії у недоношених новонароджених з тяжкими дихальними порушеннями, що потребують проведення штучної вентиляції легень. Вивчено і представлено особливості вмісту трансформуючого фактора росту- β 1 у сироватці крові 110 недоношених новонароджених з перинатальною патологією в неонатальному періоді.

Ключові слова: недоношені новонароджені, бронхолегенева дисплазія, цитокін трансформуючого фактора росту- β 1.

Т.М. Klimenko, V.S. Agashkov

TO A QUESTION OF EARLY DIAGNOSTICS OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA AT PREMATURE INFANTS

The new perspective direction in a neonatology — search of early diagnostics and prognostic criteria of bronchopulmonary dysplasia at premature infants with the heavy respiratory infringements, who needing artificial ventilation of lungs is proved. Within the limits of research features of the transforming factor of growth- β 1 level in blood serum at 110 premature infants with a perinatal pathology in the neonatal period.

Key words: premature infants, bronchopulmonary dysplasia, cytokine transforming factor of growth- β 1.

Поступила 19.01.10

УДК 616.61-053.2-008.83:547.915

Ю.В. Одинець, В.О. Головачова, Т.В. Горбач

ОСОБЛИВОСТІ ФОСФОЛІПІДНОГО СПЕКТРА КЛІТИННИХ МЕМБРАН У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА НЕФРОПАТІЮ

Харківський національний медичний університет

Вивчено фосфоліпідний спектр крові дітей, хворих на нефропатію. Показано, що дестабілізація клітинних мембран впливає на тяжкість перебігу та активність процесу при захворюваннях нирок.

Ключові слова: фосфоліпідний спектр крові, нефропатія, діти.

У механізмі розвитку та прогресування нефропатії у дітей певна роль відводиться структурно-функціональним порушенням клітинних мембран [1, 2]. У структурі та функціонуванні мембран суттєве значення мають фосфоліпіди, які є обов'язковими компонентами плазматичної мембрани клітини і клітинних органел [3, 4]. Продукти гідролізу фосфоліпідів беруть участь у регуляції внутрішньоклітинних процесів, таких як секреція, зростання клітин, проліферація. Крім того, особливості обміну фосфоліпідів певною мірою адаптовані до фізіологічних потреб організму [5]. Так, процеси росту і диференціювання тканин у ранньому періоді онтогенезу зумовлюють інтенсивний синтез і нагромадження в організмі фосфоліпідів як важливішого пластичного субстрату. Синтез фосфоліпідів у плодів, немовлят і дітей старшого віку здійснюється, як і у дорослих. Тому вивчення мембранних порушень у дітей, хворих на нефропатію, представляє безумовний інтерес.

Мета дослідження — вивчити фосфоліпідний спектр сироватки крові дітей, хворих на нефропатію.

Матеріал і методи. Обстежено 228 дітей у віці від 1 року до 18 років, з яких 44 дитини, хворі на гломерулонефрит, 21 хворий на інтерстиціальний нефрит, токсико-метаболічний варіант в активній стадії, 54 хворих на дизметаболічну нефропатію, 68 хворих на хронічний пієлонефрит в активній стадії та 41 практично здорова дитина, які склали контрольну групу. 76 дітей були обстежені в динаміці захворювання: в активний період (1-й період) та у період зворотного розвитку чи ремісії (2-й період).

Верифікацію діагнозів проводили на основі ретельного клініко-лабораторного й інструментального обстеження хворих за загальноприйнятими методиками.

В крові визначали рівень фосфоліпідів як важливої складової клітинних мембран: загальних фосфоліпідів, лізофосфатидилхоліну, сфінгомієліну, фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, фосфатидної кислоти, фосфатидилсерину, фосфатидилінозиту — методом тонкошарової хроматографії [6].

При виконанні дослідження застосовано такі клініко-статистичні методи: варіаційна статистика, імовірнісний розподіл клінічних ознак з оцінкою достовірності одержаних результатів [7, 8].

Результати та їх обговорення. Серед обстежених хворих дітей хлопчиків було 88 (47,1 %), дівчинок — 99 (52,9 %). У групі дітей, хворих на гломерулонефрит, було більше дітей віком від 13 до 18 років (50 %), за статтю — хлопчиків (63,6 %). У групі дітей, хворих на пієлонефрит, співвідношення хлопчики/дівчинки залежало від вікової групи (зі збільшенням віку хворих збільшувалася відсоток дівчинок).

У структурі пієлонефриту переважав вторинний пієлонефрит на тлі вроджених аномалій розвитку сечовивідної системи, міхурово-сечовідного рефлюкса, нейрогенної дисфункції сечового міхура, метаболічних порушень. Серед усіх обстежених, хворих на пієлонефрит, 31 дитина — хворі на обструктивний пієлонефрит, 37 — на необструктивний пієлонефрит. При цьому 68 дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, обстежені в активній стадії та 47 — у динаміці, в неактивній стадії.

© Ю.В. Одинець, В.О. Головачова, Т.В. Горбач, 2010

При обстеженні хворі на гломерулонефрит були розподілені на дві групи: 1-шу групу склали діти з нефротичним синдромом, нефротичним синдромом з гематурією та/чи гіпертензією гострого гломерулонефриту, нефротичною та змішаною формами хронічного гломерулонефриту, 2-гу групу — хворі з нефритичним та ізольованим сечовим синдромами гострого гломерулонефриту, а також з гематуричною формою хронічного гломерулонефриту. Діти були обстежені у двох періодах захворювання: у періоді початкових проявів гострого гломерулонефриту або загострення хронічного гломерулонефриту (1-й період) та в динаміці, в періоді зворотного розвитку гострого гломерулонефриту, часткової або повної ремісії хронічного гломерулонефриту (2-й період).

При аналізі показників фосфоліпідного обміну при гострому та хронічному гломерулонефриті виявлені вірогідні зміни ($p < 0,001$) вмісту всіх фракцій фосфоліпідів сироватки крові дітей, окрім рівня сфінгомієліну у хворих на всі форми гломерулонефриту, та концентрації фосфатидилсерину у хворих з нефротичним синдромом, гематурією та/чи гіпертензією гострого гломерулонефриту, нефротичною та змішаною формами хронічного гломерулонефриту та у хворих з нефритичним та ізольованим сечовим синдромами гострого гломерулонефриту, гематуричною формою хронічного гломерулонефриту у 1-му періоді у порівнянні з аналогічними показниками здорових дітей (таблиця).

Найбільш суттєве підвищення вмісту в сироватці крові лізофосфатидилхоліну, фосфатидилінозиту, фосфатидної кислоти та фосфатидилсерину виявлено у хворих дітей з нефротичним синдромом, гематурією та/чи гіпертензією гострого гломерулонефриту, нефротичною та змішаною формами хронічного гломерулонефриту в періоді початкових проявів гострого гломерулонефриту та загострення хронічного гломерулонефриту у порівнянні з показниками у період зворотного розвитку гострого гломерулонефриту, часткової або повної ремісії хронічного гломерулонефриту, що дає підставу припустити залежність виразності пошкодження клітинних мембран від активності запального процесу в організмі.

У хворих з нефритичним та ізольованим сечовим синдромами гострого гломерулонефриту, гематуричною формою хронічного гломерулонефриту виявлено достовірне підвищення вмісту лізофосфатидилхоліну, фосфатидилхоліну, фосфатидилінозиту, фос-

фатидилетаноламіну та фосфатидної кислоти в сироватці крові у 1-му періоді у порівнянні з показниками у 2-му періоді захворювання. Достовірних змін досліджуваних показників у 1-му періоді хворих з нефротичним синдромом, нефротичним синдромом з гематурією та/чи гіпертензією гострого гломерулонефриту, нефротичною та змішаною формами хронічного гломерулонефриту та у 1-му періоді хворих з нефритичним та ізольованим сечовим синдромами гострого гломерулонефриту, гематуричною формою хронічного гломерулонефриту не виявлено, за винятком підвищення рівня фосфатидилетаноламіну у хворих з нефротичним синдромом, нефротичним синдромом з гематурією та/чи гіпертензією гострого гломерулонефриту та нефротичною і змішаною формами хронічного гломерулонефриту у 1-му періоді у порівнянні з показником хворих з нефритичним та ізольованим сечовим синдромами гострого гломерулонефриту, гематуричною формою хронічного гломерулонефриту у тому ж періоді.

Фосфоліпідний спектр сироватки крові у дітей, хворих на токсико-метаболічний варіант інтерстиціального нефриту, в залежності від форми та стадії представлено у таблиці. Відмічаються достовірні ($p < 0,001$) зміни рівнів усіх фосфоліпідів крові у порівнянні з показниками дітей групи контролю, окрім концентрації сфінгомієліну при гострому та хронічному інтерстиціальному нефриті в неактивній стадії та рівня фосфатидилхоліну при гострому інтерстиціальному нефриті в неактивній стадії. Також рівень фосфатидилсерину при будь-якій формі та стадії інтерстиціального нефриту не відрізняється від показників дітей контрольної групи.

У дітей, хворих на гострий та хронічний інтерстиціальний нефрит в активній стадії, спостерігається достовірне підвищення в сироватці крові вмісту лізофосфатидилхоліну, сфінгомієліну, фосфатидилхоліну, фосфатидилінозиту, фосфатидилетаноламіну та фосфатидної кислоти, а в динаміці, в неактивній стадії, — зменшення концентрації цих показників.

Рівень сфінгомієліну у сироватці крові підвищений ($p < 0,01$) у дітей, хворих на гострий інтерстиціальний нефрит в активній стадії, у порівнянні з показником у хворих на хронічний інтерстиціальний нефрит в активній стадії. Змін інших показників у дітей, хворих на гострий та хронічний інтерстиціальний нефрит, не виявлено.

У хворих на дизметаболічну нефропатію кількісний вміст усіх фракцій фосфоліпідів

Фосфоліпідний спектр сироватки крові у дітей, хворих на гострий і хронічний гломерулярний варіант, дизметаболічну нефропатію

Група	Лізофосфатидил-холін	Сфінгомієлін	Фосфатидилхолін
Норма (n=41)	40,8±0,5	115,7±1,9	209,1±3,3
Гломерулонефрит			
1-ша група			
активна стадія (n=12)	87,0±3,7 p<0,001; p ₁ <0,02	114,9±13,6	280,6±8,8 p<0,001
неактивна стадія (n=7)	70,6±5,3 p<0,001	116,0±10,3	257,0±11,3 p<0,001
2-га група			
активна стадія (n=32)	87,4±2,4 p<0,001; p ₁ <0,02	125,7±6,5	281,9±4,6 p<0,001; p ₁ <0,02
неактивна стадія (n=7)	69,1±6,7 p<0,001	114,2±8,2	237,7±15,5
Інтерстиціальний нефрит			
гострий			
активна стадія (n=9)	158,2±3,7 p<0,001; p ₁ <0,01	148,6±6,5 p<0,001; p ₁ <0,02 p ₃ <0,01	264,4±10,7 p<0,001; p ₁ <0,05
неактивна стадія (n=7)	121,9±10,4 p<0,001	122,1±7,6	230,8±12,1
хронічний			
активна стадія (n=12)	153,5±4,3 p, p ₁ <0,001	174,5±5,5 p, p ₁ <0,001	257,7±9,8 p<0,001; p ₁ <0,05
неактивна стадія (n=8)	121,5±5,5 p<0,001	124,9±6,5	228,1±8,4 p<0,05
Дизметаболічна нефропатія (n=54)	95,6±2,3 p<0,001	172,1±3,5 p<0,001	270,5±2,5 p<0,001
Хронічний пієлонефрит			
обструктивний			
активна стадія (n=31)	63,7±2,0 p<0,001; p ₁ <0,05 p ₄ <0,05	172,0±3,8 p<0,001; p ₁ <0,01	298,8±3,3 p<0,001; p ₁ <0,05
неактивна стадія (n=20)	55,7±2,8 p<0,001	139,1±5,0 p<0,001	268,3±13,8 p<0,001
необструктивний			
активна стадія (n=37)	69,3±1,7 p<0,001; p ₁ <0,01	177,9±2,1 p, p ₁ <0,001	289,5±3,2 p<0,001
неактивна стадія (n=27)	59,8±2,2 p<0,001	139,9±5,0 p<0,001	256,3±4,7 p<0,001

Примітка. Достовірні показники при порівнянні: p — з контролем; p₁ — з показником дітей тієї р₃ — з показником хворих на хронічний інтерстиціальний нефрит у активній стадії; p₄ — з показником

лонефрит, гострий та хронічний інтерстиціальний нефрит, токсико-метаболічний і хронічний пієлонефрит, ($M \pm m$) мг/л

Фосфатидилінозит	Фосфатидилетано- ламін	Фосфатидна кислота	Фосфатидилсерин
40,5±0,6	29,4±1,3	5,3±0,2	80,2±1,2
79,8±2,6 p<0,001; p ₁ <0,02	66,9±2,4 p<0,001; p ₂ <0,05	32,2±4,2 p<0,001; p ₁ <0,02	109,1±8,7 p, p ₁ <0,01
69,4±2,6 p<0,001	65,3±2,2 p<0,001	18,2±4,1 p<0,01	76,8±5,7
80,6±1,9 p<0,001; p ₁ <0,01	73,4±2,1 p<0,001; p ₁ <0,01	31,2±2,4 p<0,001; p ₁ <0,01	118,3±9,9 p<0,01
63,8±4,4 p<0,001	59,1±3,3 p<0,001	16,3±2,9 p<0,01	87,1±13,6
80,2±0,9 p, p ₁ <0,001	135±8,8 p<0,001; p ₁ <0,02	54,8±0,6 p<0,001; p ₁ <0,01	79,3±4,0
59,7±3,8 p<0,001	90,8±12,4 p<0,001	39,1±4,0 p<0,001	81,8±6,5
76,1±0,9 p<0,001	132,8±9,3 p<0,001; p ₁ <0,01	51,8±0,8 p<0,001	75,0±7,6
58,9±3,7 p<0,001	89,3±6,5 p<0,001	40,6±2,5 p<0,001	83,2±3,6
62,5±1,3 p<0,001	57,5±1,1 p<0,001	49,0±0,8 p<0,001	31,1±0,51 p<0,001
40,3±1,8	65,2±1,4 p, p ₁ <0,001	50,0±1,0 p, p ₁ <0,001	41,6±3,0 p<0,001; p ₁ <0,01
40,4±1,5	48,0±1,6 p<0,001	29,9±1,8 p<0,001	55,3±3,2 p<0,001
43,0±2,1	65,9±1,2 p, p ₁ <0,001	48,6±1,0 p, p ₁ <0,001	35,3±1,1 p, p ₁ <0,001
41,5±1,1	49,9±1,7 p<0,001	29,1±8,5 p<0,001	56,1±2,7 p<0,001

ж групи у неактивній стадії; p₂ — з показником хворих на гломерулонефрит 2-ї групи в активній стадії; дітей, хворих на необструктивний пієлонефрит у активній стадії.

крові значно ($p < 0,001$) відрізняється від показників групи контролю (таблиця). Також відмічається достовірне ($p < 0,001$) підвищення концентрації лізофосфатидилхоліну та фосфатидилінозиту у хворих на дизметаболічну нефропатію у порівнянні з показниками дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, незалежно від активності захворювання. У останніх спостерігаються достовірні зміни рівнів фракцій фосфоліпідів сироватки крові ($p < 0,001$) у порівнянні з показниками у дітей групи контролю, окрім рівня фосфатидилінозиту, який не відрізняється від норми.

Звертає на себе увагу достовірно підвищений вміст у сироватці крові лізофосфатидилхоліну, сфінгомієліну, фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, фосфатидної кислоти та зменшений рівень фосфатидилсерину у хворих на хронічний обструктивний і необструктивний пієлонефрит в активній стадії у порівнянні з показниками хворих в неактивній стадії захворювання. Даних щодо різниці показників у активній стадії обструктивного та необструктивного хронічного пієлонефриту не виявлено, за винятком зменшення рівня лізофосфатидилхоліну у хворих на обструктивний пієлонефрит

в активній стадії. Також не відмічається відмінностей між показниками хворих у неактивній стадії обструктивного та необструктивного хронічного пієлонефриту.

Таким чином, виявлені зміни відображають нестабільність та ураження біомембран у всіх дітей, хворих на різні варіанти захворювання нирок. Особливо мембранні порушення виявлені у хворих на інтерстиціальний нефрит та гломерулонефрит, менш виражені порушення відмічаються у дітей, хворих на дизметаболічну нефропатію та хронічний пієлонефрит.

Висновки

Виявлені зміни у фосфоліпідному складі крові у дітей з різними варіантами ураження нирок дають підставу припустити, що у генезі цих змін можуть мати місце тубулярні порушення як фактор активності та тяжкості запального процесу. Мембранні порушення впливають на тяжкість перебігу та прогресування захворювань нирок. Крім того, з урахуванням несприятливої екологічної ситуації ми вважаємо, що на зміни рівнів показників дестабілізації клітинних мембран можуть впливати фактори зовнішнього середовища.

Список літератури

1. Яровая Е. К. Клинико-патогенетическая характеристика гломерулонефрита у детей на фоне современных методов лечения : автореф. дис. на получение уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.10 «Педиатрия» / Е. К. Яровая. — Харьков, 2003. — 18 с.
2. Роль фосфоліпідів та β_2 -мікроглобуліну в хронізації гломерулонефриту у дітей / О. К. Каблукова, І. С. Горючий, Т. І. Антоненко [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2007. — № 4. — С. 107.
3. Болдырев А. А. Введение в мембранологию / А. А. Болдырев. — М. : Издательство МГУ, 2000. — 208 с.
4. Климов А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А. Н. Климов — СПб. : Питер Ком, 1999. — 512 с.
5. Говоруха І. Т. Динаміка спектра фосфоліпідів периферичної крові при фізіологічному перебігу вагітності / І. Т. Говоруха // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2009. — № 5. — С. 65–67.
6. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. — М. : Медпресс-информ, 2004. — 911 с.
7. Гублер Е. В. Вычислительные методы диагностики / Е. В. Гублер. — Л. : Медицина, 1987. — 97 с.
8. Зосимов А. М. Дисертаційні помилки (медицина) / А. М. Зосимов, В. П. Голік. — Харків : Торнадо, 2003. — 199 с.

Ю.В. Одинец, В.А. Головачёва, Т.В. Горбач

ОСОБЕННОСТИ ФОСФОЛИПИДНОГО СПЕКТРА КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН У ДЕТЕЙ ПРИ НЕФРОПАТИИ

Изучен фосфолипидный спектр крови у детей с нефропатией. Показано, что дестабилизация клеточных мембран влияет на тяжесть течения и активность процесса при болезнях почек.

Ключевые слова: фосфолипидный спектр крови, нефропатия, дети.

Yu. V. Odynetz, V. A. Golovachova, T. V. Gorbach

PECULIARITIES OF PHOSPHOLIPIDS SPECTRUM OF CELLULAR MEMBRANES IN CHILDREN WITH NEPHROPATHY

Phospholipids blood spectrum in children with nephropathy has been examined. It was shown, that cellular membrane disorders influences severity of course and activity of process in kidney diseases.

Key words: phospholipids blood spectrum, nephropathy, children.

Поступила 03.02.10

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.839:616.85]-085.27:613.644

*О.Л. Товажнянська, Л.А. Полякова**

ЕФЕКТИВНІСТЬ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ У ЛІКУВАННІ ВЕГЕТАТИВНО-СЕНСОРНОЇ ПОЛІНЕВРОПАТІЇ ПРИ ВІБРАЦІЙНІЙ ХВОРОБІ

*Харківський національний медичний університет*** Клініка НДІ гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ*

Доведено ефективність та доцільність додавання альфа-ліпоєвої кислоти до схеми лікування вегетативно-сенсорної поліневропатії при вібраційній хворобі. Використання комбінованої терапії підвищувало якість лікування, сприяло покращанню стану метаболічного гомеостазу, структури та функції периферичних нервів, регресу неврологічних синдромів поліневропатії.

Ключові слова: вібраційна хвороба, вегетативно-сенсорна поліневропатія, метаболічні процеси, лікування, альфа-ліпоєва кислота.

Відомо, що найбільш частим та тяжким ускладненням вібраційної хвороби (ВХ) є ураження нервової системи [1–3]. Розвиток вегетативно-сенсорної поліневропатії (ВСП) при ВХ збільшує відсоток інвалідизації, призводить до ранньої соціальної та професійної дезадаптації хворих, сприяючи появі сенсорних і моторних дефектів, ангіодистонічних і кістково-суглобових порушень, надсегментарних вегетативних і психоемоційних розладів. Встановлено, що патогенетичною основою формування ВСП у хворих з ВХ є безпосередня дія локальної вібрації, а також негативний вплив метаболічних та аутоімунних порушень, ендотоксикозу й енергетичного дефіциту, які розвиваються в організмі при ВХ [1, 2, 4, 5]. Розлади гемодинаміки, що виникають паралельно з цими процесами, закріплюють та поглиблюють патологію периферичних нервів. У свою чергу, метаболічні і гемодинамічні порушення, підсилюючи один одного, сприяють замкненню так званого порочного кола [6] та можуть самотійно підтримувати патологічну основу ураження периферичної нервової системи навіть при припиненні контакту з локальною вібрацією.

У зв'язку з цим основою терапевтичної стратегії при ВХ є не тільки усунення при-

чини захворювання та супутніх несприятливих факторів, а й нормалізація метаболічних процесів у м'язовій і нервовій тканинах, опорно-руховому апараті та організмі в цілому, поліпшення та корекція дренажних мікроциркуляторних судинних порушень. Виключення або зниження інтенсивності впливу вібрації на організм здійснюється за допомогою комплексу організаційних, санітарно-технічних, технологічних і лікувально-оздоровчих підходів. Для корекції проявів ВСП, порушень з боку м'язової, серцево-судинної систем та опорно-рухового апарату необхідним є розробка нових шляхів лікування хворих на ВХ з використанням препаратів, які нормалізують метаболічні і гемодинамічні розлади.

Встановлено, що альфа-ліпоєва кислота (АЛК) є ефективною складовою метаболічної терапії. Численні клінічні дослідження переконливо доказали, що АЛК надає виражений антиоксидантний вплив, забезпечує міцну підтримку роботи ендогенної антиоксидантної системи, регулює ліпідний обмін, позитивно впливає на імунний статус та ендотелій судин, активуючи ендогенну систему NO [7–11]. Вказані метаболічні й ангіопротекторні можливості АЛК обґрунтовують її застосування при лікуванні ВСП у хворих з ВХ.

©О.Л. Товажнянська, Л.А. Полякова, 2010

Метою дослідження була клінічна оцінка ефективності альфа-ліпоевої кислоти у комплексному лікуванні вегетативно-сенсорної поліневропатії у хворих з вібраційною хворобою різного ступеня тяжкості.

Матеріал і методи. У дослідження увійшли 84 хворих з ВСП при ВХ, які були розподілені на дві групи. Першу групу склали 36 хворих з ВСП при ВХ I ступеня, з яких 18 пацієнтам була призначена традиційна терапія і 18 — комбінована з включенням препаратів АЛК. У другу групу увійшли 48 хворих з ВСП при ВХ II ступеня, з них 24 пацієнти пройшли курс традиційної терапії і 24 — курс лікування з додаванням препаратів АЛК.

Традиційне лікування хворих з ВСП при ВХ передбачало застосування вазоактивних препаратів та дезагрегантів, мультивітамінних комплексів групи В, антихолінергічних засобів, препаратів нейропротекторної та нейротрофічної дії. З немедикаментозних заходів використовували голкофлексотерапію, лікувальний оздоровчий масаж, фізіотерапевтичні процедури та електронейростимуляцію. Комбінована терапія передбачала використання на тлі традиційного лікування препаратів АЛК в дозуванні 600 мг на добу внутрішньовенно краплинно протягом 10 діб з подальшим пероральним прийомом по 600 мг на добу протягом 1,5 місяця. Загальний термін лікування хворих обох груп становив 2 місяці.

Клініко-інструментально-біохімічне обстеження пацієнтів обох груп проводили до і після лікування. Ефективність традиційної та комбінованої терапії оцінювали з урахуванням динаміки клінічної симптоматики, даних інструментальних методів дослідження, показників метаболічного гомеостазу. Клінічну симптоматику поліневропатичного синдрому при ВХ оцінювали за допомогою «Шкали загальної оцінки симптомів» (TSS) [12] та «Шкали неврологічних розладів» (NIS) [13]. Стан периферичних нервів досліджували на нейроусереднювачі «Нейро-МВП» фірми «Нейро-софт» (Росія) за допомогою стимуляційної електронейроміографії (ЕНМГ) з визначенням амплітуди М-відповіді, швидкості проведення імпульсу (ШПІ), величини резидуальної латенції (РЛ). Стан оксидантно-антиоксидантної системи оцінювали за рівнем прооксидантів — дієнових кон'югат (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) і вмісту антиоксидантів (SH-груп, глутатіон-

пероксидази, супероксиддисмутази); окисну модифікацію білків сироватки крові — за вмістом карбонільних груп; стан системи біогенних моноамінів — за рівнем тирозину, норадреналіну та адреналіну; ендотеліальної системи — за вмістом ендотеліну-1, які визначали у сироватці крові за стандартними методиками.

Отримані дані були статистично оброблені. Розраховували середні значення показників та похибки середніх. В якості критерію вірогідності відхилення показників використовували параметричний критерій Ст'юдента та непараметричний критерій U (Вілкоксона-Манна-Уїтні).

Результати та їх обговорення. Після проведеної терапії в обох групах обстежених хворих у цілому було відмічено покращання загального стану, зменшення проявів поліневропатії, ангіодистонічних розладів, болових феноменів.

Вірогідні позитивні зміни після традиційного лікування у хворих першої групи були зареєстровані у 33,3 % випадку, тенденція до покращання — у 50 % хворих, без змін — у 16,7 % пацієнтів. У пацієнтів тієї ж групи, які отримували курс лікування препаратами АЛК, аналогічні показники склали 55,5; 38,9 і 5,6 % відповідно. У хворих з ВСП при ВХ II ступеня (друга група) після проходження традиційного курсу лікування вірогідне покращання та тенденція до регресу симптоматики визначалися у однакової кількості хворих — 37,5 %, без змін — у 25 % випадків. Додавання до терапевтичного комплексу препаратів АЛК збільшувало кількість хворих з вірогідним покращанням до 54,2 % та зменшувало відсоток хворих, які не відмічали позитивних змін, до 8,3 %, кількість хворих з тенденцією до регресу захворювання становила 37,5 %. Негативних ефектів у процесі лікування в обох групах хворих з ВСП при ВХ нами не було зареєстровано в жодному випадку.

Оцінка динаміки клінічних синдромів захворювання до і після лікування довела, що додавання до терапевтичного комплексу препаратів АЛК приводило до більш вираженої позитивної динаміки — зменшення частоти вегетативних і чутливих периферичних розладів, ангіодистонічного синдрому, зниження показників бальної оцінки клінічної симптоматики ВСП та оцінки вираженості неврологічних розладів у кінцівках, у порівнянні з традиційним лікуванням ($p < 0,05$), табл. 1. При цьому комбі-

Таблиця 1. Динаміка клінічної картини ВСП у хворих з ВХ до і після лікування

Синдром	Традиційне лікування		Комбіноване лікування	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
<i>Хворі з ВСП при ВХ I ступеня</i>				
Поліневропатичний синдром, %, у тому числі:				
вегетативні порушення	100	66,7*	100	55,6* [#]
чутливі порушення	83,3	55,6*	88,8	44,4* [#]
моторні розлади	—	—	—	—
Ангіодистонічний синдром, %	50,0	33,3*	55,5	27,8*
Кістково-трофічний синдром, %	—	—	—	—
Шкала TSS	8,78±0,81	5,33±0,34*	8,83±0,69	4,02±0,42* [#]
Шкала NIS				
верхні кінцівки	9,9±3,1	6,1±2,0*	10,1±3,2	4,8±1,7* [#]
нижні кінцівки	3,1±1,1	1,6±0,3*	3,7±1,0	1,0±0,2* [#]
<i>Хворі з ВСП при ВХ II ступеня</i>				
Поліневропатичний синдром, %, у тому числі:				
вегетативні порушення	100	79,2*	100	70,8*
чутливі порушення	100	75,0*	100	70,8*
моторні розлади	50,0	41,7	50,0	37,5
Ангіодистонічний синдром, %	83,3	60,0*	87,5	57,1* [#]
Кістково-трофічний синдром, %	41,7	37,5	50,0	41,7
Шкала TSS	10,22±1,39	8,12±0,67*	10,76±1,28	7,02±0,54* [#]
Шкала NIS				
верхні кінцівки	16,9±2,6	11,8±1,5*	17,1±2,5	9,1±1,6* [#]
нижні кінцівки	6,9±1,9	4,8±1,1*	7,3±1,7	4,0±0,9* [#]

Примітка. $p < 0,05$; достовірно при порівнянні з показником: * до лікування у групі хворих; [#] після лікування за традиційною схемою.

нована терапія була вірогідно ефективною і при першому, і при другому ступені тяжкості основного захворювання.

Слід відмітити, що моторні порушення при ВХ регресували під впливом усіх видів терапії менш значущо, що, на наш погляд, було пов'язано з більш тривалим відновленням мієлінової оболонки рухового волокна, ніж немієлінізованих або слабко мієлінізованих вегетативних та чутливих волокон.

Вказана позитивна динаміка основних неврологічних синдромів у хворих з ВХ підтверджувалася й покращанням нейрофізіологічних показників в обох групах пацієнтів.

До лікування при ЕНМГ у хворих з ВСП у периферичних нервах верхніх кінцівок було визначено зниження ШПП до (51,01±1,85) і (45,36±1,76) м/с при ВХ I і II ступенів відповідно при нормі (59,24±1,99) м/с, подовження резидуальної латентності до (4,12±0,12) і (5,01±0,13) мс при нормі (1,76±0,11) мс, зменшення амплітуди М-відповіді до (3,3±0,4) і (2,5±0,3) мВ відповідно при нормі (3,7±0,5) мВ.

Після традиційного лікування відмічено незначне прискорення ШПП до (55,34±1,34) і (49,22±1,26) м/с, зменшення РЛ до

(3,21±0,13) і (4,34±0,14) мс, збільшення амплітуди М-відповіді до (3,4±0,3) і (2,8±0,3) мВ при ВХ I і II ступенів відповідно. Додавання до терапії АЛК у обстежених хворих приводило майже до нормалізації показників ШПП, РЛ і амплітуди М-відповіді — (58,11±1,37) м/с; (2,41±0,14) мс і (3,7±0,3) мВ при ВХ I ступеня відповідно, а також до вірогідного покращання показників ШПП, РЛ та амплітуди М-відповіді у хворих з ВСП при ВХ II ступеня — (50,44±1,54) м/с; (4,02±0,14) мс; (3,1±0,4) мВ відповідно, більш вираженого, ніж після традиційної схеми лікування.

Ураховуючи важливу патогенетичну роль у формуванні ВСП при ВХ порушення різних ланок метаболічного гомеостазу, цікавою була оцінка динаміки показників оксидантної та нейрогуморальної систем під впливом різних видів терапії.

Отримані дані довели, що у хворих з ВСП при ВХ I ступеня при застосуванні як традиційного, так і комбінованого лікування відбувалося покращання показників перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків та антиоксидантної системи. Так, при застосуванні комбінованої терапії

нормалізувався вміст ДК (знизився на 27 % відносно показника до лікування), МДА (на 35 %) і карбонільних груп окисно-модифікованих білків (на 23 %). За умов традиційного лікування нормалізувався лише вміст дієнових кон'югат у сироватці крові, інші показники вірогідно знижувалися після лікування, але нормальних значень не досягали (табл. 2).

АЛК приводив до вірогідного зниження активності процесів перекисного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків. При цьому рівень дієнових кон'югат і малонового діальдегіду наближався до контролю, а вміст карбонільних груп ще залишався достовірно підвищеним порівняно з контролем (табл. 2). Застосування традиційної схеми лікування приводило до вірогідного зни-

Таблиця 2. Динаміка показників метаболічного гомеостазу у хворих з ВСП

Показник	Контроль (n=33)	ВСП при
		до лікування (n=36)
Дієнові кон'югати, ммоль/л	17,5±1,6	23,7±2,0*
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	3,8±0,3	5,4±0,4*
Карбонільні групи, мкмоль/мг білка	1,65±0,10	2,07±0,16*
Супероксиддисмутаза еритроцитів, у. о./мл еритроцитів	217,9±12,4	167,5±12,3*
Глутатіонпероксидаза, мкмоль GSH/хв·г Hb	11,9±0,8	8,8±0,6*
SH-групи крові, мкмоль/л	84,3±4,9	66,8±5,3*
Тирозин, ммоль/л	85,2±7,9	72,4±6,3*
Норадреналін, ммоль/л	5,2±0,3	4,9±0,3
Адреналін, ммоль/л	2,5±0,2	2,9±0,2*
Ендотелін-1, пг/мл	7,7±0,6	37,5±1,6*

Примітка. $p < 0,05$; достовірно при порівнянні з показником: * контролю; # до лікування.

Про покращання стану антиоксидантної системи після традиційної схеми лікування у хворих з ВСП при ВХ свідчило підвищення порівняно з показниками до лікування активності глутатіонпероксидази еритроцитів та вмісту сульфгідрильних груп до рівня контрольних величин. Також спостерігалось підвищення активності супероксиддисмутази еритроцитів, але активність цього ферменту залишалася вірогідно зниженою (на 17 %) відносно контролю. Додаткове введення пацієнтам АЛК також приводило до підвищення активності всіх досліджених складових антиоксидантної системи: супероксиддисмутази — на 32 %, глутатіонпероксидази — на 39 % та сульфгідрильних груп крові — на 28 % — порівняно з показниками до лікування, але ці зміни були більш вираженими, ніж при традиційній схемі (табл. 2). Визначене збільшення антиоксидантних ендогенних резервів після застосування обох схем терапії у хворих з ВХ, на наш погляд, було важливим фактором зменшення вираженості оксидантного стресу у даного контингенту пацієнтів.

При лікуванні хворих з ВСП при ВХ II ступеня також було відмічено зниження активності окисних процесів зі зміцненням антиоксидантних можливостей організму. Комбінований метод терапії із застосуванням

ження вмісту в сироватці крові дієнових кон'югат і тенденції до зниження рівнів малонового діальдегіду і карбонільних груп. Однак всі ці показники порівняно з контролем залишалися достовірно підвищеними: на 44 % — вміст дієнових кон'югат, на 71 % — малонового діальдегіду, на 78 % — карбонільних груп білків (табл. 2).

Збільшення антиоксидантних резервів при застосуванні традиційної схеми лікування у пацієнтів з ВСП при ВХ II ступеня полягало у невірогідному збільшенні активності глутатіонпероксидази та вмісту сульфгідрильних груп крові. Натомість застосування АЛК суттєво покращувало захисні можливості організму в даній групі пацієнтів, що підтверджувалося вірогідним підвищенням активності ферментів і вмісту SH-груп білків крові порівняно з такими до лікування (табл. 2).

Таким чином, при ВХ I ступеня із синдромом поліневропатії застосування традиційної схеми лікування приводило в основному до покращання показників оксидантно-антиоксидантної системи, у той час як при хворобі II ступеня показники в більшості випадків незначно змінювалися і залишалися суттєво підвищеними або зниженими порівняно з контролем. Застосування ж комбінованої схеми лікування з препаратом

ми АЛК приводило до помітних змін стану окисних процесів у порівнянні з показниками до лікування, наслідком чого було значне зменшення вираженості оксидантного стресу у хворих з ВСП при ВХ різного ступеня тяжкості.

Результати дослідження стану вазоактивних систем свідчили про те, що порушення в системі біогенних моноамінів і

даними до лікування. Рівень ендотеліну-1 також позитивно зменшувався на 17,6 % порівняно з показником до лікування, але залишався вірогідно підвищеним відносно контролю (табл. 2).

Таким чином, комбіноване лікування сприяло нормалізації процесів біосинтезу катехоламінів і покращанню функції ендотелію судин, які були суттєво порушені у

при ВХ I і II ступенів до і після лікування ($M \pm m$)

ВХ I ступеня		ВСП при ВХ II ступеня		
після лікування		до лікування (n=48)	після лікування	
традиційного (n=18)	комбінованого (n=18)		традиційного (n=24)	комбінованого (n=24)
16,9±1,4 [#]	17,2±1,5 [#]	32,6±2,8*	25,2±2,1* [#]	19,4±1,6 [#]
4,2±0,3* [#]	3,5±0,2 [#]	7,2±0,5*	6,5±0,4*	4,0±0,3 [#]
1,77±0,13* [#]	1,60±0,14 [#]	3,42±0,28*	2,93±0,26*	2,51±0,21* [#]
180,5±14,8*	221,2±18,4 [#]	166,1±17,7*	170,6±18,6*	229,2±21,0 [#]
10,9±0,7 [#]	12,2±1,0 [#]	5,3±0,4*	6,7±0,5*	11,0±0,9 [#]
80,2±6,9 [#]	85,7±7,1 [#]	40,7±3,8*	52,9±4,7*	70,2±6,7* [#]
74,1±6,2*	84,4±5,9 [#]	68,2±6,2*	73,2±6,7*	81,8±7,5 [#]
5,0±0,4	5,1±0,3	4,1±0,3*	4,7±0,4	5,5±0,4 [#]
2,8±0,3*	2,4±0,3 [#]	4,8±0,4*	3,6±0,4*	2,7±0,2 [#]
35,4±1,7*	29,2±1,3* [#]	69,3±5,6*	66,3±4,9*	57,1±5,1* [#]

ендотеліальній системі у хворих з ВСП при ВХ I ступеня після традиційного лікування залишалися майже без змін, тобто рівень попередника катехоламінів тирозину був нижчий за контрольний показник, а вміст адреналіну й ендотеліну-1 підвищений. Додавання до традиційної терапії АЛК, навпаки, приводило до нормалізації в системі катехоламінів, що підтверджувалося зростанням вмісту тирозину на 16,6 % і зниженням рівня адреналіну на 17,3 % у порівнянні з показниками до лікування, а також вірогідним зниженням вмісту ендотеліну-1 на 22,1 % (табл. 2).

Такі самі тенденції зберігалися й при лікуванні хворих з ВСП при ВХ II ступеня. Так, після застосування традиційної схеми лікування вміст тирозину залишався вірогідно зниженим на 14 %, а адреналіну — підвищеним на 44 % у порівнянні з контролем і практично не відрізнявся від показників до лікування. Рівень ендотеліну-1 був підвищений у порівнянні з контролем і показником до лікування в 9,8 і 8,6 рази відповідно. Введення ж у цю схему АЛК приводило до підвищення вмісту тирозину на 20 %, норадреналіну на 34 % і зниження рівня адреналіну на 44 % у порівнянні з

хворих з ВСП при ВХ внаслідок оксидативного стресу та превалювання катаболічних процесів над анаболічними.

Висновки

1. Додавання до традиційної терапії альфа-ліпоевої кислоти у хворих з вегетативно-сенсорною поліневропатією при вібраційній хворобі приводить до багатовекторного покращання метаболічних процесів: суттєвого зменшення оксидантного стресу, окисної модифікації білків, дисбалансу біогенних моноамінів та ендотеліальної дисфункції.

2. Клінічним результатом регресу метаболічних порушень внаслідок використання альфа-ліпоевої кислоти є більш виражене покращання загального стану хворих, нівелювання неврологічної симптоматики поліневропатії і проявів вібраційної хвороби, покращання структури і функції периферичних нервів.

3. Раціональним є призначення хворим з вегетативно-сенсорною поліневропатією при вібраційній хворобі різного ступеня тяжкості до традиційних схем лікування препаратів альфа-ліпоевої кислоти в дозуванні 600 мг на добу протягом не менше 2 місяців.

Список літератури

1. Карпова Н. И. Вибрация и нервная система / Н. И. Карпова. — Л. : Медицина, 1976. — 175 с.
2. Николенко В. Ю. Вибрационная болезнь вследствие локальной вибрации / В. Ю. Николенко // Therapia. — 2008. — № 1. — С. 42–49.
3. Итоги и перспективы научных исследований по проблеме формирования сенсорного конфликта при воздействии шума и вибрации в условиях производства / В. С. Рукавишников, В. А. Панков, М. В. Кулешова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. — 2009. — № 1. — С. 1–5.
4. Некоторые современные аспекты патогенеза вибрационной болезни / В. Г. Артамонова, Е. Б. Колесов, Л. В. Кускова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. — 1999. — № 2. — С. 1–4.
5. Стежка В. А. Функциональное состояние системы свободнорадикального окисления как патогенетически обоснованный критерий гигиенической оценки воздействия на организм факторов производственной и окружающей среды / В. А. Стежка // Довкілля та здоров'я. — 1999. — № 1. — С. 2–9.
6. Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы : [руководство] / Г. Н. Крыжановский. — М. : Медицина, 1997. — 350 с.
7. Лукьянчук В. Д. Современный взгляд на фармакологию α -липоевой кислоты (Берлитиона) / В. Д. Лукьянчук, О. Д. Немятых // Журнал практичного лікаря. — 2003. — № 3. — С. 61–64.
8. Метаболизм α -липоевой кислоты в печени при различных формах патологии / Д. Бустаманте, Д. Лодж, Г. Маркоччи [и др.] // Международный медицинский журнал. — 2001. — № 2. — С. 133–141.
9. Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy / M. J. Stevens, I. Obrosova, X. Cao [et al.] // Diabetes. — 2000. — V. 49. — P. 1006–1015.
10. Arivazhagan P. Effect of DL-alpha-lipoic acid on mitochondrial enzymes in aged rats / P. Arivazhagan, K. Ramanathan, C. Panneerselvam // Chem. Biol. Interact. — 2001. — V. 28, № 138. — P. 189–198.
11. Malinska D. Lipoic acid: characteristics and therapeutic application / D. Malinska, K. Winarska // Postepy Hig Med Dosw (On-line). — Zaklad Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Uniwersytet Warszawski. — 2005. — V. 59. — P. 535–543.
12. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid (ALADIN study group) / D. Ziegler, M. Hamefeld, K. J. Ruchau [et al.] // Diabetologia. — 1995. — V. 38. — P. 1425–1433.
13. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy // Diabetes Care. — 1988. — V. 11. — P. 592–597.

Е.Л. Товажнянская, Л.А. Полякова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ВЕГЕТАТИВНО-СЕНСОРНОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ ПРИ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ

Доказаны эффективность и целесообразность включения альфа-липоевой кислоты в схему лечения вегетативно-сенсорной полиневропатии при вибрационной болезни. Использование комбинированной терапии повышало качество лечения, способствовало улучшению состояния метаболического гомеостаза, структуры и функции периферических нервов, регрессу неврологических синдромов полиневропатии.

Ключевые слова: *вибрационная болезнь, вегетативно-сенсорная полиневропатия, метаболические процессы, лечение, альфа-липоевая кислота.*

Ye.L. Tovazhnyanska, L.A. Polyakova

EFFICIENCY OF ALPHA-LIPOIC ACID AT TREATMENT OF THE VEGETATIVE-SENSORY POLYNEUROPATHY AT VIBRATORY DISEASE

The efficiency and expediency of the alpha-lipoic acid use at the treatment of the vegetative-sensory polyneuropathy at vibratory disease were proved. Use of alpha-lipoic acid in a combined therapy increased a quality of the treatment, promoted to improvement of the metabolic homeostasis condition, the structure and function of the peripheral nerves, regress of the polyneuropathy neurological syndroms.

Key words: *vibratory disease, vegetative-sensory polyneuropathy, metabolic processes, treatment, alpha-lipoic acid.*

Поступила 26.01.10

УДК 616.8-022.6:616-003.96

І.Л. Левченко

СТАН АДАПТАЦІЙНО-ПРИСТОСУВАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ ПРИ ХРОНІЧНИХ НЕЙРОІНФЕКЦІЯХ

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України», м. Харків

На основі результатів клінічних, МР-томографічних, нейрофізіологічних, нейропсихологічних та імунологічних досліджень 83 хворих на хронічні нейроінфекції розкрито деякі адаптаційно-компенсаторні механізми при впровадженні і тривалій персистенції інфекційних агентів в організмі людини, виявлено фактори, що спричиняють формування загострень нейроінфекцій. Показано, що суттєвими у патогенезі хронічних нейроінфекцій є зміни імунологічної реактивності, дисбаланс вегетативних реакцій зі зменшенням ерготропної активації, низька толерантність до стресу, цитопатична дія інфекційних агентів, що призводить до розвитку атрофічних процесів у ЦНС. Хронічні нейроінфекції являють собою хворобу адаптації, в основі якої лежить неспроможність імунних і церебральних гомеостатичних механізмів контролювати реактивацію та розповсюдження збудника в організмі, неможливість запобігти його шкідливій дії.

Ключові слова: хронічні нейроінфекції, адаптаційно-компенсаторні механізми, патогенез, фактори ризику загострень.

Захворюваність центральної нервової системи (ЦНС) інфекційної природи займає друге місце серед причин первинної інвалідизації населення, поступаючись лише судинній патології головного мозку [1]. На сучасному етапі нейроінфекції все частіше набувають хронічного та рецидивуючого перебігу, і хворі на них потребують на допомогу протягом всього життя [2, 3]. Збудники, що можуть викликати хронічні нейроінфекції, широко розповсюджені у популяції. Наприклад, до 90 % дорослого населення інфіковані одним чи кількома варіантами вірусу герпесу [2]. У процесі еволюції мікроорганізми виробили ряд стратегій, що сприяють їхньому виживанню в організмі людини: ухилення від імунної відповіді хазяїна або значна її модифікація, розвиток вторинної імунної недостатності, керування апоптозом, інфікування імунокомпетентних клітин, дисбаланс синтезу інтерлейкінів тощо [3]. Інфекційні агенти можуть чинити цитопатичні ефекти в ЦНС (наприклад, при герпетичному некротичному енцефаліті), сприяти виникненню та поширенню запального демієлінізуючого процесу [1–3], антифосфоліпідного синдрому, васкулітів, тромбозу й атеросклерозу. Незважаючи на безперечну актуальність проблеми,

компенсаторно-пристосувальні механізми в організмі людини внаслідок впровадження і тривалої персистенції інфекційних агентів різної етіології залишаються недостатньо вивченими; відсутня достовірна інформація про фактори, які сприяють зриву адаптації та розвитку загострень нейроінфекцій.

Мета роботи — на основі даних клінічних, магнітно-резонансно-томографічних (МРТ), нейрофізіологічних, нейропсихологічних та імунологічних досліджень оцінити стан адаптаційно-пристосувальних механізмів при хронічних нейроінфекціях і виявити фактори, що спричиняють формування їх загострень.

Матеріал і методи. У дослідження було включено 83 хворих (71 жінку, 12 чоловіків) у віці від 17 до 62 років, середній вік становив $(38,2 \pm 10,5)$ року, з такими клінічними формами нейроінфекцій, як: енцефаломієліти — 31 хворий (37,5 %), енцефаломієлополірадикулоневрити — 10 хворих (12,0 %), інфекційно-алергічні енцефаліти — 32 хворих (38,5 %), арахноїдити — 1 хворий (1,2 %), гангліоніти герпетичної етіології (синдром Ханта) — 1 хворий (1,2 %), наслідки перенесених нейроінфекцій — 8 хворих (9,6 %). Комплексне клініко-параклінічне обстеження хворих включало ре-

©І.Л. Левченко, 2010

тельну оцінку неврологічних особливостей (клінічні форми, варіанти перебігу, переважні клінічні синдроми), етіологічної структури та факторів ризику нейроінфекцій, вивчення стану вегетативної нервової системи (ВНС) за допомогою запитальника та схеми для виявлення ознак вегетативних порушень, функціональних вегетативних проб та варіабельності серцевого ритму за даними кардіоінтервалографії. Структурні особливості ЦНС досліджені за допомогою нейровізуалізації (МРТ), нейрофізіологічні — за даними електроенцефалографії (ЕЕГ) та зорових викликаних потенціалів. Нейропсихологічне обстеження здійснено із застосуванням методик Кетела, САН, Бека, Холмса–Рейса, Шихана, HADS, Спілберґера–Ханіна, «якість життя». Етіологічна верифікація збудника нейроінфекції в лікворі та крові проведена за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та імуноферментного аналізу. Імунологічне обстеження включало оцінку показників клітинного та гуморального імунітету (тести першого та другого рівнів) [4–10].

Результати. Ретельний аналіз отриманих даних дозволив визначити стан адаптаційно-приспосувальних механізмів і фактори, які сприяють розвитку загострень хронічних нейроінфекцій, що стало основою розробленої моделі їх патогенезу. Модель патогенезу хронічних нейроінфекцій наведена на рисунку.

Тривало персистувати в організмі людини можуть лише внутрішньоклітинні патогени, до яких належать віруси (зокрема з родини герпесу), борелія, токсоплазма, збудники урогенітальних інфекцій (хламідії, мікоплазми тощо). Наші дослідження показали, що в сучасній структурі верифікованих нейроінфекцій переважають герпетичні і мікст-інфекції [4].

Первинне зараження вірусом або іншим внутрішньоклітинним патогеном проходить, як правило, в дитячому або молодому віці. Механізми подальшої взаємодії з організмом хазяїна значною мірою залежать від характеристики збудника (вірулентність, тропність, доза), стану гістогематичних бар'єрів організму, зокрема: бар'єрів носоглотки та гематоенцефалічного бар'єра, рисунок. Проаналізувавши анамнез пацієнтів з хронічними нейроінфекціями, ми виявили такі несприятливі фактори (фактори ризику), як високий інфекційний індекс, часті тяжкі гострі респіраторні вірусні інфекції, риносинусогенні та тонзилітогенні інфекції, ускладнений перинатальний анамнез і соматична поліорганна патологія [4]. Різноманітність та висока частота зустрічальності факторів ризику, на наш погляд, формують сенсibilізацію організму, порушують проникливість гістогематичних бар'єрів і сприяють виснаженню адаптаційно-компенсаторних механізмів.

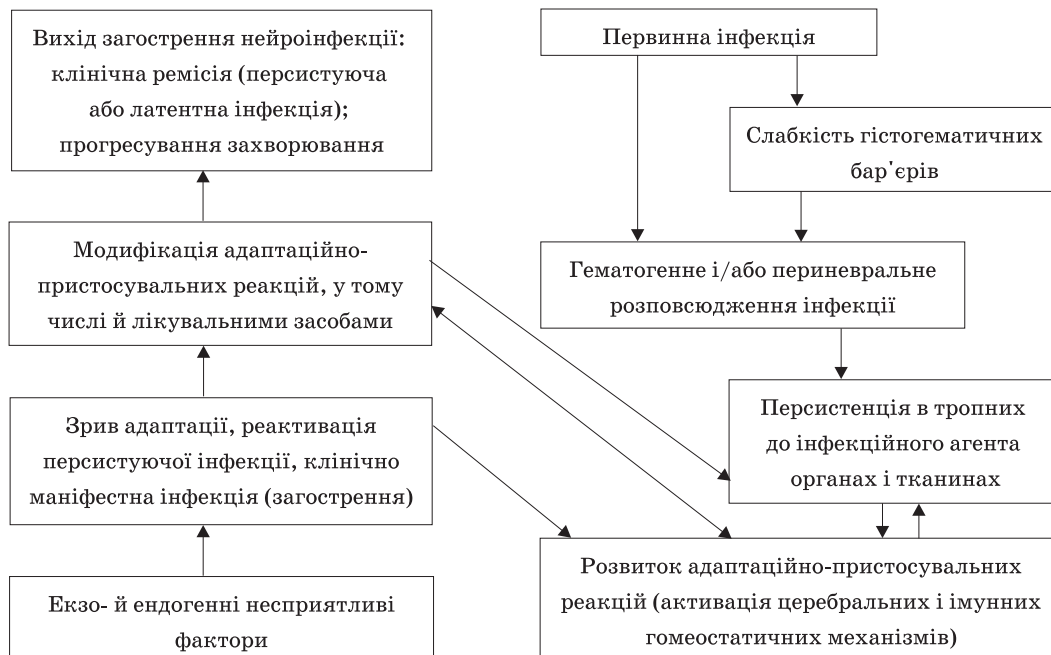


Схема патогенезу хронічних нейроінфекцій

В залежності від локальної імунної відповіді в місці впровадження інфекційного агента і системної імунної відповіді після первинного розмноження інфекція проникає до нервової системи гематогенним, периневральним або лімфогенним шляхом і далі після первинного клінічного епізоду починає персистувати у тропних до неї клітинах (клітини сенсорних гангліїв краніальних нервів і спинномозкових корінців, клітини імунної системи, нейрони гіпокампа, скроневих звивин, острівка та поясної звивини тощо) [11–14]. Персистуюча інфекція характеризується збереженням інфекційного агента у функціонально активному стані в клітинах організму, його виділенням у навколишнє середовище та кількома ознаками хвороби, у той час як латентна — не супроводжується виділенням інфекційного агента; його неможливо виявити за допомогою діагностичних прийомів, тому що він знаходиться в дефектній формі або інтегрований у геном клітини [11, 15]. У хворих з нейроінфекціями ми спостерігали зміну фаз (латентна, активна); чергувалися у них і різні варіанти перебігу [4]. Це дозволило нам вважати, що нейроінфекційний процес являє собою єдиний континуум, а сам факт чергування різних типів і варіантів перебігу свідчить про патоморфоз хронічного захворювання з активним плином, де різні його етапи відповідають різним фазам інфекційного процесу [4].

Під впливом провокуючих факторів, якими найчастіше бувають стрес, переохолодження, хірургічне втручання, травма та ін., настає зрив адаптаційно-компенсаторних процесів з розвитком рецидиву (або загострення) патологічного процесу. Аналіз клінічної картини хворих на хронічні нейроінфекції дозволив нам виділити такі критерії рецидиву (загострення) процесу [4]:

- патоморфоз неврологічної симптоматики та її наростання;
- поява та посилення лікворно-гіпертензійного синдрому;
- наявність субфебрилітету, лімфаденопатії, синдрому хронічної втоми;
- в ряді випадків — негативна динаміка на МРТ та при офтальмоскопічному обстеженні;
- реактивація вірусної та/або бактеріальної інфекції, що визначається лабораторними методами;
- зростання імунного дисбалансу у вигляді лейкоцитозу, лімфоцитозу, пригнічення супресорної клітинної ланки імуніте-

ту, підвищення вмісту ЦІК, комплементу, титру лімфоцитотоксичних аутоантитіл;

- ефективність противірусної, глюкокортикоїдної або антибактеріальної терапії (з урахуванням етіології захворювання).

При розвитку рецидиву знову вступають в дію адаптаційно-компенсаторні процеси на рівні нейрогуморальної регуляції, що призводить до повернення інфекції в латентний (персистуючий) стан або до подальшого прогресування інфекційного процесу з розвитком тяжкого неврологічного дефіциту. Напрямок виходу загострень хронічної нейроінфекції значною мірою залежить від властивостей збудника та реактивності макроорганізму. Лікування загострень хронічних нейроінфекцій, зокрема застосування глюкокортикоїдів, модифікує адаптаційно-приспосувальні реакції, рисунок [11, 14, 16].

Аналіз клініко-параклінічних даних хворих на хронічні нейроінфекції дозволив виділити такі адаптаційно-компенсаторні механізми, що розвиваються внаслідок тривалої персистенції інфекційного агента:

- активація симпатичної нервової системи з розвитком клінічної гіперсимпатикотонії [5] внаслідок підвищеного синтезу катехоламінів;
- поява або посилення пароксизмальної активності на ЕЕГ [6];
- активація неспецифічної імунної відповіді у вигляді збільшення вмісту лейкоцитів, лімфоцитів та специфічної імунної відповіді, що проявляється синтезом специфічних імуноглобулінів класів М і G [7];
- розвиток ситуативної тривожності як орієнтовної реакції на стрес [8].

Відомо, що імунна активація селезінки (у тому числі й при розвитку нейроінфекції) викликає секрецію катехоламінів для пригнічення імунної активації за механізмом зворотного зв'язку [16, 17]. Симпатична активація β_2 -адренорецепторів імуноцитів може стимулювати Т-клітини [16, 17].

Виявлені у пацієнтів з хронічними нейроінфекціями клініко-параклінічні патерни можуть свідчити про розвиток дезадаптації внаслідок тривалої персистенції інфекційного агента, що сприяє формуванню загострень. До цих патернів належать:

- зміни імунологічної реактивності з розвитком імуносупресії, переважно за рахунок клітинної ланки імунітету, переключенням на неадекватну та неоптимальну Т2-хелперну відповідь, що призводить до розвитку аутоімунного та алергічного компонента запалення, в той час як пригнічен-

ня Т1-хелперної відповіді перешкоджає адекватній елімінації внутрішньоклітинних патогенів [7]. Цікаво, що імунологічні порушення у хворих на хронічні нейроінфекції зберігалися і в стадії клінічної ремісії та мали тенденцію до посилення при повторних загостреннях процесу [4, 7], що свідчить про виснаження адаптаційно-компенсаторних можливостей імунної системи;

- формування функціональної системи надсегментарної вегетативної регуляції з «жорсткими» зв'язками між параметрами, що спричиняє закріплення неоптимального патерна регуляції з розвитком енергетичного виснаження, дисбалансом вегетативних реакцій у бік зменшення симпатичної ерготропної активації та недостатнім вегетативним забезпеченням діяльності (виснаженням адаптаційних резервів) [5, 9];

- висока пароксизмальна та епілептиформна активність на ЕЕГ спрощує виникнення пароксизмів, які при хронічних нейроінфекціях носять складний, диференціальний характер та не вкладаються у рамки звичайних панічних атак [6];

- преморбідні характеристики особистості, що сприяють низькій толерантності до стресу, схильності до депресивних проявів, високий рівень тривожності [8], що може потенціювати наявну імуносупресію та виснажувати адаптаційний потенціал хворого;

- наявність субклінічного перебігу хронічного нейроінфекційного процесу зі збереженням високих титрів специфічних імунoglobulinів у сироватці крові в ремісіях;

- цитопатична дія інфекційних агентів призводить до розвитку атрофічних процесів у ЦНС за рахунок можливого виснаження нейротрофічних факторів, стимуляції апоптозу [12, 16, 17], що спричиняє розлади вищої нервової діяльності, поглиблення тривоги, негативних емоцій, депресії;

- безпосереднє руйнування клітин ЦНС та розвиток вторинних імунних реакцій формує певні структурні зміни в ЦНС: зовнішню і внутрішню гідроцефалію, вогнища запалення та демієлінізації [10], що зумовлює різну топіку та ступінь ураження нервової системи, формування клінічної картини захворювання (енцефаломієліти або інфекційно-алергічні енцефаліти тощо).

При порівняльній оцінці провідних симптомомокомплексів при енцефаломієлітах і інфекційно-алергічних енцефалітах нами були отримані дисоціації між осередковими (переважають при енцефаломієлітах) та загальнономозковими синдромами (переважа-

ють при інфекційно-алергічних енцефалітах) [4]. Такі дисоціації можна пояснити патогенетичними різницями у формуванні клінічної симптоматики при вказаних клінічних формах: при енцефаломієлітах та енцефаломієлополірадикулоневритах переважають цитопатичні ефекти, які формують переважно осередкову симптоматику, в той час як при інфекційно-алергічних енцефалітах превалює загальнономозковий іритативний характер процесу, що забезпечує дифузність ураження з переважними топічними акцентами в лімбіко-дієнцефальних структурах, які відіграють провідну регуляторну роль в інтегративній діяльності мозку [4].

Фактори, що сприяють тривалому перебігу нейроінфекцій з формуванням періодичних загострень з боку мікро- і макроорганізму, взаємно впливають один на одного. Так, з боку мікроорганізму мають значення: вірулентність, тропність, доза, антигенна мінливість, здатність керувати апоптозом інфікованих клітин та відхилятися від дії імунної системи, цитопатична дія та можливість атипового перебігу (мікстинфекції, суперінфекції). Підсилення інфекційними агентами апоптозу в ЦНС може призводити до дегенерації нейронів і астроглії та розвитку атрофічних процесів у мозку, апоптоз клітин імунної системи може призводити до вторинних імунodefіцитів [16–18]. В той же час послаблення апоптозу сприяє розвитку аутоімунної агресії, розповсюдженості вірусів у межах ЦНС та збереженню їх життєздатності всередині клітини [16–18].

З боку макроорганізму мають значення: вік, стать, особистість, стан імунної системи, цілісність гістогематичних бар'єрів, несприятливе преморбідне тло, соматична обтяженість, стан регуляторних систем і адаптаційно-компенсаторних механізмів. Значну роль у розвитку дезадаптації відіграють психологічні риси особистості з низькою толерантністю до стресу та схильністю до формування стійкого, переважно тривожно-депресивного, афекту. Хронічний стрес внаслідок хронічного нейроінфекційного захворювання викликає гіперсимпатикотонію та несприятливий для здоров'я стан імунної дизрегуляції зі зниженням мобілізації лейкоцитів, вродженої та адаптивної імунної відповіді, імунопротекції, недостатню виробку цитокінів першого порядку, що спричиняє слабкий клітинний імунітет та сприяє тривалій персистенції

інфекційного агента, впливає на апоптоз. Підвищена продукція цитокінів 2-го типу викликає стимуляцію гуморальних факторів імунітету, розвиток алергічного й аутоімунного компонента запалення [14, 16–18]. Виробка специфічних цитокінів викликає депресію, тривогу, що посилює імунодефіцит [16, 17].

Таким чином, результати клінічних, МР-томографічних, імунологічних, нейрофізіологічних та нейропсихологічних досліджень дозволили вважати, що хронічні нейроінфекції являють собою хворобу адаптації, в основі якої лежить не стільки агресивність інфекційних агентів, скільки неспроможність гомеостатичних механізмів

(насамперед імунних і церебральних) контролювати реактивацію та розповсюдження збудника в організмі, неможливість запобігти його шкідливій дії.

Перспективним напрямком досліджень адаптаційно-приспосувальних механізмів при хронічних нейроінфекціях є оцінка стану нейроімуногормональної регуляції, зокрема активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, та проведення співставлень між клінічними особливостями хронічних нейроінфекцій і рівнем гормонів стресу, імунологічними, психологічними і МР-томографічними показниками; розробка на цій основі шляхів терапевтичної корекції.

Список літератури

1. Ярош О. О. Деякі актуальні проблеми нейроінфекцій / О. О. Ярош // Інфекційні хвороби. — 2003. — № 1. — С. 5–8.
2. Герпесвірусні інфекції. Сучасний погляд на проблему / Л. О. Панченко, Н. В. Павленко, Н. Г. Попова, О. О. Радченко // Экспериментальная и клиническая медицина. — 2002. — № 3. — С. 65–67.
3. Антонов П. В. Современное состояние проблемы хронических и медленных нейроинфекций / П. В. Антонов, В. А. Цинзерлинг // Архив патологии. — 2001. — № 1. — С. 47–51.
4. Волошина Н. П. Клиническая характеристика современных хронических нейроинфекций (факторы риска, этиология, типы и варианты течения). Сообщение I / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, И. Л. Левченко // Український вісник психоневрології. — 2009. — Т. 17, вип. 1 (58). — С. 10–14.
5. Левченко І. Л. Вегетативні порушення у хворих на хронічні нейроінфекції / І. Л. Левченко, В. О. Коршняк, В. В. Гринь // Медицина сьогодні і завтра. — 2009. — № 2. — С. 116–121.
6. Левченко І. Л. Функціональний стан ЦНС у пацієнтів з хронічними нейроінфекціями / І. Л. Левченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2008. — Т. 8, вип. 4 (24), ч. 1. — С. 118–121.
7. Левченко І. Л. Імунологічні особливості у хворих на хронічні нейроінфекції / І. Л. Левченко // Український вісник психоневрології. — 2008. — Т. 16, вип. 1 (54). — С. 45–47.
8. Левченко І. Л. Психологічні особливості та якість життя хворих на хронічні нейроінфекції / І. Л. Левченко // Экспериментальная и клиническая медицина. — 2009. — № 4. — С. 109–114.
9. Левченко І. Л. Стан надсегментарної вегетативної регуляції у хворих на хронічні нейроінфекції за даними кардіоінтервалографії / І. Л. Левченко // Український вісник психоневрології. — 2008. — Т. 16, вип. 2 (55). — С. 15–17.
10. Волошина Н. П. Структурні особливості ЦНС у хворих на хронічні нейроінфекції / Н. П. Волошина, І. Л. Левченко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупіка. — К., 2009. — Вип. 18, кн. 2. — С. 375–381.
11. Инфекции нервной системы с прогрессирующим течением / [В. И. Покровский, Ю. В. Лобзин, В. М. Волжанин и др.]. — СПб. : Фолиант, 2007. — 263 с.
12. Infections of the central nervous system / [ed. by W. M. Scheld, R. J. Whitley, Ch. M. Marra]. — [3rd ed.]. — N.-Y. : Lippincott Williams and Wilkins, 2004. — 946 p.
13. Human herpesviruses / [ed. by A. Arvin, G. Campadelli-Fiume, E. Mocarski et al.]. — N.-Y. : Cambridge University press, 2007. — 1388 p.
14. Цинзерлинг В. А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики : руководство [для врачей многопрофильных стационаров] / В. А. Цинзерлинг, М. Л. Чухловина. — СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2005. — 448 с.
15. Гавришева Н. А. Инфекционный процесс: клинические и патофизиологические аспекты : учебное пособие / Н. А. Гавришева, Т. В. Антонова. — СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2006. — 282 с.
16. Psychoneuroimmunology / [ed. by R. Ader]. — [4th ed.]. — Amsterdam : Elsevier Academic Press, 2007. — 1269 p.
17. Clinical neuroimmunology / [ed. by J. Antel, G. Birnbaum, H.-P. Hartung, A. Vincent]. — [2nd ed.]. — Oxford : Oxford University Press, 2005. — 452 p.
18. Рабсон А. Основы медицинской иммунологии : пер. с англ. / Рабсон А., Ройт А., Делвз П. — М. : Мир, 2006. — 320 с.

И.Л. Левченко

СОСТОЯНИЕ АДАПТАЦИОННО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ

На основании результатов клинических, МР-томографических, нейрофизиологических, нейропсихологических и иммунологических исследований 83 больных с хроническими нейроинфекциями раскрыты некоторые адаптационно-компенсаторные механизмы при внедрении и длительной персистенции инфекционных агентов в организме человека, выявлены факторы, вызывающие формирование обострений нейроинфекций. Показано, что существенными в патогенезе хронических нейроинфекций являются изменения иммунологической реактивности, дисбаланс вегетативных реакций с уменьшением эрготропной активации, низкая толерантность к стрессу, цитопатическое действие инфекционных агентов, приводящее к развитию атрофических процессов в ЦНС. Хронические нейроинфекции представляют собой болезнь адаптации, в основе которой лежит неспособность иммунных и церебральных гомеостатических механизмов контролировать реактивацию и распространение возбудителя в организме, невозможность предотвратить его патогенное действие.

Ключевые слова: хронические нейроинфекции, адаптационно-компенсаторные механизмы, патогенез, факторы риска обострений.

I.L. Levchenko

ADAPTATIVE-COMPENSATORY MECHANISMS CONDITION IN CHRONIC NEUROINFECTIONS

On the basis of clinical, MRI, neurophysiologic, neuropsychological and immunological peculiarities of 83 patients with chronic neuroinfections there were discovered some adaptative-compensatory mechanisms during invasion and long persistence of infective agents in human organism; the factors of neuroinfections aggravation were revealed. It was shown, that changes in immunological reactivity, disbalance of autonomic reactions with the diminishing of ergotropic activation, low stress tolerance, cytopathic action of infective agents cause atrophic process in the CNS are essential for the chronic neuroinfections pathogenesis. Chronic neuroinfections are the diseases of adaptation ground on immune and cerebral homeostatic mechanisms incapability to control of infective agent reactivation and spread in the human organism, impossibility to prevent their pathogenic effects.

Key words: chronic neuroinfections, adaptative-compensatory mechanisms, pathogenesis, aggravation risk factors.

Поступила 12.01.10

УДК 616.831-005.1-005.4-036

*С.С. Дубовская***ИНСУЛЬТ — С ЧЕГО И КАК НАЧИНАТЬ БОРЬБУ?***Харьковский национальный медицинский университет*

Представлены основные факторы риска развития инсультов. Рассматриваются заболевания, клиническое течение которых приводит к возникновению инсультов. Обобщен анализ основных мер профилактики, лечения этих угрожающих жизни пациента заболеваний. Описанные направления профилактики нацеливают врача на проведение целесообразных мероприятий в каждом конкретном случае с самых первых симптомов развития заболевания и проведение соответствующего комплекса мероприятий в группах риска развития данной патологии.

Ключевые слова: инсульт, артериальная гипертензия, атеросклероз.

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности в мире и в Украине [1, 2]. Так, они заняли первое место и составили в 2007 г. 63 % в общей структуре смертности населения Украины [2, 3]. По своим последствиям среди сосудистых заболеваний головного мозга особое место занимает инсульт. Отмечено, что каждые 5 минут в Украине возникает случай инсульта, а каждые 15 минут наступает смертельный исход [1]. Из доклада И.М. Горбась на Международном кардиосаммите 2008 видно, что в структуре смертности ишемическая болезнь сердца составляет 65 %, сосудистые поражения головного мозга — 21 % и другие сердечно-сосудистые заболевания — 14 % [3]. Опираясь на данные, важно еще раз отметить роль профилактики и предотвращения возникновения таких угрожающих жизни человека состояний [1]. Следует направить силы на санитарно-просветительскую работу среди населения, с разъяснениями этиологии, факторов риска, мер профилактики предрасполагающих заболеваний [1]. Совет по инсультам Американской ассоциации сердца сформировал факторы риска инсульта. В целом разделил их на поддающиеся исправлению факторы риска с доказанной и недоказанной ролью, а также факторы риска, не поддающиеся исправлению. В группе факторов риска, не поддающихся исправлению, выделены: возраст, пол, семейный анамнез, этническая принадлежность. К факторам риска, которые поддаются исправлению, с

доказанной ролью отнесены: артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, бессимптомный стеноз сонных артерий, серповидно-клеточная анемия, гиперлипидемия, фибрилляция предсердий. Среди факторов риска, роль которых не доказана, или, возможно, они поддаются исправлению, были выделены: ожирение, отсутствие физической активности, нерациональная диета, злоупотребление алкоголем, гиперкоагуляция, гормональная заместительная терапия, прием пероральных контрацептивов, воспалительные процессы [4]. Главными «виновниками» возникновения острого нарушения мозгового кровообращения являются сердечно-сосудистые заболевания, преимущественно артериальная гипертензия и атеросклероз [5–8]. Самой частой сердечно-сосудистой патологией и широко распространенным хроническим заболеванием является артериальная гипертензия. В развитых странах, по [9, 10], она встречается у 20–30 % взрослого населения. Среди основных причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний выделяют инсульт, от составляет 27,0 %, его развитие преимущественно обусловлено атеросклеротическим поражением артерий головного мозга [11]. Атеросклероз и его осложнение атеротромбоз являются генерализованным процессом, который проявляется клинически ишемическим инсультом, транзиторной ишемической атакой, дисциркуляторной энцефалопатией, сосудистой деменцией. Атеротромботический ишемический инсульт занимает 30 % всех ишемических

© С.С. Дубовская, 2010

инсультов [12]. В докладе проф. Н.В. Коваленко на VIII Национальном конгрессе кардиологов Украины было отмечено, что в целях профилактики сердечно-сосудистой патологии необходимо устранение факторов риска атеросклероза, что, в свою очередь, снизит количество осложнений инфаркта миокарда и инсульта. Подчеркнута стратегия модификации образа жизни с устранением факторов риска, если их два и более, которые могут потенцировать друг друга [13]. Особо важное значение среди факторов риска развития острого нарушения мозгового кровообращения занимает артериальная гипертензия. Контроль за цифрами артериального давления каждого человека является самым важным методом профилактики. Контроль за степенью его изменения в случае имеющегося колебания с разработкой профилактических мероприятий является необходимым для определения групп с неблагоприятной ситуацией. Кроме того, особое место занимает наблюдение и постоянный контроль групп неблагоприятного состояния по артериальному давлению в целях проведения адекватных лечебных мероприятий [1, 9]. В целях снижения риска развития осложнения артериальной гипертензии необходим строгий контроль артериального давления. Между колебаниями артериального давления и угрозой возникновения осложнения существует определенная связь. Отмечено, что физиологическое повышение артериального давления утром сопровождается увеличением риска возникновения инсульта [14]. При анализе большого количества фундаментальных исследований было убедительно показано, что жесткий постоянный контроль артериального давления — выполнимая задача. Многочисленными исследованиями установлено, что развитие осложнений, в том числе инсультов, наблюдается с наименьшей частотой при контроле артериального давления с достижением значения диастолического артериального давления до 82,6 мм рт. ст., систолического артериального давления до 138,5 мм рт. ст. [8, 15]. При длительном течении артериальной гипертензии возникают функциональные и структурные изменения артерий головного мозга, которые впоследствии приводят к возникновению у пациентов неврологических и психических расстройств. Среди них наиболее тяжелыми являются инсульт и сосудистая деменция [16]. Артериальная гипертензия может быть первичной (эссенци-

альная, гипертоническая болезнь) и вторичной (симптоматической) [17, 18]. Уровень артериального давления имеет основное значение в диагностике артериальной гипертензии, это знают все врачи и доносят до каждого пациента. Уровни артериального давления классифицируются в соответствии с рекомендациями ВОЗ, Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (2007) [17]. Систолическое артериальное давление < 120 мм рт. ст. является оптимальным, < 130 мм рт. ст. — нормальным, а 130–139 мм рт. ст. — высоким нормальным. Диастолическое артериальное давление < 80 мм рт. ст. является оптимальным, < 85 мм рт. ст. — нормальным, а 85–89 мм рт. ст. — высоким нормальным [17]. Артериальная гипертензия диагностируется, если повышение артериального давления является стабильным. Изменения артериального давления анализируют при проведении повторных измерений, не менее чем 2–3 раза в разные дни на протяжении нескольких недель [17]. Авторами отмечается, что сам диагноз артериальная гипертензия необходимо формировать с указанием стадии самого заболевания, степени заболевания, характера возникшего повреждения органов-мишеней и риска осложнений [17, 18]. Степень артериальной гипертензии зависит от уровня повышения систолического и диастолического артериального давления. При первой степени артериальной гипертензии артериальное давление находится в пределах 140–159/90–99 мм рт. ст., при второй — 160–179/100–179 мм рт. ст., при третьей — > 180/110 мм рт. ст. Изолированная систолическая артериальная гипертензия диагностируется при артериальном давлении >140/<90 мм рт. ст. [2, 17]. Эпидемиологическими исследованиями определили, что риск летального исхода от инсульта увеличивается при повышении как систолического, так и диастолического артериального давления. При тяжелой форме артериальной гипертензии риск летального исхода увеличивается в 10,7 раза, при систолическом артериальном давлении >210 мм рт. ст. — в 24 раза. В ходе крупных исследований обращается внимание на пульсовое давление. Было отмечено, что и пульсовое давление является существенным фактором летального исхода на фоне инсульта у пациентов с артериальной гипертензией [8]. При проведении крупного исследования было отмечено, что осведомленность пациентов о

наличии у них артериальной гипертензии возросла с 34 % в 1980 г. до 81 % в 2005 г., охват пациентов медикаментозным лечением увеличился с 14 до 48 % в данный период, а, соответственно, эффективность проводимой терапии — с 4 до 19 % [3]. Существенный рост распространенности артериальной гипертензии отмечается в молодом возрасте — между группами 25–34 и 35–44 лет [19]. Должным образом даже в странах Западной Европы и США не достигнут в полной мере контроль среди населения за уровнем артериального давления. В зарубежных странах контролируется уровень артериального давления на необходимом уровне менее чем у 30 % пациентов, страдающих артериальной гипертензией, в России — у 17,5 % женщин и 5,7 % мужчин, страдающих артериальной гипертензией [20]. Выделены основные патогенетические механизмы развития артериальной гипертензии, к ним относят: наследственность, нейрогенные механизмы, нарушение функции почек, воздействие гормональных и вазоактивных соединений [17]. При диагностировании артериальной гипертензии в каждом конкретном случае необходимо обследовать пациента для выявления субклинических поражений органов-мишеней. Эти поражения впоследствии могут приводить к возникновению осложнений и смерти пациента. Осложнения авторами разделяются на гипертензионные (гипертензивная энцефалопатия, геморрагический инсульт, лакунарный инфаркт головного мозга) и связанные с атеросклеротическим поражением сосудов (атеротромботический инсульт, транзиторная ишемическая атака) [17, 18]. В исследованиях определено, что между уровнем артериального давления, в особенности систолического, и риском развития осложнений существует линейная зависимость: чем выше артериальное давление, тем выше вероятность возникновения осложнений, таких как инсульт, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность [20]. Данные результаты положены в основу рекомендаций 2-й редакции по лечению артериальной гипертензии (ВНОК, 2004) [20]. Следует отметить, что, по литературным данным, распространенность артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом 2-го типа составляет 50–85 %. Впоследствии риск развития осложнений цереброваскулярной природы увеличивается у пациентов данной

категории в 4 раза. Но и сами по себе артериальная гипертензия и сахарный диабет являются мощными факторами риска возникновения сосудистых осложнений [21]. Так, сахарный диабет является грозной независимой причиной острого нарушения мозгового кровообращения. Заболеваемость инсультом у пациентов с сахарным диабетом в 1,5–4 раза у мужчин и в 2–6 раз у женщин превышает таковую у пациентов без диабета. Отмечено, что соотношение возникновения ишемического инсульта к геморрагическому у пациентов с сахарным диабетом составляет 11:1, у пациентов без диабета — 5:1. Само клиническое течение инсульта и его исход протекают более тяжело у пациентов с сахарным диабетом. Особо отмечается, что у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией преимущественно развиваются лакунарные инсульты [22]. Авторами доказано, что основным фактором развития атеросклероза является нарушение липидного обмена. Одним из звеньев данного процесса является повышение уровня липопротеидов низкой плотности, что приводит к возникновению эндотелиальной дисфункции [23]. В самом патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний особое значение имеет эндотелиальная дисфункция [24]. Во множестве фундаментальных исследований определили концепцию взаимосвязи эндотелиальной дисфункции с развитием, прогрессированием атеросклероза и артериальной гипертензии [24]. На фоне течения артериальной гипертензии ухудшение эндотелиальной функции артерий приводит к нарушению образования эндотелиальных факторов. Данные изменения впоследствии влияют на гомеостаз и тромболизис [6].

Авторами отмечается, что нарушение функционального состояния эндотелия, по результатам проведенных исследований, рассматривается как одно из ключевых звеньев в патогенезе атеросклероза и его осложнений. Среди дисфункций эндотелия в данном случае имеют важное значение нарушение баланса в системе вазоконстрикторы–вазодилататоры, повышенная адгезивность эндотелия сосудов, повреждение системы синтеза–метаболизма оксида азота [25]. В [26] отмечено, что имеется взаимосвязь между нарушением липидного обмена и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. При оценке состояния липидного спектра определяют уровень общего холестерина: нормальный — < 5,2 ммоль/л, граничное

значение — от 5,2 до 6,1 ммоль/л, высокий — > 6,2 ммоль/л. Уровень триглицеридов считается нормальным при значении < 1,7 ммоль/л, имеет граничное значение — от 1,7 до 2,2 ммоль/л и высоким — при > 2,3 ммоль/л [2, 11, 23]. Национальная программа по борьбе с атеросклерозом в США рекомендует определять уровень общего холестерина у лиц в возрасте 20 лет [11]. Парадокс проблемы заключается в следующем. Раскрытие патогенетического механизма артериальной гипертензии лежит в истории развития учения о ней. Значения артериальной гипертензии для гомеостаза имеет два альтернативных подхода: это болезнь регуляции и форма компенсации. Разные авторы в ходе исследований не дают единого ответа, что первично — гипертонус или гипертензия [26]. Интересным является доказанный факт, что в доклиническом периоде артериальной гипертензии в сосудах головного мозга и сетчатки глаз определяется повышение сосудистого тонуса и снижение притока крови. Исходя из этого, автор предложил вывод о том, что повышение артериального давления является уже вторичным симптомом артериальной гипертензии и возникает на этапе существующего заболевания [26].

Таким образом, первичная профилактика инсульта направлена на снижение риска развития инсульта в группе пациентов без имеющих клинических проявлений цереброваскулярной патологии. Данная задача достигается проведением активной профилактики факторов риска возникновения инсульта, которые были уже перечислены [8].

Важно указать основные направления медикаментозной и немедикаментозной терапии главных причин инсульта. Лечение артериальной гипертензии с бессимптомным течением повышения артериального давления подтверждено большим количеством исследований. На фоне этого проведено множество профилактических программ с последующим подтверждением результатов. Авторами подтверждено, что снижение диастолического артериального давления на 5–6 мм рт. ст. приводит к снижению смертности на фоне сердечно-сосудистых заболеваний на 21 % и частоты возникновения инсультов на 42 % [17]. Основными на начальном этапе являются немедикаментозные методы лечения. Среди них выделяют: избавление от вредных привычек, физическая активность, рациональная диетотерапия, ограничение потребления соли, контроль массы тела, профилактика и свое-

временная диагностика сахарного диабета [15, 17]. В [3] отмечено, что динамика распространенности курения в Украине у мужчин снизилась с 50 % в 1980 г. до 45 % в 2005 г. на фоне увеличения данного показателя у женщин с 7 % в 1980 г. до 16 % в 2005-м. Также в ходе многолетнего исследования автором определена динамика распространенности гиподинамии населения Украины. У мужчин данный показатель увеличился с 19 % в 1980 г. до 37 % в 2005 г., а у женщин — с 42 до 48 % [3]. Учитывая результаты такого фундаментального исследования в Украине и перечисленные основные направления немедикаментозного лечения артериальной гипертензии, необходимо еще раз подчеркнуть основные направления профилактической работы как врачей общей практики, так и общества в целом, в комплексе санитарно-просветительной работы. Известно, что активность лекарственной терапии определяется не только уровнем артериального давления, но и сопутствующими факторами риска, поражением органов-мишеней, наличием других сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, патологии почек [15]. На основании большого количества проводимых международных и отечественных исследований авторами определены основные направления медикаментозной терапии артериальной гипертензии. На основании рекомендаций Европейского общества гипертензии, Европейского общества кардиологов (2007) было определено применение 5 классов антигипертензивных препаратов для лечения артериальной гипертензии: тиазидные диуретики (гидрохлортиазид), антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем, нифедипин, азомекс), ингибиторы АПФ (эналаприл, каптоприл, квадроприл, спираприл, энап, берлиприл) [6, 7, 27], антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан, вальсартан), блокаторы β -адренорецепторов. Существует три поколения блокаторов β -адренорецепторов: неселективные (пропранолол); селективные (атенолол, бисопролол); с вазодилатирующим действием (лабеталол, карведилол) [17, 22, 27, 28]. Блокаторы β -адренорецепторов авторы не рекомендуют применять в лечении больных с метаболическим синдромом [17]. Практически во всех крупных исследованиях отмечалось, что основные классы лекарственных препаратов по их гипотензивной активности в лечении артериальной гипертензии имеют сходный эффект. Исходя из этого,

целесообразно при подборе препаратов каждому конкретному пациенту обратить внимание на социальные факторы, экономическое состояние, факторы риска развития осложнений, поражение органов-мишеней, клинические проявления других заболеваний как сердечно-сосудистой системы, так и сопутствующие, взаимодействие препаратов [15]. При проведении большого количества исследований отмечено, что монотерапия артериальной гипертензии эффективно лишь у 30–50 %. Крупными клиническими исследованиями достигнуто снижение артериального давления при использовании в лечении комбинации 2 препаратов и более. В исследовании SHEP достигнуто снижение артериального давления комбинированной терапией у 45 % пациентов, в исследовании MAPHY — у 48,5 % пациентов, в исследовании ALLHAT — у 62 % пациентов, в исследовании STOP-Hypertension — у 66 % пациентов, в исследовании INVEST — у 80 % пациентов и в исследовании LIFE — у 92 % наблюдаемых пациентов [20]. По рекомендациям ВНОК, комбинированную терапию следует использовать в лечении артериальной гипертензии с начала лечения при наличии у данного пациента сахарного диабета, протеинурии, хронической почечной недостаточности, поражения органов-мишеней [20]. При проведении комбинированной терапии используются более низкие дозы необходимых препаратов, действие групп препаратов происходит на различные звенья патогенеза артериальной гипертензии. Кроме того, имеющиеся сегодня на фармацевтическом рынке комбинации препаратов позволяют проводить терапию с помощью одной таблетки [29]. На основе полученных результатов и мировых данных авторами были выделены основные преимущества комбинированной терапии: значительное усиление антигипертензивного эффекта, уменьшение частоты побочных эффектов, увеличение пациентов с достижением необходимого результата лечения, эффективная защита органов-мишеней при артериальной гипертензии [20]. В докладе Международного кардиосаммита 2008 было отмечено, что приоритетами в ведении пациентов с артериальной гипертензией являются определение категорий пациен-

тов высокого риска и необходимости сроков медикаментозной терапии, мониторинг и модификация факторов риска, коррекция и профилактика поражения органов-мишеней [30]. Среди немедикаментозных методов коррекции липидного спектра крови для профилактики атеросклероза авторы выделяют диету, физическую активность, нормализацию массы тела, отказ от вредных привычек [11]. Авторами отмечено, что важным звеном в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний на фоне атеросклероза является применение липидкорректирующей терапии с использованием статинов [11, 12]. Большое количество глобальных исследований, таких как 4S, HPS, CARE, LIPID, AFCAPS, ASCOT-LLA, WOSCOPS и многие другие, доказали, что применение статинов является эффективным в лечении и профилактике атеросклероза [23]. Как метод медикаментозного лечения, авторы выделяют препараты, которые оказывают антиатеросклеротическое действие и условно их разделяют на триглицеридснижающие, холестеринснижающие, комбинированные препараты, гормонзаместительную терапию у женщин в менопаузу: препараты группы статинов (симвастатин, ловастатин, правастатин, аторвастатин), никотиновая кислота и ее производные, анионообменные смолы, фибраты, низкомолекулярные гепарины, эстрогены, антиоксиданты, секвестраты желчных кислот, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты [11]. Статины оказывают различные влияния, в особенности на эндотелий сосудов, а также антиишемический, антитромботический, антипролиферативный и противовоспалительный эффекты [23]. На основании крупных исследований разработаны направления профилактики возникновения острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с сахарным диабетом. В комплекс данных мероприятий включены: сахароснижающие препараты, антигипертензивные препараты, гиполипидемические средства и препараты, которые воздействуют на реологические свойства крови [22].

Таким образом, проблема профилактики и подбора комплекса лечебных мероприятий атеросклероза и артериальной гипертензии как основных факторов риска возникновения инсультов является актуальной.

Список литературы

1. Що ми знаємо про інсульт? / Т. Г. Височанська, Т. В. Костенко, Ю. Л. Чарка [та ін.] // Практична ангіологія. — 2008. — № 1/1. — С. 4–5.

2. Горбась І. М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемії серед населення України / І. М. Горбась // Здоров'я України. — 2008. — № 6 (187). — С. 30–31.
3. Горбась І. М. 25-літня динаміка профіля ризику серцево-судинних захворювань у дорослого населення України / І. М. Горбась // Міжнарод. кардіосамміт 08, 25–27 червня 2008 г., Київ : матеріали. — К., 2008.
4. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association // Stroke. — 2001. — V. 32. — P. 280–299.
5. Манвелов Л. Інсульти — проблема соціальна і медична / Л. Манвелов, А. Кадыков // Наука і життя. — 2002. — № 5. — С. 16–21.
6. Дзюба А. Н. Вегетативна регуляція і дисциркуляторна енцефалопатія гіпертонічного генезу / А. Н. Дзюба, Ю. Н. Сорокін // Український медичний часопис. — 2008. — № 2 (64). — С. 55–59.
7. Либов І. А. Нарухнення ліпідного обміну і атеросклероз: актуальність проблеми і діагностика / І. А. Либов, Д. А. Іткін, С. В. Черкесова // Лікувальний лікар. — 2001. — № 3. — С. 72–75.
8. Яринкіна Е. А. Цереброваскулярна патологія і профілактика інсульту у хворих з артеріальною гіпертензією / Е. А. Яринкіна // Здоров'я України. — 2007. — № 2 (159). — С. 18–19.
9. Фонакін А. В. Артеріальна гіпертензія і церебропротекція: тільки ли зниження артеріального тиску здатно зменшити ризик мозгових катастроф? / А. В. Фонакін // Практична ангіологія. — 2008. — № 1/1. — С. 73–76.
10. Артеріальна гіпертензія: в пошуках істини // Здоров'я України. — 2008. — № 12 (193). — С. 10–11.
11. Васильєва А. Д. Омега-3-поліненасичені жирні кислоти в профілактиці і лікуванні атеросклерозу / А. Д. Васильєва // Здоров'я України. — 2007. — № 19 (176). — С. 48–49.
12. Мищенко Т. С. Атеротромбоз і цереброваскулярні захворювання / Т. С. Мищенко, Е. В. Песоцька // Практична ангіологія. — 2008. — № 1/1. — С. 10–14.
13. VIII Національний конгрес кардіологів України: акцент на профілактику серцево-судинних захворювань // Здоров'я України. — 2007. — № 19 (176). — С. 10–11.
14. Зниження кардіоваскулярного ризику: значення результатів ONTARGET // Здоров'я України. — 2008. — № 12 (193). — С. 12–13.
15. Чазова І. Е. Лікування артеріальної гіпертензії як профілактика інсульту / І. Е. Чазова // Нейрон-Ревю. — 2002. — № 3 (5). — С. 24–26.
16. Стан кровопостачання головного мозку у хворих з гіпертонічною хворобою під впливом аспірину / Н. М. Макамела, О. В. Гулєвич, Е. П. Свищенко, Л. В. Безродна // Практична ангіологія. — 2008. — № 1/1. — С. 19–22.
17. Свищенко Е. П. Есенціальна гіпертензія / Е. П. Свищенко, Л. В. Безродна, О. П. Бортькевич // Український медичний часопис. — 2008. — № 2 (64). — С. 5–34.
18. Актуальні питання діагностики і лікування артеріальної гіпертензії. Восьма зимова школа лікарів-інтерністів // Український медичний часопис. — 2008. — № 2 (64). — С. 43–50.
19. Многочинна профілактика серцево-судинних ускладнень // Здоров'я України. — 2007. — № 22 (179). — С. 12–13.
20. Комбінована терапія артеріальної гіпертензії: що нового? / О. Д. Остроумова, С. В. Пауков, С. А. Жижина [і др.] // Новини медицини і фармації. — 2007. — № 17 (224). — С. 21–23.
21. Долженко М. Н. Як уникнути інсульту хворому з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом? / М. Н. Долженко // Практична ангіологія. — 2008. — № 1/1. — С. 6–9.
22. Маньковський Б. В. Профілактика інсульту у хворих цукровим діабетом / Б. В. Маньковський // Практична ангіологія. — 2008. — № 1/1. — С. 16–17.
23. Желько Райнер. Профілактика серцево-судинних захворювань: роль ліпідснижуючої терапії / Желько Райнер // Здоров'я України. — 2007. — № 19 (176). — С. 9.
24. Кузьміна Н. В. Вплив антигіпертензивних препаратів на ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / Н. В. Кузьміна, В. К. Серкова // Український медичний часопис. — 2008. — № 2 (64). — С. 66–74.
25. Бондарь Т. Н. Роль порушень метаболізму оксиду азоту в розвитку атеросклерозу / Т. Н. Бондарь, Л. Н. Яковлева // Український терапевтичний журнал. — 2002. — № 3. — С. 16–18.
26. Гундаров І. А. Артеріальна гіпертензія — фактор ризику або індикатор ризику? / І. А. Гундаров, В. А. Полєсський, В. В. Власов // Новини медицини і фармації. — 2007. — № 13 (219). — С. 14–15.
27. Кармалита Е. Е. Вживання лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії / Е. Е. Кармалита, К. Л. Юрьєв // Український медичний часопис. — 2007. — № 5 (61). — С. 63–72.
28. Прозапальні фактори у хворих на артеріальну гіпертензію як об'єкт медикаментозного втручання / С. К. Кулішов, Є. О. Воробйов, Л. В. Соломатина, Н. М. Запорожська // Український медичний часопис. — 2008. — № 2 (64). — С. 51–53.

29. Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов, плохо отвечающих на лечение // Medicine review. Кардиология. — 2008. — № 1 (01). — С. 55–58.

30. Жаринов О. Артериальная гипертензия и риск развития сосудистых осложнений: возможности предупреждения / О. Жаринов // Междунар. кардиосаммит 08, 25–27 июня 2008 г., Киев : материалы. — К., 2008.

С.С. Дубівська

ІНСУЛЬТ — З ЧОГО ТА ЯК ПОЧИНАТИ БОРОТЬБУ?

Наведено головні фактори ризику виникнення інсультів. Розглядаються захворювання, клінічний перебіг яких призводить до виникнення інсультів. Узагальнено аналіз головних напрямків профілактики, лікування цих загрожуючих життю пацієнта захворювань. Описані напрямки профілактики спрямовують лікаря на проведення необхідних заходів у кожному окремому випадку з найперших симптомів виникнення захворювання і проведення комплексу заходів у групах ризику виникнення даної патології.

Ключові слова: інсульт, артеріальна гіпертензія, атеросклероз.

S.S. Dubovskaya

INSULT — WHERE AND HOW TO START THE STRUGGLE?

Major hazards of insult development are presented. The author considers diseases which clinical course results in insult development. The analysis of major preventive measures as well as treatment of these patient's life menacing illnesses generalized. Directions of preventive measures which are described aim doctors at carrying out reasonable activities in each particular case from the very first symptoms of the illness development and the implementation of a complex of measures in high-risk groups of the given pathology development.

Key words: insult, hypertension, atherosclerosis.

Поступила 12.01.10

УДК 618.176-053.7-037-053.6

І.А. Григорова, І.О. Тучкіна, М.Ю. Тучкіна

НЕВРОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ Й ЕНДОКРИННИЙ СТАТУС ОРГАНІЗМУ В ПРОЦЕСІ СТАНОВЛЕННЯ ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

Харківський національний медичний університет

Обстежено 144 дівчини 13–18 років, у 122 (84,7 %) з яких діагностовано вегетативну дисфункцію (ВД) на тлі ендокринозумовленої патології жіночої статевий системи в пубертаті. Виявлені симпатикотонічний, ваготонічний, змішаний типи ВД, характер яких залежав від особливостей гормонального статусу і патологічних змін менструальної функції та статевий розвитку. Найбільш виражені клінічні прояви ВД встановлені у підлітків з пубертатними кровотечами та ваготонічною формою дисменореї з больовим синдромом, супроводжувались гормональним дисбалансом і порушеннями гемодинаміки в судинах головного мозку у більшості обстежених. Гормональний дисбаланс характеризувався змінами індексу лютропін/фолітропін, гіпо- та гіперестрогенією, гіперпролактинемією, гіпопрогестеронемією в залежності від проявів ВД, порушенням вмісту лептину, пов'язаному з індексом маси тіла.

Ключові слова: вегетативна дисфункція, дівчини-підлітки, гінекологічні порушення.

Вегетативна дисфункція (ВД) — синдром, що включає різноманітні за походженням і проявами порушення соматичних (вегетативних) функцій, зумовлені розладом їх нейрогенної регуляції. Термін «дисфункція» (дистонія) відображає традиційні уявлення про дисбаланс тонічної активності (тону) симпатичної і парасимпатичної систем як джерело вегетативних розладів [1]. Причиною ВД можуть бути спадково-конституціональні фактори, органічні ураження нервової системи, психічні розлади. Конституціональна ВД зазвичай проявляється в дитячому віці і характеризується лабільністю серцевого ритму, артеріального тиску, абдоміналіями, дискінезією шлунково-кишкового тракту, вазомоторною лабільністю, схильністю до субфебрилітету, гіпергідрозу, метеотропності. З віком ці зміни можуть компенсуватись, але за умов вікових гормональних перебудов (наприклад, у періоді статевого дозрівання) або під впливом несприятливих факторів зовнішнього середовища може наставати декомпенсація [2].

Однією з основних причин вегетативних порушень служать вікові ендокринні перебудови, зокрема пубертат. Пубертатний період є вкрай важливою рубіжною фазою розвитку людини, коли організм піддається ряду змін, що сприяють настанню його статевої та фізичної зрілості. Пубертат вважають

транзиторним періодом між дитинством і статевою зрілістю. Він контролюється комплексом нейроендокринних факторів, що забезпечують ряд фізичних і психічних змін, які призводять до фізичної, психічної та репродуктивної зрілості організму. Від того, наскільки повноцінно у підлітка протікає і благополучно завершується пубертат, багато в чому залежить остаточне становлення репродуктивних функцій, фертильність і дітородний прогноз, фінальний ріст і метаболічний статус у дорослого покоління [3, 4].

Терміни настання пубертату, як і форми його перебігу, залежать від статі дитини, численних генетичних і зовнішніх чинників, надзвичайно мінливих та індивідуальних [5, 6]. Вважається доведеним, що пубертатний період відноситься до тих життєвих процесів, які не пов'язані з хронологічним (календарним) віком індивідуума і доцільність виділення цієї вікової групи обумовлена соціальними та біологічними детермінантами підліткового віку. Внаслідок особливостей функціонування багатьох органів і систем в пубертатному періоді у людини можливий розвиток станів, що стоять на межі між нормальними фізіологічними варіаціями і патологічними.

Посилений ріст, підвищена рухова і нервово-психічна активність призводять до значного напруження у роботі нервової

©І.А. Григорова, І.О. Тучкіна, М.Ю. Тучкіна, 2010

системи, особливо вегетативної (ВНС), ендокринних залоз та обміну речовин. У результаті цього фізіологічного для даного віку навантаження та деяких несприятливих зовнішніх впливів у пубертатному віці досить часто спостерігається ВД, лабільність психіки та поведінки. Дані стани характеризуються вираженою нестійкістю і суперечливістю окремих сторін нервово-психічного складу, емоційною лабільністю — «пубертатною лабільністю настрою», а також прагненням до самостійності, незалежності з сумнівами і навіть запереченням колишніх авторитетів і особливо негативистичних ставлень до авторитету осіб з найближчого оточення (сім'я, вчителі і т. д.) — період заперечення, протесту проти батьків, прагнення до самостійності. Напружений характер навчання, значний обсяг навчального навантаження, дефіцит часу для засвоєння інформації є вираженими психотравмуючими факторами для підлітка, що у поєднанні зі зменшенням тривалості сну і прогулянок, зниженням фізичної активності має стресорний вплив на організм, що розвивається. Тривале перебування підлітків у таких умовах сприяє «закріпленню» негативних зрушень у фізіологічних реакціях організму, що формує невротичні розлади з подальшою їх соматизацією і переважанням у клінічній картині вісцеральних синдромів у вигляді порушень діяльності серця, шлунка, кишечника та інших органів [7].

До моменту закінчення школи до 75 % дівчин мають хронічні соматичні захворювання, у 23,6 % старшокласниць виявлено поєднання екстрагенітальної патології і гінекологічних захворювань, у структурі яких переважають порушення менструальної функції (20–54 %) з втратою працездатності за типом різко хворобливих менструацій, що супроводжуються вираженими вегетативними реакціями, і пубертатних маткових кровотеч. Серед дівчат з дисменореєю 70,5 % хворих становлять пацієнтки 15–17 років. Не менш рідкісною патологією є гіпоменструальний синдром (16–20 %), нерідко у поєднанні з гіперандрогенними проявами та метаболічними порушеннями [8, 9]. Всі ці патологічні зміни пубертатогенезу зумовлені ендокринними зсувами в системі гіпоталамус–гіпофіз–статеві залози, і дуже важливим є подальше вивчення їх клініко-патогенетичних характеристик, особливо на тлі порушень функції ВНС.

Мета дослідження — визначити характер нейроендокринних взаємозв'язків в

організмі дівчат-підлітків з вегетативною дисфункцією при наявності гінекологічних порушень у пубертаті.

Матеріал і методи. Роботу проведено на клінічній базі кафедри неврології Харківського національного медичного університету — в обласній клінічній лікарні. Під спостереженням знаходились 144 дівчини 13–18 років з патологічним пубертатогенезом. У 46 хворих діагностовано пубертатну маткову кровотечу, у 50 — дисменорею, у 48 — гіпоменструальний синдром. Стан ВНС оцінювали на підставі дослідження неврологічного статусу, характеру вегетативних реакцій організму з визначенням типу ВД, електрофізіологічних, доплерометричних показників. Проводили рентгенографію турецького сідла для виключення патології гіпофіза, виявлення ендокраніозу; рентгенографію кисті для оцінки кісткового віку пацієнток і зіставлення його з паспортним, комп'ютерну (КТ) і магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку — за показаннями. Психологічний стан пацієнток оцінювали з використанням опитувальника тривоги Спілбергера для визначення рівнів реактивної і особистісної тривожності, характер вегетативних порушень уточнювали на підставі вивчення анкети для виявлення ВД і результатів спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму. Всі хворі були консультовані гінекологом дитячого і підліткового віку. Проводили ультразвукове дослідження органів малого тазу у динаміці спостереження. Ендокринний стан організму вивчали на підставі визначення гормонального профілю шляхом аналізу показників гіпофізарних гормонів: лютропіну, фолітропіну, пролактину, тіреотропіну; статевих гормонів: естрадіолу (E_2), естріолу (E_3), тестостерону — загального та вільного, прогестерону, кортизолу. Вивчали також рівень лептину та гормони щитовидної залози (T_3 , T_4). Контролем була група з 30 дівчин-однолітків з нормальним перебігом пубертату, соматично здорових.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що розвиток і становлення жіночої статеві системи в підлітковому віці — пубертатогенез — у обстежених пацієнток був значно порушеним. У 122 (84,7 %) підлітків діагностована ВД, верифікація діагнозу якої базувалася на оцінці стану вихідного вегетативного тону, що розцінювався як ейтонічний, ваготонічний, симпатикотонічний. При цьому визначали тип дистонії:

кардіальний, гіпотонічний, гіпертонічний, аритмогенний. Характер порушень ВНС залежав від особливостей гормонального статусу і патологічних змін менструальної функції. У 100 % обстежених характер менструальної функції був патологічним і проявлявся гіпоменструальним синдромом, пубертатними матковими кровотечами та дисменореєю. Відхилення у фізичному розвитку встановлені у 50,0 %, у статевому розвитку — у 55,2 % дівчин.

У 50 % обстежених діагностована ВД у поєднанні з астенічним синдромом, у 2,4 % хворих — ВД на тлі перенесеної закритої черепно-мозкової травми, у 30,9 % — ВД з мігренозними пароксизмами, у 16,6 % — на тлі синкопальних пароксизмів. Найтяжчі прояви порушення менструальної функції (пубертатні маткові кровотечі, тяжкі форми дисменореї) діагностували у хворих з синкопальними і мігренозними пароксизмами. Зазначені неврологічні зміни на тлі гормонального дисбалансу супроводжувалися порушеннями гемодинаміки в судинах головного мозку. При цьому за даними електрофізіологічного і доплерографічного досліджень виявили порушення судинного кровотоку різного ступеня тяжкості у більшості обстежених. Виявлено певний паралелізм між наявністю порушень гемодинаміки в судинах головного мозку і доплерометричними параметрами маткової артерії, отриманими при кольоровому доплерівському картуванні внутрішніх геніталій. Найбільш виражені порушення встановлені у пацієнток з гіперестрогенними формами пубертатних маткових кровотеч (при коливаннях рівня E_2 98,0–114,5 пг/мл) і тяжких клінічних проявах ВД із вазовегетативними пароксизмами. Встановлені тісні кореляційні зв'язки між гормональними та доплерографічними показниками: у дівчин із дисгенезією гонад — позитивні зв'язки між лютропіном та індексом резистентності ($r=0,62$; $p<0,05$), фолітропіном та індексом резистентності ($r=0,69$; $p<0,02$); негативні — між E_2 та пульсаційним індексом ($r=-0,70$; $p<0,05$) і E_2 та індексом резистентності ($r=-0,74$; $p<0,05$); у пацієнток з пубертатними матковими кровотечами — негативні зв'язки між E_2 та пульсаційним індексом ($r=-0,68$; $p<0,05$) і E_2 та індексом резистентності ($r=-0,54$; $p<0,05$) та позитивний — між прогестероном та індексом резистентності ($r=0,58$; $p<0,02$). Середня концентрація E_2 у дівчин з пубертатними матковими кровотечами виявилась вірогідно

вищою, ніж у підлітків з затримкою статевого розвитку, дисгенезією гонад та аменореєю. Доведено, що чим вище співвідношення E_2 /прогестерон, тим більше крові проходить через судини матки (В.В. Митьков, 1999). На наш погляд, низький рівень прогестерону, визначений у більшості дівчин з пубертатними матковими кровотечами, не забезпечує в повному обсязі його антагоністичний ефект по відношенню до естрогенів стосовно їх вазодилатуючої дії на судини матки. При цьому підвищується максимальна діастолічна швидкість, тому що судини перебувають у дилатованому стані і відбувається зниження судинного опору і, як наслідок, — зниження пульсаційного індексу та індексу резистентності у хворих із пубертатними матковими кровотечами відносно показників у здорових однолітків, встановлене в нашому дослідженні у більшості випадків.

У більшості пацієнток клінічні прояви ВД виражалися у вигляді серцебиття, «завмирання» серця, відчуттів похолодання, оніміння кінцівок, стоп, підвищеної стомлюваності, порушень сну. Найбільш вираженими ці ознаки були у підлітків з пубертатними матковими кровотечами на тлі постгеморагічної анемії і у дівчин з ваготонічною формою дисменореї. У 25 % хворих з пубертатними матковими кровотечами і 18 % пацієнток з гіпоменструальним синдромом був вестибулярний горизонтальний ністагм, який посилювався при проведенні ортостатичних проб. У цих дівчин констатовані зміни індексу лютропін/фолітропін, зниження рівнів E_2 (46–64 пг/мл) і прогестерону (0,5–1,6 нг/мл). При дослідженні гормонального профілю встановили, що у 32,4 % хворих з пубертатними матковими кровотечами середні показники вмісту E_2 та тестостерону у сироватці крові достовірно перевищували ці показники у дівчат з гіпоменструальним синдромом, а підвищення рівня пролактину (621–892 мМЕ/мл) частіше зустрічалось у хворих з гіпоменструальним синдромом. У цих випадках проводили КТ чи МРТ для виключення об'ємного процесу головного мозку.

Характеристику ендокринного стану організму обстежених пацієнток доповнювали дані визначення гормонів, що характеризують функцію щитовидної залози. Встановлено, що рівні тіреотропіну, T_3 , T_4 у обстежених дівчин, як правило, відповідали таким у контрольній групі, але у 35,3 % випадків знаходились на верхній межі норми,

що може свідчити про напруження адаптаційних механізмів різних ланцюгів ендокринної системи при наявності ВД і розладів статевого дозрівання у кожній третій обстеженої.

Проаналізовано вміст лептину у обстежених хворих, історія відкриття якого бере початок з моменту формування «теорії ліпостата», згідно з якою гіпоталамус постійно отримує сигнали про концентрацію циркулюючого в крові невідомого ліпостатичного фактора, що доставляє інформацію про кількість накопиченого в організмі жиру, регулює апетит, викликаючи зниження або збільшення вживання їжі і, таким чином, підтримуючи постійну кількість жиру в організмі [10]. Лептин секретують диференційовані адипоцити, а головна детермінанта концентрації циркулюючого лептину — жирова маса, він регулює утворення і накопичення жирової тканини в організмі, а також статеві особливості розподілу жирової клітковини. У регуляції секреції лептину беруть участь майже всі гормональні чинники і насамперед статеві гормони. Тестостерон пригнічує секрецію лептину. Естрогени, навпаки, збільшують його кількість. Варіабельність концентрації лептину в сироватці крові багато в чому залежить від змін рівня циркулюючих статевих стероїдів, від вмісту в крові глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (негативна кореляція). Таким чином, виникає питання про роль лептину в пусковому механізмі періоду статевого дозрівання. Не вивчений вміст і роль лептину при патологічних станах ВНС у поєднанні з порушеннями жіночої статеві системи в пубертаті.

При дослідженні концентрації лептину в нашій роботі при ВД і різних гінекологічних розладах встановили, що діапазон значень гормону в обстежених хворих варіює в межах від 2,43 до 44,80 нг/мл, у контролі — від 1,52 до 8,60 нг/мл. Рівень лептину у здорових дівчин поступово збільшувався з віком і в середньому становив $(6,41 \pm 0,40)$ нг/мл. У хворих дівчин залежності між віком та вмістом лептину не встановлено. При співставленні концентрації лептину із клінічними проявами ВД та гі-

некологічної патології виявили статистично значущий зв'язок між рівнем лептину в сироватці крові та характером неврологічних і гінекологічних порушень у пубертаті. Найвищий рівень лептину встановлено при гіпоменструальному синдромі та пубертатних маткових кровотечах, особливо у пацієнток з надлишком маси тіла, найнижчий — при дефіциті маси тіла у поєднанні з гіпоестрогенією та гіпопрогестеронемією. Тісний позитивний кореляційний зв'язок встановлено між індексом маси тіла та концентрацією лептину в сироватці крові ($r=0,81$ при гіпоменструальному синдромі; $r=0,59$ при пубертатних маткових кровотечах; $p<0,05$). Клінічні прояви ВД у таких хворих були найбільш тяжкими, важко піддавались корекції, потребували серйозного етапного лікування, спрямованого на нормалізацію порушень з боку ВНС, жіночої статеві системи, зменшення метаболічних розладів організму.

Висновки

Вегетативна дисфункція у підлітків жіночої статі з гінекологічними розладами в пубертаті виявляється у 84,2 %, її клінічні прояви характеризують форму неврологічних порушень та залежать від тяжкості гінекологічної патології.

У хворих підліткового віку з клінічними проявами вегетативної дисфункції у процесі статевого розвитку жіночої репродуктивної системи виявляються значні зсуви нейрогуморальної регуляції періоду статевого дозрівання, що проявляється гормональним дисбалансом, особливо гонадотропних і статевих гормонів, а також лептину, який може бути маркером початку серйозних метаболічних порушень ендокринного статусу організму, що розвивається.

Дівчини-підлітки з вегетативною дисфункцією і порушеннями менструальної функції та статевого розвитку повинні бути виділені до групи вкрай високого ризику з формування серйозних розладів репродуктивної функції в майбутньому, знаходитись під диспансерним наглядом невропатолога і гінеколога для своєчасної корекції неврологічного та гінекологічного стану організму.

Список литературы

1. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / [под ред. А. М. Вейна]. — М. : Мед. информ. агентство, 2003. — 749 с.
2. Скворцов И. А. Развитие нервной системы у детей (нейроонтогенез и его нарушения) / И. А. Скворцов. — М. : Наука, 2000. — 200 с.

3. Баранов А. А. Здоровье детей России: научные и организационные приоритеты / А. А. Баранов // Педиатрия. — 1999. — № 3. — С. 4–6.
4. Шилин Д. Е. Синдром изолированного пубархе у девочек / Д. Е. Шилин // Руководство для эндокринологов. — М., 1999. — С. 4–19.
5. Морфофункциональные константы детского организма / [Доскин В. А., Келлер Х., Мураенко Н. М., Тонкова-Ямпольская Р. В.]. — М.: Медицина, 1997. — 287 с.
6. Дедов И. И. Половое развитие детей: норма и патология / Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. — М., 2002. — С. 50–66.
7. Романова Т. А. Особенности пубертатного периода на современном этапе / Т. А. Романова // Рос. мед. журнал. — 2004. — Т. 12, № 13. — С. 12–16.
8. Уварова Е. В. Репродуктивное здоровье девочек подросткового возраста / Е. В. Уварова // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2003. — Т. 48, № 5. — С. 8–9.
9. Гуркин Ю. А. Гинекология подростков: [руководство для врачей] / Ю. А. Гуркин. — СПб.: Фолиант, 2000. — 574 с.
10. Blum W. Leptin: the voice of the adipose tissue / W. Blum // Horm. Res. — 1997. — V. 48, suppl. 4. — P. 52–58.

И.А. Григорова, И.А. Тучкина, М.Ю. Тучкина

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ЭНДОКРИННЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА В ПРОЦЕССЕ СТАНОВЛЕНИЯ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Обследованы 144 девушки 13–18 лет, у 122 (84,7 %) из которых диагностирована вегетативная дисфункция (ВД) на фоне эндокринно обусловленной патологии женской половой системы в пубертате. Выявленные симпатикотонический, ваготонический, смешанный типы ВД, характер которых зависел от особенностей гормонального статуса и патологических изменений менструальной функции и полового развития. Наиболее выраженные клинические проявления ВД установлены у подростков с пубертатными кровотечениями и ваготонической формой дисменореи с болевым синдромом, сопровождались гормональным дисбалансом и нарушениями гемодинамики в сосудах головного мозга у большинства обследованных. Гормональный дисбаланс характеризовался изменениями индекса лютропин/фолитропин, гипо- и гиперэстрогенией, гиперпролактинемией, гипопрогестеронемией — в зависимости от проявлений ВД, нарушением содержания лептина, связанным с индексом массы тела.

Ключевые слова: вегетативная дисфункция, девушки-подростки, гинекологические нарушения.

I.A. Grigorova, I.O. Tuchkina, M.Yu. Tuchkina

NERVOUS SYSTEM DYSFUNCTION AND ENDOCRINE STATUS IN THE PROCESS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM DEVELOPMENT

The examination involved 144 girls aged 13–18 years, with pathology of the female sexual system in puberty and was accompanied by autonomic nervous system dysfunction in 122 cases (84,7 %). The sympathicotonic, vagotonic and mixed types of system dysfunction were found out; their character depended upon peculiarities in the hormonal status and pathological changes in the menstrual function. The most marked character of these signs was in adolescents with pubertal uterine bleeding and in girls having the vagotonic form of dysmenorrhea with the pain syndrome. The above neurological changes with an underlying hormonal imbalance were accompanied by haemodynamic disturbances in the cerebral vessels with different degrees of severity in the majority of the examined cases. Hormonal imbalance characterized by changes in the index of LH/FSH, hypo- and hyperestrogenia, hyperprolactinemia, hipoprogesteronemia — depending on the manifestations of autonomic nervous system dysfunction, a violation of leptin level, associated with body mass index.

Key words: autonomic dysfunction, female adolescents, gynecological disorders.

Поступила 16.03.10

УДК 616.89-008.442

А.М. Кожина, Л.М. Гайчук

СИСТЕМА ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПОДРОСТКОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В ПЕНИТЕНЦИАРНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

Харьковский национальный медицинский университет

Предложены основные методы психотерапевтической работы с несовершеннолетними преступниками, разработанные на основе изучения клинической структуры невротических расстройств у обследованных подростков.

Ключевые слова: *методы психотерапии, невротические расстройства, подростки, пенитенциарная система.*

Невротические расстройства относятся к числу наиболее распространенных форм пограничной психической патологии приобретают особую социальную и медицинскую значимость в подростковом возрасте, так как в этом периоде неврозы часто осложняются затяжным течением и переходом в невротическое формирование личности [1–4].

В последнее время отмечается неуклонная тенденция к росту психических расстройств невротического регистра у подростков, находящихся в местах лишения свободы, что определяет высокую медико-социальную значимость данной проблемы. [5, 6]. Ведомственная закрытость органов пенитенциарной системы привела к ее изоляции от многих социальных и медицинских программ. Порядок формирования деятельности этих учреждений осуществлялся без учета мнения ученых — криминологов, медиков, психологов, социальных работников, что привело к отсутствию научно-обоснованной системы психотерапевтических, психопрофилактических и психогигиенических мероприятий [6–8].

Изложенное определяет актуальность настоящего исследования, целью которого явилась разработка патогенетически обоснованных систем коррекции и психопрофилактики невротических расстройств у подростков, находящихся в условиях пенитенциарной системы.

Контингент и методы. Нами с позиций системного подхода были изучены закономерности формирования и клинической структуры невротических расстройств у

207 осужденных несовершеннолетних обоего пола, а также проанализирована эффективность адаптированных к пенитенциарным условиям методов психотерапевтической и психопрофилактической работы.

Результаты и их обсуждение. Как показали результаты клинико-психопатологического исследования, в клинической структуре невротических расстройств у подростков, находящихся в местах лишения свободы, выявлены тревожно-фобические, обсессивно-компульсивные, диссоциативные (конверсионные) расстройства, невращения, а также различные адаптационные реакции.

Исходя из сущности невроза как болезни личности, психотерапевтические формы воздействия при коррекции невротических расстройств у осужденных подростков приобретают первостепенную значимость, являясь основными методами патогенетической терапии, с помощью этих же методов необходимо проводить и психопедагогическую работу с несовершеннолетними.

Результаты исследования показывают, что для коррекции невротических расстройств у подростков, находящихся в местах лишения свободы, целесообразно применять комплексные психокоррекционные программы, предусматривающие поэтапное введение психотерапевтических методик в зависимости от индивидуальных особенностей подростков и содержательной части психотерапии. При этом задачи содержательной части должны включать принцип взаимного потенцирования независимо от применения и ввода методов психотерапии.

©А.М. Кожина, Л.М. Гайчук, 2010

Содержательная часть психотерапевтического процесса, проводимого в условиях пенитенциарной системы, должна быть строго аргументирована объективными фактами, соответствовать реальному поэтапному воплощению в жизнь, исключать аморфные, иллюзорные трактовки и быть ориентированной на позитивный эффект при активной работе подростка.

На наш взгляд, при проведении психотерапевтической коррекции необходимо учитывать характерные для несовершеннолетних правонарушителей противоречия и конфликты: между стилем воспитания и реальными потребностями подростка; требованиями беспрекословного подчинения со стороны работников пенитенциарной системы и отсутствием с их стороны уважения к подростку; использование любого проступка как предлога для наказания вместо обсуждения; несоответствие уровня притязаний подростка его возможностям. Кроме того, важным фактором является адекватная оценка специфики мотивационной сферы и личностных особенностей несовершеннолетнего правонарушителя, необходимо принимать во внимание причины десоциализации подростка: условия микросреды, которые привели к делинквентному поведению (воспитание в виде эмоционального отвержения, потворствующей или доминирующей гиперпротекции; проблемы отношений в учебном коллективе); целевые установки и мотивы преступного поведения (реакции протеста, эгоцентрические тенденции, безвыходная ситуация, реакции имитации, подражание родителям, реакции группирования со сверстниками); специфика эмоционального реагирования на конфликтную ситуацию (в подавляющем большинстве агрессия).

При этом для успешного проведения психотерапевтической коррекции необходимо соблюдать следующие принципы построения психотерапевтической беседы с осужденными несовершеннолетними: использование простых понятий и терминов, доступных пониманию подростков; искреннее принятие подростка таким, какой он есть; работа в ролевой позиции «взрослый — взрослый»; вступление в контакт с подростками через свойственные им способы общения (речь, мимику, жесты); использование на протяжении всего курса положительного подкрепления и выявление положительных сторон личности несовершеннолетнего.

В состав указанных программ входят следующие психотерапевтические методики. Рациональная психотерапия направлена на вскрытие патогенетической сути конфликта, определяющего запуск невротической реакции, активацию позитивных особенностей личности, коррекцию неадекватных эмоциональных реакций и форм поведения, переработку патологического стереотипа поведения, нормализацию системы эмоционально-волевого реагирования, изменение системы отношений.

По нашим данным, в условиях подростковой пенитенциарной системы целесообразным является следующая этапность проведения рациональной психотерапии: объяснение и разъяснение, включающие истолкование сущности заболевания, причин его возникновения, с учетом возможных психосоматических связей, в результате реализации этого этапа достигается более ясная картина болезни, снимающая дополнительные источники тревоги и открывающая пациенту возможность более активно самому контролировать болезнь; убеждение — коррекция не только когнитивного, но и эмоционального компонента отношения к болезни, способствующая переходу к модификации личностных установок больного; переориентация — достижение более стабильных перемен в установках больного, прежде всего в его отношении к болезни, связанное с изменениями в системе его ценностей и выводящее его за пределы болезни; психагогика — переориентация более широкого плана, создающая позитивные перспективы для пациента вне болезни.

Анализ эффективности рациональной психотерапии в условиях подростковой пенитенциарной системы позволил установить следующую последовательность ее проведения. На первых психотерапевтических занятиях врач минимально активен, не директивен, способствует искреннему раскрытию эмоциональных переживаний подростка, созданию доверительного контакта. Затем, увеличивая свою активность, приступает к выяснению «внутренней картины болезни», к вербализации подростком его представлений о болезни, ожиданий от лечения и перспектив выздоровления. Проводя коррекцию концепции болезни у подростка, врач помогает понять, что причины невроза кроются не в органических изменениях, и уловить связь эмоциональных факторов с симптоматикой. В этот период врач предоставляет больному соответствующую

щую информацию и выступает в роли эксперта. После уяснения подростком взаимосвязи между симптоматикой и провоцирующими патогенными ситуациями содержание психотерапевтических бесед существенно меняется. Их предметом становятся уже не симптомы, а психологические проблемы, переживания и отношения больного. Постепенно в процессе обсуждения и переработки этого материала в сознании подростка выстраивается определенная схема из различных звеньев новой концепции болезни (эмоциональные факторы или патогенные ситуации — личностные позиции или отношения — потребности или мотивы — невротический конфликт — симптоматика). Взаимоотношения с больным углубляются, врач становится помощником в интенсивной работе больного над его внутренним миром. На заключительном этапе врач снова увеличивает свою активность и даже становится директивным в испытании и закреплении подростком новых способов восприятия, эмоционального реагирования и поведения.

Уяснение подростком психологических механизмов болезни не является собственно рациональным, познавательным процессом; в него обязательно должны быть включены эмоционально значимые переживания, которые и делают возможной необходимую перестройку личности на основе положительных внутренних ресурсов. Рациональное, интеллектуальное понимание подростком своих невротических проблем и причин их возникновения обязательно должно быть закреплено процессом эмоционально насыщенного их осознания.

Личностно-ориентированная психотерапия (по Б.Д. Карвасарскому, Г.Л. Инсуриной и В.А. Тышлакову, 1994) направлена на формирование адекватного самосознания, раскрытие и переработку внутреннего психологического конфликта и коррекцию неадекватных личностных отношений. Механизмы лечебного действия данного метода лежат в трех основных плоскостях — когнитивной, эмоциональной и поведенческой.

Познавательная сфера (когнитивный аспект, интеллектуальное осознание). Процесс психотерапии должен помочь пациенту осознать связь между психогенными факторами и возникновением, развитием и сохранением невротических расстройств; связь между негативными эмоциями и появлением, фиксацией и усилением симптоматики; особенности своего поведения и

эмоционального реагирования в различных ситуациях, степень их адекватности и конструктивности; адекватность и реалистичность собственных потребностей, стремлений, мотивов, личностных установок; внутренние психологические проблемы и конфликты, условия и особенности формирования своей системы отношений.

Эмоциональная сфера. Подросток должен получить эмоциональную поддержку со стороны психотерапевта, пережить положительные эмоции, связанные с принятием и поддержкой, неадекватность некоторых своих эмоциональных реакций; научиться более точно понимать, принимать и вербализировать свои чувства; модифицировать способ переживаний, эмоционального реагирования, восприятия самого себя и отношений с другими; произвести эмоциональную коррекцию своих отношений.

Поведенческая сфера. Процесс психотерапии должен помочь пациенту осознать собственные неадекватные поведенческие стереотипы; преодолеть неадекватные формы поведения; закрепить новые формы поведения и реагирования, которые будут способствовать адекватной адаптации и функционированию.

По нашим наблюдениям в условиях пенитенциарной системы наиболее адекватным является использование группового варианта личностно-ориентированной психотерапии, поскольку группа выступает как модель реального поведения пациента, в которой он проявляет типичные для него поведенческие стереотипы и создает условия для исследования пациентом собственного межличностного взаимодействия, выявляя в нем конструктивные и неконструктивные элементы, приносящие удовлетворение или вызывающие негативные переживания, что способствует выработке навыков полноценного общения. Подросток начинает ощущать свою способность к изменениям, которые приносят ему удовлетворение и позитивно воспринимаются другими. Все это создает благоприятные предпосылки для генерализации достигнутых поведенческих изменений и на другие ситуации, определяемые спецификой тюремной субкультуры.

Нами также была использована групповая терапия (модификация Э.Г. Эйдемиллера, 1994), направленная на повышение способности подростков, находящихся в условиях заключения, адекватно реагировать как на пенитенциарные проблемные

ситуации, так и на ситуации, с которыми они столкнутся после освобождения, и, самое главное, принимать конструктивные решения.

Задачи групповой психотерапии заключались в изменении отношения больных к своим психопатологическим проявлениям в тех случаях, когда невозможно их полностью нивелировать, своему заболеванию, коррекции поведенческих реакций больных, регенерации личностной активности, эквивалентном моделировании психосоциальной деятельности.

При проведении групповой психотерапии происходит не только вскрытие и осознание конфликтных (невротических) позиций подростков, но и их разрешение (перестройка) посредством коллективно-ориентированных групповых норм и общей терапевтической направленности группы. Собственно терапевтический аспект групповой психотерапии заключается в проигрывании символических и реальных стрессовых ситуаций и тем самым в психической десенсibilизации.

Группы подростков формировались по нозологическому принципу. При этом обязательным был учет тюремной иерархии, т. е. положения в ней подростка. Курс указанного психотерапевтического воздействия средней продолжительностью 1–1,5 месяца проводили в открытых группах подростков по 8–10 человек. Лечение в группе строили по принципу недельных циклов занятий, проводившихся с больными 1 раз в день по 1,5–2 часа. Следует отметить, что недельный цикл групповых психотерапевтических занятий, включавший в себя рисунок, рассказ и обсуждение истории жизни и заболевания одного из членов группы, психогимнастику и т. д., каждый раз нес преимущественную направленность и был подчинен уяснению, осознанию и разрешению проблем, коррекции неправильных эмоциональных и поведенческих реакций подростков.

В целях активации психотерапевтического процесса, т. е. активного участия подростков в реализации психотерапевтической программы, целесообразно введение методов психической саморегуляции.

В ходе работы была использована аутогенная тренировка, направленная на восстановление динамического равновесия системы гомеостатических саморегулирующихся механизмов организма человека, нарушенного в результате стрессового воздействия.

Основными элементами методики являются тренировка мышечной релаксации, самовнушение и самовоспитание (аутодидактика).

Аутогенная тренировка применялась нами в различных модификациях в зависимости от вида невротического расстройства. Так, при депрессивных расстройствах мы использовали модификацию Клейнзорге и Клумбиеса (1965), направленную на купирование тревожной симптоматики, активацию защитных психологических механизмов; у больных с диссоциативными (конверсионными) расстройствами — методику Сегментарный тренинг (В.И. Сухоруков, 1984) в нашей модификации в целях избирательного устранения отдельных манипулятивных симптомов; при неврастении — психотонический вариант А.М. Шогама, К.И. Мировского (1963), направленный на повышение самооценки и адекватного восприятия окружающих, купирование астенической симптоматики; у подростков с обсессивно-компульсивными расстройствами — также модификацию Клейнзорге и Клумбиеса (1965), направленную на изменение отношения к навязчивым состояниям, выработку чувства безразличия к ним.

Необходимо отметить, что эффективность психотерапевтического воздействия возможна лишь в сочетании с мерами организационного и педагогического плана, направленными на разработку и внедрение новых принципов режима, его коренной гуманизации, корректировку всех воспитательных и режимных мероприятий с учетом психического состояния несовершеннолетнего правонарушителя.

В работе с несовершеннолетними, находящимися в местах лишения свободы, важно учитывать тот факт, что личностные реакции таких подростков существенным образом влияют на течение невротических расстройств. Данное обстоятельство нужно принимать во внимание при организации их обучения, трудовой деятельности, обеспечении бытовыми условиями, применении воспитательных и карательных мер. Для них должен быть создан определенный щадящий режим, чтобы их работа, быт, общение с осужденными и представителями администрации учреждений отбывания наказаний не только не вызывали обострения болезни, но и способствовали бы, если позволяет сам характер патологии, излечению от нее. Именно такое решение вопроса в наибольшей степени отвечает гуманистическим принципам исполнения наказания.

В результате использования представленных психотерапевтических технологий у большинства подростков положительная динамика отмечалась уже после 4–5-го занятия. Наряду со снижением количества жалоб, снижением степени выраженности тревоги и депрессии и астении отмечалось купирование соматовегетативных расстройств и нормализация сна.

Таким образом, для коррекции невротических расстройств у подростков, находящихся в местах лишения свободы, целесообразно применение психокоррекционных программ, включающих в себя рациональную психотерапию, направленную на мобилизацию защитных сил личности на борьбу с болезнью, изменение тревожной, депрессивной установки; групповую, направленную на коррекцию поведенческих реак-

ций, регенерацию личностной активности; личностно-ориентированную психотерапию, направленную на формирование адекватного самосознания, раскрытие и переработку внутреннего психологического конфликта и аутогенную тренировку, способствующую усилению процессов саморегуляции, самоконтроля и самообладания, регуляцию нарушений в вегетативной нервной системе.

Перспективность дальнейших исследований. Поскольку в настоящее время проведено сравнительно немного специальных исследований, посвященных изучению специфики невротических расстройств у осужденных подростков, многие вопросы, связанные с клиникой, типологией, а также дифференцированной терапией данных состояний нуждаются в дальнейшей разработке.

Список литературы

1. Марута Н. О. Аспекти психотерапевтичної корекції тривожно-фобічних розладів з урахуванням особливостей факторів психічної травматизації / Н. О. Марута, Т. В. Панько, В. Ю. Федченко // Український вісник психоневрології. — 2010. — Т. 18, вип. 3 (64). — С. 137.
2. Марценковський І. А. Психіатрична допомога дітям в Україні (показники роботи служби та шляхи її реформування) / І. А. Марценковський // Всесвіт соціальної психіатрії, медичної психології та психосоматичної медицини. — 2009. — Т. 1, № 2 (2). — С. 3–7.
3. Система надання психіатричної допомоги дітям в Україні: спроба аналізу / [Т. С. Яблонська, І. А. Марценковський, Н. В. Коваль та ін.] // Асоціація психіатрів України. — 2010. — 72 с.
4. Козидубова В. М. Результаты изучения психологических особенностей пограничных расстройств в возрастном аспекте / В. М. Козидубова // Медицинская психология. — 2008. — Т. 3, № 2. — С. 35–38.
5. Гавенко В. Л. Невротические расстройства у несовершеннолетних, находящихся в местах лишения свободы / Гавенко В. Л., Кожина А. М., Несен О. А. — Харьков: Полиграфист, 2007. — 255 с.
6. Макушкин Е. В. Агрессивное криминальное поведение у детей и подростков с нарушенным развитием / Е. В. Макушкин. — М.: МИА, 2009. — 204 с.
7. Крылова Е. С. Основные типы депрессий с доминированием сверхценных расстройств при пубертатной декомпенсации психопатии / Е. С. Крылова, А. А. Бебуришвили // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2009. — Т. 19, № 6. — С. 27–33.
8. Лебединский В. В. Некоторые актуальные проблемы детской патопсихологии / В. В. Лебединский // Вопросы психического здоровья детей и подростков. — 2009. — Вып. 9, № 1. — С. 90–96.

А.М. Кожина, Л.М. Гайчук

СИСТЕМА ПСИХОТЕРАПЕВТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ НЕВРОТИЧНИХ РОЗЛАДІВ У ПІДЛІТКІВ, ЯКІ ЗНАХОДЯТЬСЯ У ПЕНІТЕНЦІАРНИХ ЗАКЛАДАХ

Запропоновано основні методи психотерапевтичної роботи з неповнолітніми злочинцями, що розроблені на основі вивчення клінічної структури виявлених у даного контингенту невротичних розладів.

Ключові слова: методи психотерапії, невротичні розлади, підлітки, пенітенціарна система.

A.M. Kozhina, L.M. Gaychuk

SYSTEM OF PSYCHOTHERAPEUTIC CORRECTION OF NEUROTIC DISORDERS AT TEENAGERS WHO ARE TAKING PLACE IN PENITENTIARY ESTABLISHMENTS

The basic methods of psychotherapeutic work with the teenagers who are taking place in penitentiary establishments, which have developed on the basis of studying clinical structure of the neurotic disorders, are offered.

Key words: methods of psychotherapy, neurotic disorders, teenagers, penitentiary system.

Поступила 22.03.10

АКУШЕРСТВО

УДК 618.1-073.43(042.4):618.3-008.6

*С.А. Акпербекова, А.В. Гадиров*ДОППЛЕРОВСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
КРОВОТОКА ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ
У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТОЗОМ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ*Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей
им. А. Алиева, г. Баку*

Изучено состояние кровотока почечных артерий методом доплерометрии у 38 женщин (основная группа) в сроке беременности 33–35 нед с гестозом легкой степени и 12 здоровых беременных (контрольная группа). Установлено, что сосудистое сопротивление до дистального отдела почечных артерий высокое, а в областях после дистального отдела (в основном во внутривисцеральном русле) — низкое. При беременности в сроке 33–35 нед с гестозом легкой степени в сравнении с физиологической беременностью появление изменений в направлении увеличения резистентности сосудистого сопротивления имеет компенсаторный характер и не вызывает нарушений в кровоснабжении, перфузии и гломерулярной фильтрации почек и, следовательно, диуреза. Однако несмотря на получаемую традиционную терапию к концу беременности внутри группы у части больных гестоз осложнился и увеличились его степени, в это время происходило напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов и кровобеспечения. Несмотря на родоразрешение, у этих беременных продолжалось напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов и некоторое время оставались нарушения в кровобеспечении, перфузии и гломерулярной фильтрации почек, а также диуреза.

Ключевые слова: гестоз, беременность, доплерометрия, почечная артерия, кривая скорости кровотока, индекс резистентности, пульсация, систоло-диастолическое соотношение.

Гестоз является самым распространенным осложнением беременности и причиной тяжелых осложнений для матери и плода. Частота встречаемости гестоза составляет 16–17 %, а при сочетанных формах колеблется в интервале 74–85 % [1]. По другим данным, удельный вес гестоза в структуре осложнений беременности находится в диапазоне от 10,1 до 20,0 % [2–4]. В структуре материнской смертности эта патология, составляя в среднем 21,3 % и занимая 2–3-е место, в 12,1 % случаев является причиной перинатальных потерь [1, 5].

Актуальность проблемы обуславливают также тяжелые последствия, характеризующие данное заболевание. При гестозах происходят патологические изменения

функций всех органов матери. Среди них в этот процесс чаще, а также в его более ранних стадиях вовлекаются почки. Наиболее значительное влияние гестоза во многих случаях зависит от течения и степени процесса, происходящего в почках. В результате функциональной недостаточности органа, в первую очередь, образующийся в сосудистой системе и стойко развивающийся спазм приводит к нарушению перфузии. В то же время происходит снижение клубочковой фильтрации и вслед за этим уменьшение суточного диуреза.

Высокоинформативным методом изучения состояния кровотока почечной артерии является доплерометрия [6, 7]. Изучив доплерометрические показатели кровотока в

©С.А. Акпербекова, А.В. Гадиров, 2010

почечных артериях, можно получить сведения о функциональной активности почек [8]. При развитии гестоза изучение почечной перфузии имеет большое значение для корригирующей терапии данной патологии [5, 9].

Целью исследования явилось изучение доплерометрическим методом состояния почечного кровотока при гестозе легкой степени.

Материал и методы. У 38 беременных со сроком гестации 33–35 недель (основная группа) с гестозом легкой степени, находившихся в отделении патологии беременности Республиканской клинической больницы им. акад. Миркасимова, доплерометрически изучен индекс сопротивляемости почечных артерий. Средний возраст беременных составил $(25,8 \pm 2,1)$ года. Из анамнестических данных до настоящей беременности в 55,26 % случаев отмечались воспалительные заболевания гениталий, в 39,47 % — хронический пиелонефрит в стадии ремиссии, в 21,05 % — цистит.

Степень тяжести гестоза определяли, учитывая проявления АД, отеков, протеинурии (триада Цанге–Мейстера) по шкале Витлингера на основании клинико-лабораторных данных [10]. Так, легкую степень гестоза беременных оценивали при систолическом АД, равном 140–150 мм рт. ст., диастолическом АД 85–90 мм рт. ст., отеке I степени и протеинурии, равной до 1 г/л. У этих беременных другие симптомы и неврологические признаки не отмечались.

18 беременным основной группы с гестозом легкой степени в стационаре было проведено традиционное стандартное лечение, которое затем было продолжено в амбулаторных условиях. При этом у 3 женщин по различным причинам беременность была нарушена: у 1 женщины беременность прекратилась в сроке 34 недель, у 2 беременных — в сроке 35–37 недель (спонтанные роды — 1, индуцированные роды — 1 и операция кесарево сечение — 1). У 12 пациенток гестоз продолжал развиваться: у 4 беременных — гестоз средней степени, у 8 — тя-

желой степени, у 2 из которых отмечалась преэклампсия, у 3 женщин процесс проходил в легкой степени и беременность завершилась в срок.

В курс традиционной стандартной терапии были включены магнезиальная терапия, гипотензивная, фитотерапия, седативная терапия, спазмолитики и диуретики.

При доплерометрии в соответствующих артериях были определены кривая скорости кровотока (КСК) и на основании этого индекс сопротивляемости — индекс резистентности (ИР), индекс пульсации (ИП) и систолидиастолическое соотношение (СДС).

В целях установления степени сдвига показателей от нормы эти же показатели были определены у 12 здоровых беременных с идентичным возрастом и сроком беременности (контрольная группа). Полученные величины были приняты за норму, и проведена сравнительная статистическая обработка.

Допплерометрию проводили на аппарате BIOMEDICA AU-530 в пульсирующем режиме эхо-сигнала по общепринятой методике.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программы Statistica с использованием непараметрического метода Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. Как было отмечено, в результате развития гестоза происходят изменения АД, т. е. развиваются гипертензии различного характера и степени. В это время ожидаются изменения в характере кровотока почечных артерий. Однако соответственно особенностям функций почек, обладающих низкой резистентностью (сосудистым сопротивлением), они имели характерную доплерографическую кривую и во всех сердечных циклах реверсивный кровоток не наблюдался. Нужно отметить, что почки — один из органов, который больше всех снабжается кровью и по уровню перфузии занимает место в одном ряду с мозгом и легкими.

Полученные результаты отражены в табл. 1. Показано, что по мере развития бе-

Таблица 1. Динамика доплерометрических показателей устья почечной артерии у женщин в сроке 33–35 нед беременности с гестозом легкой степени

Показатель	Контрольная группа			Беременные с гестозом легкой степени		
	33–35 нед	38–40 нед	после родов	33–35 нед	38–40 нед	после родов
ИР	0,52	0,59	0,54	0,56	0,65	0,59
ИП	0,68	0,80	0,71	0,72	0,89	0,81
СДС	1,84	2,16	1,96	2,02	2,37	2,20

ременности в контрольной группе наблюдается повышение уровня показателей сосудистого сопротивления, в III триместре беременности и до окончания беременности этот рост последовательно продолжал сохраняться. В сроке 33 нед ИР составлял 0,52, к 39–40 нед гестации увеличился на 13,46 % и достиг величины 0,59. ИП, соответственно, был равен 17,65 % (от 0,68 до 0,80), СДС повышалось на 17,39 % (от 1,84 до 2,16). Статистическое различие между показателями было достоверным ($p < 0,01$). Данный факт можно связать с тем, что по мере развития физиологической беременности происходит механическое воздействие (сдавливание) матки и плода на сосуды и паренхиму почки.

После родов ИР в сравнении с таковым до родов снизился на 8,47 % и составил 0,54, что незначительно превышало его уровень (0,52) в III триместре. Аналогичная динамика отмечалась в отношении ИП и СДС. Несмотря на то что ИП уменьшился на 11,25 %, а СДС — на 9,26 %, данные показатели превышали зарегистрированные в III триместре. Указанное свидетельствует о том, что в конце беременности изменения почечного кровотока не следует связывать с механическим влиянием увеличенной матки и плода, потому что несмотря на отсутствие воздействующего фактора данные показатели не возвращались к первоначальному уровню. В этом случае имеет значение наличие самой беременности, ранний послеродовой период и даже само механическое воздействие, оказывающее влияние на эластичность стенок артерий.

Следовательно, по мере развития беременности и к концу ее повышалось соотношение сопротивляемости артерий, которое ближе к разрешению беременности было выше показателей, отмечающихся в течение

всей беременности, а после родов эти показатели снижались, что подтверждает относительное усиление внутриорганный перфузии и кровотока, но при этом не превышало первоначального уровня.

В связи с тем что показатели кровотока в устье почечной артерии и в ее дистальном отделе различались, исследования проводились в двух участках основного ствола почечной артерии. По этой причине, согласно рекомендациям авторов, в этих участках на расстоянии 1,5–2,0 см был изучен спектр скорости кровотока. Установлено, что в различных участках почечной артерии, в устье и дистальном отделе, показатели были различными. Так, в сравнении с показателями устья почечной артерии в дистальном отделе доплерометрические показатели были снижены (от 4,50 до 7,27 %). Значит, сосудистое сопротивление до дистальной области почечных сосудов высокое, а в участках после дистального отдела (в основном во внутривисцеральном русле сосудов) снижено (табл. 2).

Известно, что почечная артерия обладает высоким ауторегулирующим механизмом. В физиологических условиях благодаря функции, регулирующей эти механизмы, АД и интенсивность кровотока внутри органа остаются постоянными. Видно, что в механизме ауторегуляции почечной артерии наибольшую роль играет дистальный отдел.

Таким образом, учитывая то, что показатели резистентности сосудистого сопротивления исследованных участков отражают характер кровотока и перфузии последующих областей, можно заключить, что при нормальной физиологической беременности несмотря на изменения в кровообращении в области до дистального отдела организм сохраняет приспособительно-

Таблица 2. Динамика доплерометрических показателей в устье и дистальном отделе почечной артерии у женщин с физиологической беременностью

Показатель	Участок почечной артерии	32–37 нед	38–40 нед	После родов
ИР	Устье	0,52	0,59	0,54
	Дистальный отдел	0,49 (–6,12 %)	0,55 (–7,27 %)	0,51 (–5,88 %)
ИП	Устье	0,68	0,80	0,71
	Дистальный отдел	0,64 (–6,25 %)	0,75 (–6,67 %)	0,66 (–7,58 %)
СДС	Устье	1,84	2,16	1,96
	Дистальный отдел	1,76 (–4,55 %)	2,05 (–5,37 %)	1,84 (–6,52 %)

Примечание. % — сравнительное различие между показателями устья и дистального отдела.

адаптационные возможности, внутриорганный кровоток и перфузия остаются постоянными и сопротивление снижается.

У беременных с гестозом легкой степени в спектрограмме доплерометрических показателей в сроке беременности 33–35 нед показатели ИР были немного выше, чем в контрольной группе: ИР — на 7,69 %, ИП — на 5,88 % и СДС — на 9,78 %, и достигали 0,56; 0,72 и 2,02 соответственно (табл. 1). В это же время достоверность между ними была низкой ($p < 0,1$ и/или $p > 0,5$). При этих изменениях в почечном кровотоке и перфузии паренхимы и в конечном итоге в клубочковой фильтрации существенных изменений не происходило. Стабильный объем диуреза и другие функциональные состояния подтвердили отсутствие изменений в обеспечении почек кровью, перфузии и гломерулярной фильтрации. Данный факт свидетельствует о наличии сильных и мощных ауторегулирующих механизмах компенсаторно-адаптационных возможностей почечной артерии, противостоящих гемодинамическим и другим изменениям, соответствующим легкой степени гестоза.

Следовательно, при беременности в сроке 33–35 нед с гестозом легкой степени в сравнении с физиологической беременностью имеющие место изменения в направлении повышения сосудистого сопротивления — резистентности носили компенсаторный характер и в кровоснабжении перфузии, и гломерулярной фильтрации почек, а также в диурезе не вызывали нарушений.

Результаты исследования у женщин с 38–40-недельной беременностью показали, что показатели внутри группы колебались в широком диапазоне, поскольку в одной группе беременных гестозотяжелел — были больные, которым были свойственны все степени тяжести заболевания.

Несмотря на применение традиционной стандартной терапии при гестозе легкой степени изучаемые показатели в основной группе подверглись изменениям относительно таковых в контроле. Так, ИР, достигнув величины 0,65, превысил этот показатель в контрольной группе на 16,07 %. Динамика других индексов сосудистого сопротивления носила идентичный характер,

т. е. величины ИП и СДС были повышены до 0,89 и 2,37, что было выше контрольных значений на 11,25 и 9,72 % соответственно. Все это показывает повышение сопротивления сосудов и в некоторой степени ухудшение микроциркуляции. Эти изменения, оказывая влияние на характер почечного кровотока, перфузию паренхимы и в конечном итоге на клубочковую фильтрацию, способствовали уменьшению диуреза.

Как видно, при проведении традиционной терапии в конце беременности отмечалось осложнение гестоза и повышение степеней тяжести. Об этом также свидетельствуют клиническое течение заболевания и результаты лабораторно-диагностического исследования. Так, у некоторых больных с гестозом средней и тяжелой степени снижался диурез и выявлялась олигурия. Значит, применяемая терапия не носила патогенетический характер. Следовательно, несмотря на получаемую традиционную терапию в сроке гестации 33–35 нед при гестозе легкой степени к концу беременности у части беременных гестоз стал протекать тяжелее и степень тяжести увеличилась, в это время напрягаются компенсаторно-приспособительные механизмы и происходит уменьшение кровоснабжения, перфузии и гломерулярной фильтрации почек и в результате снижение диуреза.

В основной группе образовавшаяся динамика в раннем послеродовом периоде еще более углубилась. Так, у больных с гестозом показатели резистентности по направлению к норме подверглись незначительным изменениям и значительно превышали соответствующие показатели контрольной группы: ИР — на 9,89 %, ИП — на 14,08 % и СДС — на 8,91 %.

Таким образом, несмотря на состоявшиеся роды продолжалась напряженность компенсаторно-приспособительных механизмов и нарушения в кровоснабжении, перфузии и гломерулярной фильтрации почек, а также диуреза. В связи с этим и при легкой степени патологии к разрешению этой проблемы нужно относиться серьезно и проведение лечебных мероприятий должно быть этиопатогенетически обоснованным и комплексным.

Список литературы

1. Функция почек и показатели эндогенной интоксикации при гестозах / З. В. Васильева, А. В. Тягунова, В. В. Дрожжева, Т. А. Конькова // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 1. — С. 16–20.

2. Sibai B. M. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia / B. M. Sibai // *Obstet. Gynecol.* — 2003. — V. 102. — P. 6181–6192.
3. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии : руководство для практикующих врачей / [В. И. Кулаков, В. Н. Серов, П. Р. Абакарова и др.] ; под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Серова. — М. : Litterra, 2005. — 1152 с.
4. Профилактика гестоза и фетоплацентарной недостаточности в современном акушерстве / А. Н. Стрижаков, О. Р. Баев, З. М. Мусаев, М. В. Рыбин // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2001. — Т. 1, № 3. — С. 32–37.
5. Радзинский В. Е. Проблемы гестоза и подходы к их решению / В. Е. Радзинский, Т. В. Галина // *Казан. мед. журнал.* — 2007. — Т. LXXXVIII, № 2. — С. 114–117.
6. Мурашко Л. Е. Оценка эффективности гипотензивных средств, применяемых при гестозе, и их влияние на эндотелиально-сосудистый фактор гипертензивного синдрома при беременности / Л. Е. Мурашко, О. Н. Ткачева, И. В. Тумбаев // *Акушерство и гинекология.* — 2007. — № 2. — С. 32–36.
7. Cagnon R. R. The use of fetal doppler in obstetrics / R. R. Cagnon, M. Van Den Hoef // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 2003. — V. 25. — P. 601–614.
8. Медведев М. В. Трехмерная эхография в акушерстве / М. В. Медведев. — М. : Реал Тайм, 2007. — 168 с.
9. Почечная и маточная гемодинамика у беременных с гипертонической болезнью / Е. Ф. Рогова, И. Е. Тареева, И. С. Сидорова [и др.] // *Тер. архив.* — 2001. — Т. 73, № 10. — С. 28–33.
10. Токова З. З. Гестоз, нерешенные вопросы (обзор литературы) / З. З. Токова // *Проблемы репродукции.* — 2004. — № 2. — С. 46–51.

С.А. Акпербекова, А.В. Гадіров

ДОПЛЕРІВСЬКЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КРОВОТОКУ НИРКОВОЇ АРТЕРІЇ У ВАГІТНИХ З ГЕСТОЗОМ ЛЕГКОГО СТУПЕНЯ

Вивчено стан кровотоку ниркових артерій методом доплерометрії у 38 жінок (основна група) в терміні вагітності 33–35 тиж з гестозом легкого ступеня і 12 здорових вагітних (контрольна група). Встановлено, що судинний опір до дистального відділу ниркових артерій високий, а в ділянках після дистального відділу (в основному у внутрішньопаренхімному руслі) — низький. При вагітності в терміні 33–35 тиж з гестозом легкого ступеня у порівнянні з фізіологічною вагітністю поява змін у напрямку збільшення резистентності судинного опору має компенсаторний характер і не викликає порушень у кровопостачанні, перфузії та гломерулярній фільтрації нирок і, отже, діурезу. Однак незважаючи на отримувану традиційну терапію до кінця вагітності середині групи у частини хворих гестоз ускладнився і збільшилися його ступені, в цей час відбувалась напруга компенсаторно-приспосувальних механізмів і кровозабезпечення. Незважаючи на розродження, у цих вагітних тривала напруга компенсаторно-приспосувальних механізмів і деякий час залишалися порушення у кровозабезпеченні, перфузії та гломерулярній фільтрації нирок, а також діурезу.

Ключові слова: гестоз, вагітність, доплерометрія, ниркова артерія, крива швидкості кровотоку, індекс резистентності, пульсація, систоло-діастолічне співвідношення.

S.A. Akperbekova, A.V. Gadirov

DOPPLER INVESTIGATION OF RENAL ARTERY BLOOD IN PREGNANTS WITH GESTOSIS OF EASY DEGREE

It was investigated 38 women (the basic group) with the term of pregnancy 33–35 weeks with easy degree of gestosis and for the determination of degree of parameters deviation from the norm with same term of pregnancy and the same age 12 healthy pregnant (the control group) with the object of the study of blood canal condition of the renal arteries of by the method of dopplerometry. It was determined, that vascular resistance predistal sector of the renal arteries was high and in the fields post distal sector (basically in intraparenchym tract) was low. An appearance of the definity changes in the direction of vascular resistance increase have the compensatory character and they don't call the disturbances in blood supply, perfusion and glomerular filtration of renal and hence diuresis during pregnancy with the term 33–35 weeks with easy degree of gestosis in the comparison with the physiological pregnancy. However in spite of the received traditional therapy to the end of pregnancy within the group, gestosis complicated and increased its degrees in the part of patients, in this time it was occurred tension of the compensatory — adaptive mechanisms and blood supply, perfusion and glomerular filtration of renals and also diuresis was lowered. In spite of birth, tension of the compensatory — adaptive mechanisms and the disturbances in blood supply, perfusion and glomerular filtration of renals went on in these pregnant and also diuresis remained some time.

Key words: gestosis, pregnancy, dopplerometry, renal artery, curve of blood canal speed, index of resistance, pulsation, systolo-diastolic correlation.

Поступила 19.03.10

ХІРУРГІЯ

УДК 616.348-006.6-005.1-089.168.1-083.98

В.В. Бойко, И.В. Белозёров, В.Г. Грома, Т.В. Козлова, А.В. Токарев**ИНТЕНСИВНАЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ
БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ,
ОСЛОЖНЕННЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ****ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», г. Харьков
Харьковский национальный медицинский университет**

Рассматриваются основные положения интенсивной терапии, проводимой в послеоперационном периоде у пациентов с колоректальным раком, осложненным кровотечением. Помимо имеющейся патологии, требующей активной терапии в послеоперационном периоде, больные с осложненным течением процесса требуют дополнительной терапии для обеспечения заживления в послеоперационном периоде, что явилось предметом нашего исследования.

Ключевые слова: колоректальный рак, интенсивная терапия, альбумин, парентеральное питание.

Интенсивная терапия пациентов, оперированных по поводу колоректального рака, осложненного кровотечением в предоперационном периоде, представляет собой определенные сложности. Такие пациенты имеют более высокую степень операционного и анестезиологического риска в связи с имеющимися у них нарушениями белкового обмена, которые не удается полностью компенсировать в предоперационном периоде. У пациентов этой категории больше вероятность развития осложнений в послеоперационном периоде в связи с худшими условиями для заживления ран. Успешный исход оперативного лечения возможен у пациентов с колоректальным раком, осложненным кровотечением в предоперационном периоде, только при проведении интенсивной послеоперационной терапии, что и стало предметом нашего изучения.

Материал и методы. Обследовано 112 пациентов с колоректальным раком, поступивших в Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины в течение последних трех лет. У всех пациентов рак был осложнен кишечным кровотечением. Всем пациентам проводили интенсивную инфу-

зионную терапию, направленную на восстановление уровня гемоглобина, обеспечивающего нормальное функционирование органов и тканей, — не менее 100 г/л при отсутствии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у пациента. После восстановления уровня гемоглобина и белка, коррекции электролитных нарушений все пациенты были оперированы.

В раннем послеоперационном периоде проводили инфузионную терапию кристаллоидными и коллоидными растворами в общей дозе 30–40 мл/кг в сутки. Количество коллоидных растворов зависело от степени кровопотери во время операции и эффективности ее восполнения. Если у пациента к концу оперативного вмешательства уровень гемоглобина был ниже 100 г/л, пациенту после операции проводили гемотрансфузию (инфузию эритроцитарной массы или взвеси эритроцитов). Трансфузию свежезамороженной плазмы проводили при наличии дефицита факторов свертывания, подтвержденном лабораторно, либо при наличии клинических признаков коагулопатии потребления.

Инфузионная терапия на вторые–третьи послеоперационные сутки включала пре-

©В.В. Бойко, И.В. Белозёров, В.Г. Грома и др., 2010

имущественно кристаллоидные растворы. Учитывая исходную анемию и гипопроотеинемия у больных колоректальным раком, осложненным кровотечением в предоперационном периоде, со вторых послеоперационных суток начинали парентеральное питание. В целях более быстрого повышения уровня белка для обеспечения адекватных пластических процессов в организме проводили инфузию альбумина 10 %. Коррекцию анемии старались проводить как можно быстрее в первые послеоперационные сутки, поэтому в большинстве случаев гемотрансфузию во вторые и последующие сутки после операции не проводили.

Контроль эффективности проводимой инфузионной терапии осуществляли с помощью мониторинга показателей артериального и центрального венозного давления на аппарате «Ютас» (Украина).

Результаты и их обсуждение. Учитывая анатомическую особенность зоны рассматриваемой патологии (колоректальный рак), можно предполагать высокую степень риска кровопотери во время проведения операции у рассматриваемой категории больных. Кроме того, следует учитывать, что при наличии анемии, обусловленной кровопотерей до операции, снижение уровня гемоглобина и, соответственно, снижение кислородной емкости крови у этих больных будут более выражены. Поэтому при установлении факта кровопотери во время операции должна немедленно проводиться коррекция объема кровопотери, для чего применяются в первую очередь коллоидные растворы (гелофузин, венофундин, волювен), а также коррекция уровня гемоглобина. Объем гемотрансфузии (имеется в виду трансфузия эритроцитарной массы) зависит от объема и скорости кровопотери и от исходного уровня гемоглобина у пациента. К моменту окончания операции уровень гемоглобина пациента должен составлять не менее 100 г/л. Если гемотрансфузия не закончена к моменту окончания операции, то в течение первых шести часов кровопотеря во время операции должна быть компенсирована, а исходная анемия скорректирована. Инфузию плазмы проводят при кровопотере 1 л и/или при наличии (клиническом и лабораторном) дефицита факторов свертывания крови.

В результате соблюдения указанных положений к концу первых послеоперационных суток уровень гемоглобина у оперированных пациентов составил (108±11) г/л.

Коррекцию гипопроотеинемии, которую все оперируемые пациенты имели в той или иной степени, проводили в течение 3–5-х суток послеоперационного периода. Учитывая важность коллоидно-осмотического давления для поддержания объема циркулирующей крови, коррекцию его проводили во время операции и в раннем послеоперационном периоде путем применения коллоидных растворов. Указанные растворы мы применяли в объеме до 2 л гелофузина, до 1 л венофундина (волювена). Реже (в 15 % случаев) в целях коррекции коллоидно-осмотического давления применяли рефортан в объеме 500 мл. При необходимости (низкий уровень альбумина, артериальная гипотензия в раннем послеоперационном периоде) в первые–вторые послеоперационные сутки также применяли коллоидные растворы. Следует отметить, что применение альбумина в целях коррекции коллоидно-осмотического давления крови при нестабильных показателях гемодинамики не показано в связи с тем, что при гиповолемическом шоке увеличивается проницаемость сосудистой стенки для крупных молекул (чем дольше сохраняется артериальная гипотензия, тем выше вероятность развития синдрома «капиллярной утечки») [1]. Мы применяли альбумин для коррекции гипоальбуминемии в послеоперационном периоде при условии стабилизации гемодинамики после операции, как правило, на 2-е–3-и сутки после операции.

Расчет инфузионной терапии проводили по общепринятым стандартам: 30–40 мл/кг в сутки [2, 3]. С учетом того факта, что больные исходно имели анемию, обусловленную кровопотерей в предоперационном периоде, но при этом, как правило, объем циркулирующей крови был стабилизирован с помощью инфузионной терапии, проводимой до операции, то в расчетный объем инфузионной терапии в послеоперационном периоде входила эритроцитарная масса.

Парентеральное питание проводили всем оперированным пациентам начиная со вторых суток. В состав применяемого нами парентерального питания входил 10 % раствор аминокислот (аминоплазмаль, аминокстерил инфезол «100» либо аминол) в объеме 500 мл/сут + жировая эмульсия (10 % липофундин МСТ/LCT или интралипид) 500 мл/сут + раствор глюкозы 10 или 5 % в зависимости от степени сохраняющегося дефицита жидкости. Жировые эмульсии и растворы глюкозы применяли в составе па-

рентерального питания как источники энергии для обеспечения метаболизма вводимых аминокислот. Применение жировых эмульсий предпочтительнее для хирургических пациентов, так как само по себе оперативное вмешательство увеличивает энергетические потери организма на 30 % по сравнению с потерей энергии при катаболических процессах, обусловленных основной патологией (в данном случае колоректальным раком). Для обеспечения энергетических потерь такого объема введение даже концентрированных растворов глюкозы не может обеспечить потребности в энергии в раннем послеоперационном периоде. Поэтому мы сразу в составе парентерального питания применяли жировые эмульсии [3].

При расчетах объема инфузионной терапии во вторые и последующие послеоперационные сутки обязательно учитывают объем жидкости, вводимой в составе растворов для парентерального питания. Например, при назначении больному 40 мл/кг в сутки объема инфузии, что составляет у пациента массой 70 кг 2800 мл, из этого объема вычитают 1500 мл растворов для парентерального питания. В итоге остается 1300 мл жидкости, на которую приходятся растворы инфузионной терапии, при необходимости препараты крови и растворы антибиотиков.

Целью проводимой нами интенсивной терапии в послеоперационном периоде явилось обеспечение метаболических процессов больного на таком уровне, при котором происходило бы быстрое заживление ана-

стомозов и восстанавливалась функция кишечника, что позволяло быстрее восстановить энтеральное питание пациента. У больных исследуемой группы имелись исходная анемия и гипопроотеинемия, обусловленные кровопотерей до поступления в стационар. Для обеспечения адекватных пластических процессов необходимо восстановление в течение раннего послеоперационного периода уровня гемоглобина не ниже 100 г/л, уровня белка не ниже 65 г/л и уровня альбумина не ниже 45 г/л. Обеспечение необходимого уровня гемоглобина достигали трансфузией эритроцитарной массы во время операции и в раннем послеоперационном периоде. Для достижения необходимого уровня белка, а особенно уровня альбумина, применяли парентеральное питание, однако только препаратами для парентерального питания достичь необходимого уровня белка за короткий промежуток времени (2–5 дней послеоперационного периода) невозможно, поэтому дополнительно к проводимому парентеральному питанию мы в состав инфузионной терапии включали 200 мл 10 % раствора альбумина ежедневно.

Несмотря на существующие противоречивые точки зрения [4–11], мы получили положительный результат, что представлено в табл. 1.

Динамика показателей белка, альбумина и гемоглобина у пациентов, у которых инфузия альбумина не применялась, проводилось только парентеральное питание, представлена в табл. 2.

Таблица 1. Уровень гемоглобина и белка в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу колоректального рака, на фоне инфузионной терапии с применением альбумина и препаратов парентерального питания (86 пациентов)

Показатель	До операции	После операции		
		1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Гемоглобин, г/л	82±4	104±6	98±5	118±8
Белок, г/л	54±4	55±5	59±5	64±3
Альбумин, г/л	28±2	29±3	36±3	42±4

Таблица 2. Уровень гемоглобина и белка в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу колоректального рака, на фоне инфузионной терапии с применением препаратов парентерального питания, без альбумина (26 пациентов)

Показатель	До операции	После операции		
		1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Гемоглобин, г/л	83±4	106±6	97±5	108±8
Белок, г/л	53±4	56±5	55±5	56±3
Альбумин, г/л	27±2	30±3	29±3	28±4

Существует большое количество исследований, в которых оценивалась эффективность применения альбумина в составе интенсивной терапии [12–26]. Известно, что применение альбумина при септическом шоке в составе инфузионной терапии приводило к увеличению смертности, так как альбумин как коллоидное вещество проникает через поры в эндотелии, проницаемость которого резко увеличивается при шоке, особенно септическом. Просачивание альбумина (и других коллоидов) через капиллярную стенку приводит к развитию интерстициального отека, так как альбумин тянет за собой еще и воду. В связи с этим альбумин никогда не используется в составе инфузионной терапии для стабилизации объема циркулирующей крови при шоке. Однако в послеоперационном периоде при стабильных показателях гемодинамики пациента, при отсутствии клинических признаков шока и при наличии у пациента выраженной гипоальбуминемии инфузия альбумина показана для повышения коллоидно-осмотического давления крови и концентрации белка в крови. Особенно это актуально для онкологических пациентов, у которых наличие опухолевого процесса приводит к катаболизму и диспротеинемии, в результате которых резко снижается именно концентрация альбумина. Именно у онкологических пациентов показана положительная роль инфузии альбумина в восстановлении нарушенного соотношения белковых фракций крови, что приводит к более быстрому заживлению ран в послеоперационном периоде и, соответственно, к более ранней выписке пациента из стационара [18, 21]. Мы альбумин применяли параллельно с препаратами парентерального питания, так как при использовании только парентерального питания желаемый уровень белка в крови может быть достигнут на 8–10-е сутки. До этого существующая гипопроотеинемия не позволит нормально восстановить анаболические процессы в организме, что приведет к повышению вероятности развития послеоперационных осложнений.

Помимо инфузионной терапии пациентам проводили антибактериальную тера-

пию, которая носила в основном профилактический характер. Необходимость применения антибактериальную терапию диктуются двумя факторами. Во-первых, онкологические больные относятся к группе риска в связи с высокой вероятностью инфицирования, так как имеют резко сниженные в результате основного заболевания показатели иммунитета. Во-вторых, локализация опухоли (колоректальный рак) такова, что имеет очень хорошее кровоснабжение, в связи с чем высока вероятность инфицирования из кишечника в месте оперативного вмешательства в кровь. В качестве антибактериальной защиты мы применяли следующие группы антибиотиков:

- цефалоспорины III–IV поколений + аминогликозиды;
- карбапенемы;
- защищенные пенициллины + метронидазол.

Антикоагулянты применяли по стандартным методикам с профилактической целью, учитывая высокую степень риска развития тромбозов и эмболии легочной артерии у этой группы пациентов.

Выводы

Интенсивная терапия больных колоректальным раком, осложненным кровотечением в предоперационном периоде, включает следующие особенности:

- быстрое (во время операции и в первые послеоперационные сутки) восполнение кровопотери до достижения уровня гемоглобина не ниже 100 г/л;
- раннее (с конца первых послеоперационных суток) применение парентерального питания в полном объеме (растворы аминокислот, жировые эмульсии, глюкоза);
- применение растворов альбумина для коррекции гипоальбуминемии в раннем послеоперационном периоде.

Проводимая интенсивная послеоперационная терапия позволила избежать развития осложнений в послеоперационном периоде, таких как несостоятельность анастомоза и нагноение ран, что в свою очередь позволило уменьшить длительность лечения пациента после операции.

Список литературы

1. Беляев А. В. Синдром капиллярной утечки / А. В. Беляев // Мистецтво лікування. — 2005. — № 8. — С. 2–11.
2. Шифман Е. М. Инфузионная терапия периоперационного периода: что, кому и сколько? / Е. М. Шифман, А. Д. Тиканадзе. — Петрозаводск : ИНТЕЛТЕК, 2001. — 40 с.

3. Горобець Е. С. Современные тенденции в послеоперационной инфузионной терапии / Е. С. Горобець // *Consilium medicum*. — 2001. — Т. 4, № 6. — С. 312–319.
4. Афанасьева А. Н. Клиническое значение определения альбуминовых показателей у онкологических больных / А. Н. Афанасьева, В. А. Евтушенко // *Анестезиология и реаниматология*. — 2004. — № 6. — С. 54–74.
5. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients, a systematic review of randomized controlled trials // *Br. Med. J.* — 1998. — V. 317. — P. 235–240.
6. Goldwasser P. Association of serum albumin and mortality risk / P. Goldwasser, J. Feldman // *J. Clin. Epidemiology*. — 1997. — V. 50. — P. 693–703.
7. Schierhout G. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials / G. Schierhout, I. Roberts // *BMJ*. — 1998. — V. 316. — P. 961–964.
8. Furberg C. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease / C. Furberg, B. Psaty, J. Meyers // *Circulation*. — 1995. — V. 92. — P. 1326–1331.
9. Watts J. C. A history of the use of steroids in septic shock. A time for re-appraisal / J. C. Watts, I. M. McConachie // *Int. J. Intensive Care*. — 1995. — V. 2. — P. 22–26.
10. Hankeln K. B. Haemodynamic and oxygen transport correlates of various volume substitutes in critically ill in patients with various aetiologies of haemodynamic instability / K. B. Hankeln, M. Beez // *Int. J. Intensive Care*. — 1998. — V. 5. — P. 8–14.
11. Efficacy of albumin supplementation in the surgical intensive care unit: a prospective, randomized study / R. Golub, J. J. Sorrento, Cantu R. [et al.] // *Crit. Care Med.* — 1994. — V. 22 (4). — P. 613–619.
12. Maintenance of serum albumin levels in pediatric burn patients: a prospective, randomized trial [with discussion] / D. G. Greenhalgh, T. A. Housinger, R. J. Kagan [et al.] // *J. Trauma*. — 1995. — V. 39. — P. 67–74.
13. Randomised controlled trial of albumin infusion in ill pre-term infants / A. Greenough, E. Emery, M. F. Hird, H. R. Gamsu // *Eur. J. Pediatr.* — 1993. — V. 152. — P. 157–159.
14. Kanarek K. S. Concurrent administration of albumin with total parenteral nutrition in sick new-born infants / K. S. Kanarek, P. R. Williams, C. Blair // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 1992. — V. 16. — P. 49–53.
15. Crystalloid vs colloid in the aetiology of pulmonary failure after trauma: a randomized trial in man / R. J. Lowe, G. S. Moss, J. Jilek, H. D. Levine // *Surgery*. — 1977. — V. 1. — P. 676–683.
16. Is albumin therapy worthwhile in surgery for colorectal cancer? / E. Nilsson, O. Lamke, S. O. Liljedahl, K. Elfstrom // *Acta Chir. Scand.* — 1980. — V. 146. — P. 619–622.
17. Cardiac output and pulmonary wedge pressure / D. M. Shah, B. D. Browner, R. E. Dutton [et al.] // *Arch. Surg.* — 1977. — V. 112. — P. 1161–1164.
18. Randomized, double-blind study of intravenous human albumin in hypoalbuminaemic patients receiving total parenteral nutrition / H. Rubin, S. Carlson, M. DeMeo [et al.] // *Crit. Care Med.* — 1997. — V. 25. — P. 249–252.
19. Fluid balance and pulmonary functions during and after coronary artery bypass surgery: Ringer's acetate compared with dextran, polygeline, or albumin / S. Tollofsrud, J. L. Svennevig, H. Breivik [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 1995. — V. 39. — P. 671–677.
20. Zetterstrom H. Albumin treatment following major surgery. I: Effects on plasma oncotic pressure, renal function and peripheral oedema / H. Zetterstrom, U. Hedstrand // *Acta Anaesth. Scand.* — 1981. — V. 25. — P. 125–132.
21. Zetterstrom H. Albumin treatment following major surgery. II: Effects on postoperative lung function and circulatory adaptation / H. Zetterstrom // *Acta Anaesth. Scand.* — 1981. — V. 25. — P. 133–141.
22. Offringa M. Excess mortality after human albumin administration in critically ill patients. Clinical and pathophysiological evidence suggests albumin is harmful / M. Offringa // *BMJ*. — 1998. — V. 317. — P. 223–224.
23. Changes in lung ultrastructure following heterologous and homologous serum albumin infusion in the treatment of hemorrhagic shock / G. S. Moss, T. K. Das Gupta, R. Brinkman [et al.] // *Ann. Surg.* — 1979. — V. 189. — P. 236–242.
24. Berger A. Science commentary: Why albumin may not work / A. Berger // *BMJ*. — 1998. — V. 317. — P. 240.
25. McClelland D. B. Human albumin solutions / D. B. McClelland // *BMJ*. — 1990. — V. 300. — P. 35–37.
26. Volume therapy in the critically ill: is there a difference? / J. Boldt, M. Muller, D. Mentges [et al.] // *Intensive Care Medicine*. — 1998. — V. 24. — P. 28–36.

В.В. Бойко, І.В. Белозьоров, В.Г. Грома, Т.В. Козлова, А.В. Токарев
**ІНТЕНСИВНА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК,
УСКЛАДНЕНИЙ КРОВОТЕЧЕЮ**

Розглядаються основні положення інтенсивної терапії, що проводилася у післяопераційному періоді у пацієнтів з колоректальним раком, ускладненим кровотечею. Крім патології, що потребує активної терапії у післяопераційному періоді, хворі з ускладненим перебігом процесу, потребують додаткової терапії для забезпечення загоєння у післяопераційному періоді, що було предметом нашого дослідження.

Ключові слова: колоректальний рак, інтенсивна терапія, альбумін, парентеральне харчування.

V.V. Boiko, I.V. Belozarov, V.G. Groma, T.V. Kozlova, A.V. Tokarev
**INTENSIVE POSTOPERATIVE THERAPY OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER COMPLICATED
BY HEMORRHAGE**

The basic states of intensive therapy that is carried out in post-operative period at patients with colorectal cancer complicated by haemorrhage were shown. Besides of pathology that requires an active therapy in post-operative period, the patients with complicated current of process need additional therapy for healing in post-operative period. It is the target of consideration.

Key words: colorectal cancer, intensive therapy, albumin, acute hemorrhage.

Поступила 13.04.10

УДК 616.37-002-02:616-002.1

А.Б. Кебкало, Г.С. Лобинцева, Ю.І. Марухно**, В.А. Шаблій**

ВПЛИВ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ НА МЕТАБОЛІЗМ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА НЕКРОТИЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ*** Інститут клітинної терапії, м. Київ**** КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ*

З метою визначення ефективності застосування стовбурових клітин кордової крові в комплексному лікуванні хворих на некротичний панкреатит обстежено 40 хворих з дослідженням метаболізму сполучної тканини. Встановлено, що у хворих на панкреонекроз до початку лікування катаболізм сполучної тканини значно переважає інтенсивність ресинтезу колагену, протеогліканів і глікопротеїдів, що відбувається на тлі суттєвого підвищення плазматичного колагенлізу. Через 3 доби в разі застосування комплексного лікування з використанням нативних стовбурових клітин кордової крові вміст у плазмі крові сіалових кислот, фукози, не зв'язаної з білками, та колагенолітична активність плазми крові є відповідно в 1,5; 1,6 і 1,8 разу меншими, ніж у хворих, які отримували стандартне лікування. Через 7 діб після операції у хворих на панкреатит, яким вводили нативні стовбурові клітини кордової крові, вміст у крові вільного оксипроліну, гексозамінів, гексуронових і сіалових кислот, фукози, не зв'язаної з білками, та колагенолітична активність плазми крові є відповідно на 33,3; 46,4; 61,7; 47,8; 58,1 і 59,6 % меншими за відповідні показники пацієнтів, яким призначали стандартний комплекс лікувальних засобів, а сироватковий рівень білково-зв'язаного оксипроліну і коефіцієнт співвідношення білково-зв'язаний/вільний оксипролін, навпаки, — в 1,8 і 2,7 разу більшими. Отримані результати свідчать про високу ефективність внутрішньовенного введення нативних стовбурових клітин кордової крові щодо стимуляції сполучнотканинних процесів проліферативної репарації при некротичному панкреатиті. Летальність у групі хворих, які отримували стандартне лікування, досягала 25,0 %, а в групі хворих, яким трансплантували нативні стовбурові клітини кордової крові, — 10 %.

Ключові слова: панкреонекроз, кордова кров, стовбурові клітини, метаболізм сполучної тканини.

Частота захворюваності на гострий панкреатит варіює від 20 до 120 на 100 000 населення. В Україні цей показник дорівнює 102 на 100 000 населення [1]. Тяжкий гострий панкреатит складає близько 15 % усіх випадків захворюваності на гострий панкреатит. При некротичному панкреатиті летальність досягає 20–40 % [2]. Висока летальність при некротичному панкреатиті пов'язана з надмірною активацією протеолізу, тяжким ендотоксикозом і гнійно-некротичними ускладненнями, пов'язаними з ураженням як самої підшлункової залози, так і парапанкреатичної клітковини [2, 3].

Сучасні методи лікування панкреонекрозу дещо покращили результати, однак і нині їх не можна вважати задовільними [3]. Генералізація некротичного процесу при тяжкому панкреатиті призводить до ураження великого масиву заочеревинної клітковини. Репаративні процеси при такій патології будуть пригнічені.

Останнім часом у лікуванні різних захворювань людини застосовуються гемопоетичні стовбурові клітини кордової крові (СКК), котра містить набагато більшу частину гемопоетичних стовбурових клітин, ніж дорослий кістковий мозок, і є доступним

© А.Б. Кебкало, Г.С. Лобинцева, Ю.І. Марухно, В.А. Шаблій, 2010

джерелом стовбурових клітин, які володіють високим проліферативним потенціалом та ефективно використовуються для лікування ряду захворювань без підбору HLA-ідентичного донора [4, 5]. У світі проведено близько 5000 трансплантацій кордової крові [6–8]. Пуповинна кров є безпечним, технічно легко отриманим джерелом стовбурових клітин, які володіють більшим потенціалом проліферації та експансії, ніж їхні аналоги з дорослого кісткового мозку та ефективно використовуються для лікування ряду захворювань [9]. Проте в лікуванні некротичного панкреатиту СКК для стимуляції репаративних процесів у тканинах досі не використовувались.

Перераховані проблеми обумовлюють актуальність теми і свідчать про доцільність використання СКК у лікуванні хворих на некротичний панкреатит.

В Україні застосування стовбурових клітин дозволено законом «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині» та регламентовано на рівні клінічних випробувань постановою КМУ від 05.09.07 № 1100 «Про заходи щодо організації діяльності закладів охорони здоров'я та наукових установ, пов'язаної з трансплантацією органів, тканин і клітин». Порядок клінічних випробувань визначений наказом МОЗ України від 10.10.07 № 630 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань тканинних та клітинних трансплантатів та експертизи матеріалів клінічних випробувань».

Мета роботи — визначити ефективність застосування СКК у комплексному лікуванні хворих на некротичний панкреатит шляхом дослідження їх впливу на метаболізм сполучної тканини.

Матеріал і методи. Обстежено 40 хворих на некротичний панкреатит. Для аналізу метаболізму сполучної тканини визначали вміст у крові вільного і білковозв'язаного оксипроліну, гексозамінів, гексуронових кислот, фукози, не зв'язаної з білками, сіалових кислот, а також колагенолітичну активність плазми крові. При цьому баланс між католічними процесами у сполучній тканині визначали за вмістом у крові гексозамінів, вільного і білковозв'язаного оксипроліну. Інтенсивність деградації протеогліканів аналізували за рівнем у крові гексуронових кислот, а ступінь деградації глікопротеїнів — за сироватковою концентрацією сіалових кислот та фукози, не зв'язаної з білками [10, 11].

Дослідження проведені у хворих на некротичний панкреатит, які отримували стандартне лікування (20 пацієнтів) або терапію із застосуванням біомедичних технологій (основна група — 20 хворих) — пацієнти, яким у післяопераційному періоді внутрішньовенно вводили нативні СКК. Крім того, для контролю обстежено 25 практично здорових осіб (донори крові). Усі хворі обстежені до операційного втручання та на 3-тю і 7-му доби після операції.

Вміст у крові вільного оксипроліну вимірювали за методикою С.С. Тетянець [12], білковозв'язаного оксипроліну — за М.А. Осадчук [13], гексозамінів, глюкуронових кислот, фукози, що не зв'язана з білками, — за П.Н. Шараєвим зі співавт. [14], сіалових кислот — за Л.А. Муравйовою, Е.Ю. Волковим [11], колагенолітичну активність плазми — за П.Н. Шараєвим зі співавт. [15].

СКК отримували на безкоштовній основі з банку пуповинної крові ТОВ «Інститут клітинної терапії». Пуповинну кров збирали при нормальних пологах з інформативної згоди жінок, що були обстежені на наявність вірусних та гемічних інфекцій (тестування на сифіліс, гепатит С, HbsAg, ВІЛ-інфекцію).

Пуповинну кров сепарували шляхом спонтанної седиментації з 3 % розчином желатину, фракцію ядровмісних клітин відокремлювали від еритроцитів та центрифугували для видалення плазми (20 с⁻¹, 10 хв).

Для кріоконсервування використовували 5 % ДМСО, виготовлений на збалансованому соляному розчині Хенкса. До концентрату ядровмісних клітин, який містить СКК, додавали у пропорції 1:1 10 % розчин ДМСО. Суспензію перемішували і за допомогою одноразових шприців розливали в кріоампули об'ємом 4,5 мл та по 1 мл в 4 контейнери-спутники, герметизували, маркували.

Крім того, 2 мл клітинної суспензії передавали на бактеріологічний контроль, 1 мл — для визначення вірусної контамінації методом полімеразної ланцюгової реакції, 2 мл — для визначення антитіл гепатиту С, трепанеми, ВІЛ 1/2 й антигену вірусу гепатиту В імуноферментним методом. Концентрацію клітин підраховували за допомогою клітинного аналізатора чи візуально під мікроскопом у лічильній камері Горяєва.

Кріоконсервування клітин проводили за допомогою програмного заморожувача, який дозволяє варіювати швидкість зниження температури на різних етапах кріоконсервування і виконувати ініціювання процесу

кристалізації (сідінг) за певної температури, для усунення явища переохолодження в кріоампулах (контейнерах) за трьохетапною програмою за методикою Г.С. Лобинцевої [16, 17]. Зберігали заморожені зразки у рідкому азоті при температурі -196°C у кріосховищі «38Kw/Kryos Controler».

Тканину пуповини промивали у фізіологічному розчині з канаміцином, розрізали вздовж та поперек на фрагменти довжиною 4 см та поміщали на 20 хв у кріоконсервуючий розчин з 10 % ДМСО, потім переносили в кріоампули та заморожували [16, 17].

Кріоконсервовану клітинну суспензію та тканину досліджували на стерильність у відповідності до Інструкції, затвердженої наказом МОЗ України від 05.07.99 № 164 «Контроль стерильності консервованої крові, її компонентів, препаратів, консервованого кісткового мозку, плазмозамінюючих та консервуючих розчинів, умов їх заготівлі». За зазначеним наказом МОЗ України препарати донорської крові на наявність сифілісу, ВІЛ-1 та ВІЛ-2, гепатитів В та С перевіряють імуноферментним методом.

ToRCH-інфекції (Toxoplasma gondii, вірус краснухи, цитомегаловірус, вірус простого герпесу 1-го та 2-го типів), сифілісу, ВІЛ-1 і ВІЛ-2, гепатитів В і С, токсоплазмозу і мікоплазми виконували у відповідності до затверджених інструкцій про застосування комерційних діагностичних препаратів для полімеразної ланцюгової реакції.

Кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) визначали шляхом культивування в напіврідкому агарі протягом 7–9 діб за методом Пайка і Робінсона у модифікації В.І. Грищенка зі співавт. [18].

Фенотипування гемопоетичних клітин, що несуть на своїй поверхні маркери $\text{CD34}^+\text{CD45}^+$ і $\text{CD117}^+\text{CD45}^+$, проводили за методом проточної цитофлуориметрії за міжнародним протоколом ISHAGE на цитофлуориметрі Dako [19].

Для лікування хворих використовували клітинну суспензію з такими параметрами: вміст ядровмісних клітин — від $0,11 \times 10^9$ до $3,7 \times 10^9$, кількість мононуклеарів — 15–60 %, КУО-ГМ — $(50 \pm 10) \times 10^3$ /мл, вміст гемопоетичних клітин, що несуть на своїй поверхні маркери $\text{CD34}^+\text{CD45}^+$ і $\text{CD117}^+\text{CD45}^+$, дорівнював відповідно $(0,85 \pm 0,20)$ та $(1,52 \pm 0,39)$ %. Життєздатність клітин — (80 ± 10) %.

СКК вводили внутрішньовенно повільно 1 раз на добу впродовж 5 діб починаючи з другої доби після операції. Загальна кількість введеної кордової крові становила

(50 ± 5) мл. Підбирали сумісні за групою крові та резус-фактором СКК, які були виділені із зразків кордової крові.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за Стьюдентом з визначенням t-критерію за програмою «BioStat».

Результати та їх обговорення. Результати дослідження впливу внутрішньовенного введення нативних СКК на метаболізм сполучної тканини у хворих з некротичним панкреатитом (основна група) наведені в таблиці.

До початку лікування концентрація в крові вільного оксипроліну у хворих на некротичний панкреатит, які отримували традиційне лікування або терапію із застосуванням СКК, перевищувала контроль відповідно у 2,0 і 2,1 разу, білковозв'язаного оксипроліну — на 18,4 і 26,9 %, а коефіцієнт співвідношення білковозв'язаний/вільний оксипролін був на 40,3 і 38,1 % меншим за контрольні величини. Водночас підвищувався вміст у крові маркерів деструкції протеогліканів і глікопротеїнів: гексозамінів — у 2,1 і 2,3 разу відповідно, гексуроновоїх кислот — у 2,4 і 2,5 разу, фукози, не зв'язаної з білками, — у 2,1 і 2,1 разу на тлі підвищення сироваткової концентрації сіалових кислот на 47,9 і 52,1 %. Зазначені зміни показників метаболізму сполучної тканини супроводжувались збільшенням колагенолітичної активності плазми крові відповідно в 3,4 і 3,6 разу.

Отже, у хворих на панкреонекроз до початку лікування катаболізм сполучної тканини значно переважає інтенсивність ресинтезу колагену, протеогліканів і глікопротеїнів, що відбувається на тлі суттєвого підвищення плазматичного колагенлізу.

Через 3 доби після операції у хворих, які отримували стандартне лікування, рівень у крові вільного оксипроліну зменшився на 22,8 %, однак залишався вищим за контроль на 53,2 %. Сироваткова концентрація білковозв'язаного оксипроліну достовірних змін не зазнавала, тоді як коефіцієнт співвідношення білковозв'язаний/вільний оксипролін знизився на 28,7 %. Вміст у крові гексозамінів збільшився на 65,0 %, фукози, не зв'язаної з білками, — на 93,6 %. Сироваткові концентрації гексуроновоїх і сіалових кислот підвищились відповідно у 2,1 і 1,4 разу на тлі збереження високої колагенолітичної активності плазми крові, яка, хоча і зменшилась на 21,7 %, залишалась у 2,6 разу вище за таку у практично здорових осіб.

Динаміка показників метаболізму сполучної тканини у хворих на некротичний нативних СКЖ

Показник	Контроль (n=25)	Стандартне	
		до операції (n=20)	через 3 доби після операції (n=15)
Вільний оксипролін, мкмоль/л	12,09±0,98	23,98±2,56 p<0,001	18,52±1,99 p<0,01; p ₁ >0,1
Білковозв'язаний оксипролін, мкмоль/л	37,45±1,98	44,35±4,16 p>0,1	40,96±3,98 p>0,4; p ₁ >0,5
Коефіцієнт співвідношення білковозв'язаної та вільної фракції оксипроліну, од.	3,10±0,17	1,85±0,20 p<0,001	2,21±0,23 p<0,01; p ₁ >0,2
Гексозаміни, ммоль/л	5,97±0,31	12,39±1,09 p<0,001	9,85±0,97 p<0,001; p ₁ >0,1
Гексуронови кислоти, ммоль/л	1,44±0,09	3,46±0,17 p<0,001	3,03±0,15 p<0,001; p ₁ >0,07
Сіалові кислоти, ммоль/л	2,82±0,19	4,17±0,23 p<0,001	3,95±0,19 p<0,001; p ₁ >0,4
Фукоза, не зв'язана з білками, мкмоль/л	123,51±5,06	256,03±11,74 p<0,001	239,17±12,46 p<0,001; p ₁ >0,3
Колагенолітична активність плазми крові, мкмоль/л/год	3,69±0,33	12,41±1,08 p<0,001	9,72±0,38 p<0,001; p ₁ <0,05

Примітка. Різниця показників достовірна: p — відносно контролю; p₁ — при порівнянні даних стандартне лікування, у відповідні періоди спостереження.

У ті самі строки спостереження у пацієнтів, яким внутрішньовенно вводили нативні СКЖ, рівень у крові вільного оксипроліну знизився на 32,5 % і був більшим за контрольні показники лише на 38,5 %, тоді як вміст білковозв'язаного оксипроліну перевищував такі на 41,8 %. Коефіцієнт співвідношення білковозв'язаний/вільний оксипролін збільшився в 1,7 разу та відповідав контролю. Інтенсифікація синтезу колагену супроводжувалась зменшенням сироваткових концентрацій маркерів розпаду сполучної тканини: гексозамінів — на 44,1 %, гексуронових кислот — на 24,9 %, фукози, не зв'язаної з білками, — на 42,8 %. Вміст у крові гексуронових кислот залишався на 88,25 % вище за контрольний рівень, сіалових кислот — нормалізувався, а колагенолітична активність плазми крові знизилась у 2,5 разу і була більше за контроль на 43,1 %.

За результатами порівняльного аналізу, через 3 доби після операції в зазначених групах хворих показники білковозв'язаного і вільного оксипроліну, коефіцієнта їх співвідношення та концентрацій у крові гексозамінів і гексуронових кислот практично не розрізнялись (рис. 1, а). Проте в разі засто-

сування комплексного лікування з використанням нативних СКЖ вміст у плазмі крові сіалових кислот, фукози, не зв'язаної з білками, та колагенолітична активність плазми крові були відповідно в 1,5; 1,6 і 1,8 разу меншими (рис. 2, а), ніж у хворих, які отримували стандартну терапію.

Зазначені зміни біохімічних маркерів метаболізму сполучнотканинного матриксу свідчать про високу ефективність внутрішньовенного введення нативних СКЖ стосовно зниження інтенсивності розпаду компонентів сполучної тканини. Тим не менш, в обох випадках повної нормалізації показників метаболізму сполучної тканини не відбувалось, за винятком концентрації в крові сіалових кислот, яка й до початку лікування відповідала контролю. У хворих основної групи, крім того, досягали контрольного рівня такі показники, як коефіцієнт співвідношення білковозв'язаного і вільного оксипроліну та плазматична концентрація гексозамінів.

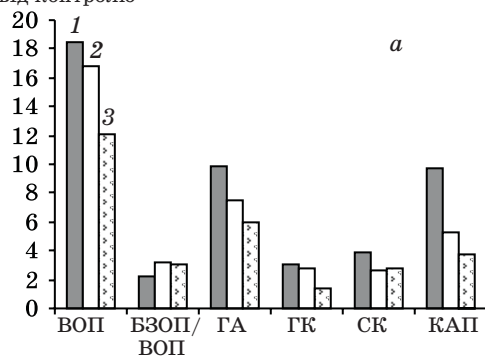
Через 7 діб після операції у хворих, що отримували стандартне лікування, відносно відповідних показників у практично здорових осіб залишались підвищеними сироват-

панкреатит, які отримували стандартне лікування або терапію із застосуванням ($x \pm Sx$)

лікування	Терапія із застосуванням СКК		
через 7 дів після операції (n=15)	до операції (n=20)	через 3 доби після операції (n=20)	через 7 дів після операції (n=18)
17,88±1,90	24,79±2,65	16,74±1,41	11,93±0,98
p<0,01; p ₁ >0,08	p<0,001; p ₂ >0,8	p<0,01; p ₁ <0,02; p ₂ >0,4	p>0,9; p ₁ <0,001; p ₂ <0,01
37,16±3,82	47,51±4,30	53,10±5,06	67,80±6,93
p>0,9; p ₁ >0,2	p<0,05; p ₂ >0,5	p<0,01; p ₁ >0,4; p ₂ >0,08	p<0,001; p ₁ <0,02; p ₂ <0,01
2,08±0,21	1,92±0,18	3,17±0,36	5,68±0,53
p<0,001; p ₁ >0,4	p<0,001; p ₂ >0,7	p>0,8; p ₁ <0,01; p ₂ >0,05	p, p ₁ , p ₂ <0,001
11,54±0,93	13,45±1,26	7,52±0,80	6,18±0,58
p<0,001; p ₁ >0,5	p<0,001; p ₂ >0,5	p>0,05; p ₁ <0,001; p ₂ >0,07	p>0,7; p ₁ , p ₂ <0,001
3,29±0,19	3,61±0,20	2,71±0,16	1,26±0,11
p<0,001; p ₁ >0,5	p<0,001; p ₂ >0,5	p<0,001; p ₁ <0,01; p ₂ >0,1	p>0,2; p ₁ , p ₂ <0,001
3,79±0,18	4,29±0,31	2,69±0,15	1,98±0,10
p<0,01; p ₁ >0,2	p<0,001; p ₂ >0,7	p>0,6; p ₁ , p ₂ <0,001	p, p ₁ , p ₂ <0,001
244,10±13,62	261,92±12,00	149,83±6,55	102,39±4,81
p<0,001; p ₁ >0,5	p<0,001; p ₂ >0,7	p<0,01; p ₁ , p ₂ <0,001	p<0,01; p ₁ , p ₂ <0,001
8,59±0,54	13,15±1,26	5,28±0,36	3,47±0,25
p<0,001; p ₁ <0,01	p<0,001; p ₂ >0,6	p<0,01; p ₁ , p ₂ <0,001	p>0,6; p ₁ , p ₂ <0,001

до та після операції у хворих однієї групи; p₂ — при порівнянні з показником хворих, які отримували

% від контролю



% від контролю

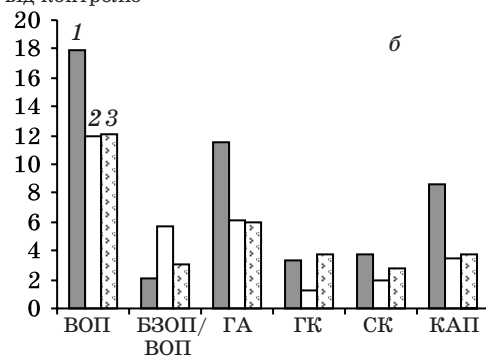


Рис. 1. Зміни показників метаболізму сполучної тканини через 3 доби (а) та через 7 дів (б) після операції у хворих на панкреатит, які отримували стандартне лікування (1) або терапію із застосуванням СКК (2), відносно показників здорових осіб (3):

ВОП — вільний оксипролін; БЗОП/ВОП — коефіцієнт співвідношення білковозв'язаного і вільного оксипроліну; ГА — гексозаміни; ГК — гексуранові кислоти; СК — сіалові кислоти; КАП — колагенолітична активність плазми крові

кові концентрації вільного оксипроліну — на 47,9 %, гексозамінів — на 93,3 %, гексуранових кислот — в 2,3 рази, сіалових кислот — на 34,4 %, фукози, не зв'язаної з білками, — на 97,6 % (таблиця). Колагенолітична активність крові перевищувала контрольні величини у 2,3 рази. Водночас у пацієнтів, яким внутрішньовенно вводили нативні СКК, вміст у крові вільного оксипро-

ліну, гексозамінів, гексуранових кислот і колагенолітична активність плазми крові відповідали контролю, тоді як сироваткова концентрація білковозв'язаного оксипроліну і коефіцієнт співвідношення білковозв'язаного і вільного оксипроліну перевищували контрольні величини на 81,0 і 83,2 % відповідно, а концентрації в крові сіалових кислот і фукози, не зв'язаної з білками, ви-

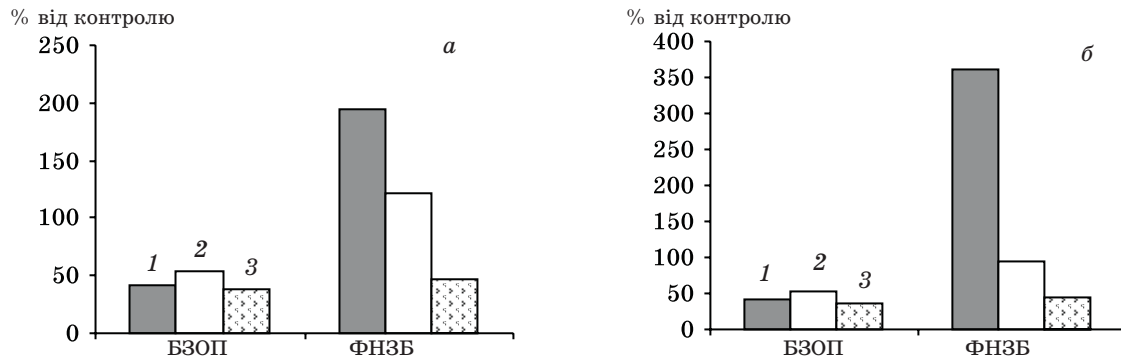


Рис. 2. Зміни показників метаболізму сполучної тканини і колагенолітичної активності плазми крові через 3 доби (а) та через 7 днів (б) після операції у хворих на панкреатит, які отримували стандартне лікування (1) або терапію із застосуванням СКК (2), відносно показників здорових осіб (3):

БЗОП — білковозв'язаний оксипролін; ФНЗБ — фукоза, не зв'язана з білками

явилися нижчими за такі у практично здорових осіб на 29,8 і 17,1 % відповідно.

Для всіх біохімічних параметрів обміну сполучної тканини через 7 днів після операції характерною була суттєва міжгрупова різниця: у хворих на некротичний панкреатит, яким вводили нативні СКК, вміст у крові вільного оксипроліну, гексозамінів, гексуронових і сіалових кислот, фукози, не зв'язаної з білками, та колагенолітична активність плазми крові були відповідно на 33,3; 46,4; 61,7; 47,8; 58,1 і 59,6 % меншими за відповідні показники у пацієнтів, яким призначали стандартний комплекс лікувальних засобів, а сироватковий рівень білковозв'язаного оксипроліну і коефіцієнт співвідношення білковозв'язаний/вільний оксипролін, навпаки, — в 1,8 і 2,7 разу більшими (рис. 1, б; 2, б).

Отже, отримані результати свідчать про високу ефективність внутрішньовенного введення нативних СКК щодо стимуляції сполучнотканинних процесів проліферативної репарації при некротичному панкреатиті.

Механізм дії кріоконсервованих стовбурових клітин пуповинної крові слід вважати результатом гуморальної стимуляції кровотворення реципієнтів, викликаной унікальною властивістю неонатальних клітин до аутокринної продукції гемопоетичних факторів росту, а також результатом тимчасового приживлення донорських клітин (як доказ, достовірне підвищення вмісту фетального гемоглобіну периферичної крові реципієнтів на 7-му–15-ту добу після трансфузії відносно вихідних даних) [20, 21]. Відсутність у реципієнтів пуповинної крові після трансфузійних реакцій — результат відносної толерантності її імунокомпетентних клітин, а також вірогідний критерій біоло-

гічної повноцінності кріоконсервування матеріалу [22, 23].

Порівняно з кістковим мозком у кордовій крові виявлено значне переважання клітин з фенотиповим профілем $CD34^+HLA-DR^-$. Відомо, що клітини крові з імунологічними маркерами $CD34^+HLA-DR^-$ проліферують активніше, ніж клітини з імунофенотипом $CD34^+HLA-DR^+$, що підтверджено в експериментальних дослідженнях довгострокової гемопоетичної культури клітин *in vitro* [24–26]. Примітивні клітинні попередники з фенотипом $CD34^+CD38^-$ містяться як у пуповинній крові, так і в кістковому мозку [25, 27]. Однак клітини кордової крові з маркерним набором $CD34^+CD38^-$ володіють більш високою клоногенною активністю, ніж кровотворні клітини того ж фенотипу, виділеного з кісткового мозку дорослих донорів. Крім того, клітини пуповинної крові з імунофенотипом $CD34^+CD38^-$ швидше проліферують у відповідь на стимуляцію цитокінами (IL-3, IL-6, G-CSF) і відтворюють у 7 разів більше колоній у довгострокових культурах, ніж клітини кісткового мозку [9].

При внутрішньовенному введенні СКК у 7 хворих відмічалася короточасна температурна реакція протягом 3 днів, причому температура тіла досягала 39°C і після закінчення курсу введення стовбурових клітин нормалізувалася протягом тижня. У 1 хворого відмічалася гіперемія шкірних покривів, яка проходила по закінченні введення стовбурових клітин.

З 20 пацієнтів, які отримували стандартне лікування, померло 5 хворих, отже, летальність досягала 25,0 %. З 20 хворих, котрим трансплантували нативні СКК (основна група), померло 2, летальність становила 10 %.

Проте найбільш важливим для проблеми гострого некротичного панкреатиту є те, що СКК, адаптуючись до умов мікрооточення та відповідаючи на місцеві органо- і тканинноспецифічні регуляторні сигнали, можуть виступати в ролі продуцента аутокринних стовбурових регуляторних медіаторів. Водночас за тих самих умов стовбурові попередники можуть реалізовувати потенціал «пластичного будівельного» матеріалу, здатного до відновлення структур пошкоджених ділянок органів і тканин. Вже продемонстровано здатність СКК до спрямованої модифікації морфофункціонального статусу різних типів клітин.

Висновки

1. У хворих на панкреонекроз до початку лікування катаболізм сполучної тканини значно переважає інтенсивність ресинтезу колагену, протеогліканів і глікопротеїнів, що відбувається на тлі суттєвого підвищення плазмового колагенолізу.

2. Отримані результати показали безпечність використання препаратів кріоконсервованих клітин пуповинної крові в схемі лікування хворих на некротичний панкреатит.

3. Через 3 доби в разі застосування комплексного лікування з використанням

нативних стовбурових клітин кордової крові вміст у плазмі крові сіалових кислот, фукози, не зв'язаної з білками, та колагенолітична активність плазми крові є відповідно в 1,5; 1,6 і 1,8 рази меншими, ніж у хворих, які отримували стандартне лікування. Через 7 діб після операції у хворих на панкреатит, яким вводили нативні стовбурові клітини кордової крові, вміст у крові вільного оксипроліну, гексозамінів, гексуринових і сіалових кислот, фукози, не зв'язаної з білками, та колагенолітична активність плазми крові є відповідно на 33,3; 46,4; 61,7; 47,8; 58,1 і 59,6 % меншими за відповідні показники в пацієнтів, яким призначали стандартний комплекс лікувальних засобів, а сироватковий рівень білковозв'язаного оксипроліну і коефіцієнт співвідношення білковозв'язаний/вільний оксипролін, навпаки, — в 1,8 і 2,7 рази більшими.

4. Отримані результати свідчать про високу ефективність внутрішньовенного введення нативних стовбурових клітин кордової крові щодо стимуляції сполучнотканинних процесів проліферативної репарації при некротичному панкреатиті. В контрольній групі летальність досягала 25,0 %, а в групі хворих, котрим трансплантували нативні стовбурові клітини кордової крові, — 10 %.

Список літератури

1. Некоторые нерешенные вопросы классификации и лечебно-диагностической тактики при остром панкреатите / Н. Н. Велигоцкий, Б. С. Федак, А. Н. Велигоцкий [и др.] // Вестник клуба панкреатологов. — 2010. — № 3. — С. 36–38.
2. Бурневич С. З. Прогноз и исходы хирургического лечения больных панкреонекрозом в свете современных представлений о патогенезе заболевания (сообщение 1) / С. З. Бурневич, Ю. Н. Игнатенко, К. В. Кирсанов // Анналы хирургии. — 2004. — № 3. — С. 30–32.
3. Патологические механизмы возникновения местных и системных осложнений острого панкреатита / И. А. Криворучко, В. В. Бойко, Р. С. Шевченко [и др.] // Клінічна хірургія. — 2003. — № 3. — С. 58–62.
4. Абдулкадыров К. М. Заготовка плацентарной крови. Особенности ее клеточного состава и гемопоэтического потенциала / К. М. Абдулкадыров, Н. А. Романенко // Трансфузиология. — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 15–33.
5. Гемопоэтические стволовые клетки кордовой крови: новые методы выделения и кріоконсервирования / Л. А. Бабийчук, В. В. Рязанцев, О. Л. Зубова, П. М. Зубов // Трансплантологія. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 13–15.
6. Застосування препарату Гемокорд у терапії хронічного гепатиту / І. І. Ломакін, В. Г. Бабийчук, О. В. Гайовий, О. В. Сідоренко // Трансплантологія. — 2004. — Т. 7, № 3. — С. 311–313.
7. Румянцев А. Л. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: [руководство для врачей] / А. Л. Румянцев, А. А. Масчан. — М.: Мед. информ. агентство, 2003. — 911 с.
8. Biologic and phenotypic analysis of early haematopoietic progenitor cells in umbilical cord blood / С. Almici, С. Carbo-Stella, L. Mangoni [et al.] // Blood. — 1997. — V. 90. — P. 339b.
9. Кухарчук А. Л. Стволовые клетки: эксперимент, теория, клиника. Эмбриональные, мезенхимальные, нейральные и гемопоэтические стволовые клетки / Кухарчук А. Л., Радченко В. В., Сирман В. М. — Черновцы: Золоті литаври, 2004. — 505 с.
10. Коломоець М. Ю. Клінічне значення показників стану сполучної тканини при захворюваннях внутрішніх органів: [навчальний посібник] / М. Ю. Коломоець, О. І. Федін. — Чернівці, 1997. — 95 с.

11. *Муравьева Л. А.* Некоторые факторы слизистой защиты гастродуоденальной системы в различные сроки после ушивания прободных язв / Л. А. Муравьева, Е. Ю. Волков // *Вопр. мед. химии.* — 1988. — № 6. — С. 20–23.
12. *Тетянец С. С.* Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови / С. С. Тетянец // *Лаб. дело.* — 1985. — № 1. — С. 61–62.
13. *Осадчук М. А.* Методы исследования оксипролина в крови и моче / М. А. Осадчук // *Лаб. дело.* — 1979. — № 8. — С. 456–458.
14. Метод определения фукозы, не связанной с белками / П. Н. Шараев, Н. С. Стрелков, Р. Р. Кильдярова [и др.] // *Клин. лаборатор. диагностика.* — 1997. — № 4. — С. 17–18.
15. Определение коллагенолитической активности плазмы крови / П. Н. Шараев, В. Н. Пишков, Н. Г. Зворыгина [и др.] // *Лаб. дело.* — 1987. — № 1. — С. 60–62.
16. Пат. (11) 46673 А, Україна. Спосіб консервації гемопоетичних клітин людини / Лобинцева Г. С. Опубл. 15.05.02, Бюл. № 5.
17. Патент № 2233589, Россия. Способ криоконсервирования гемопоэтических клеток человека / Лобинцева Г. С. — 2004.
18. Гемопоетичні клітини ембріональної печінки (ембріогенез, трансплантація, кріоконсервування) / [В. І. Грищенко, Г. С. Лобинцева, А. І. Вотякова та ін.]. — К., 1988. — 34 с.
19. Loss of CD34⁺ hemathopoietic cells due to washing can be reduced by the use of fixative-free erythrocytes lysing reagents / J. W. Gratama, P. Menendez, J. Kraan, A. Orfao // *J. Immunol. Methods.* — 2000. — V. 239. — P. 13–23.
20. *Климова Е. М.* Использование гемопоэтических прогенеторных клеток для иммунокоррекции у больных с острым панкреонекрозом / Е. М. Климова, И. А. Вотякова, Л. А. Шакина // *Журн. АМН України.* — 2010. — Т. 16, додаток. — С. 81–82.
21. *Фомін П. Д.* Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин із метою корекції постгеморагічних анемії при виразкових кровотечах / П. Д. Фомін, Є. М. Шепетько, О. О. Смікодуб // *Харківська хірургічна школа.* — 2009. — Т. 33, № 2.1. — С. 175–177.
22. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable haematopoietic stem/progenitor cells / H. E. Broxmeyer, G. W. Gordon, G. Hangoc [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 1989. — V. 86. — P. 3828–3832.
23. *Ikuta K.* Cord blood stem cell transplantation and cord blood bank / K. Ikuta // *Nippon Rinsho.* — 1998. — V. 56. — P. 521–530.
24. A functional comparison of CD34⁺CD34[−] cells in cord blood and bone marrow / O. L. Hao, A. J. Shah, F. T. Thiemann [et al.] // *Blood.* — 1995. — V. 86, № 10. — P. 3745–3753.
25. Individual CD34⁺CD38^{low} CD19 CD10-progenitor cells from human cord blood generate B-lymphocytes and granulocytes / A. C. Berardi, E. Meffre, F. Pflumio [et al.] // *Blood.* — 1997. — V. 89. — P. 3554–3564.
26. *Traynor A.* Haematopoietic stem cell transplantation for active systemic lupus erythematous / A. Traynor, R. K. Burt // *Rheumatology (Oxford).* — 1999. — V. 38, № 8. — P. 767–772.
27. *Lu L. S.* In vitro and in vivo differentiation into B-cells, T-cell, and myeloid cells of primitive yolk sac haematopoietic precursor cells expanded > 100-fold by coculture with a clonal yolk sac endothelial cell line / L. S. Lu, S. J. Wang, R. Auerbach // *Proc. Nat. Acad. Sci.* — 1996. — V. 93, № 25. — P. 14782–14787.

А.Б. Кебало, Г.С. Лобинцева, Ю.И. Марухно, В.А. Шаблій

ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОРДОВОЙ КРОВИ НА МЕТАБОЛИЗМ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ

В целях определения эффективности применения стволовых клеток кордовой крови в комплексном лечении больных панкреонекрозом обследовано 40 больных, у которых изучали метаболизм соединительной ткани. Установлено, что у больных панкреонекрозом до начала лечения катаболизм соединительной ткани значительно преобладает над интенсивностью ресинтеза коллагена, протеогликанов и гликопротеидов, что происходит на фоне существенного повышения плазменного коллагенолиза. Через 3 суток при применении комплексного лечения с использованием нативных стволовых клеток кордовой крови содержание в плазме крови сиаловых кислот, фукозы, не связанной с белками, и коллагенолитической активности плазмы крови были соответственно в 1,5; 1,6 и 1,8 раза меньше, чем у больных, получавших стандартное лечение. Через 7 суток после операции у больных панкреатитом, которым вводили нативные стволовые клетки кордовой крови, содержание в крови свободного оксипролина, гексозаминов, гексуроновых и сиаловых кислот, фукозы, не связанной с белками, и коллагенолитической активности плазмы крови были соответственно на 33,3; 46,4; 61,7; 47,8; 58,1 и 59,6 % меньше соответствующих показателей у пациентов, которым назначали стандартный комплекс лечебных средств, а сывороточный уровень белковосвязанного оксипролина и коэффициент соотношения белковосвязанный/свободный оксипролин, наоборот, — в 1,8 и 2,7 раза больше. Полученные

результаты свидетельствуют о высокой эффективности введения нативных стволовых клеток кордовой крови на стимуляцию соединительнотканых процессов пролиферативной репарации при панкреонекрозе. Летальность в группе больных, получавших стандартное лечение, составляла 25,0 %, а в группе больных, которым трансплантировали стволовые клетки кордовой крови, — 10 %.

Ключевые слова: панкреонекроз, кордовая кровь, стволовые клетки, метаболизм соединительной ткани.

A.B. Kebkalo, G.S. Lobintseva, Yu.I. Maruhno, V.A. Shabliy

INFLUENCE OF INTRODUCTION OF CORD BLOOD STEM CELLS ON METABOLISM OF CONNECTIVE TISSUE AT PATIENTS WITH PANCREATONECROSIS

40 patients, in which metabolism of connective tissue was study, were examined for determination of the efficacy of cord blood stem cells application in complex treatment of pancreatonecrosis. It was ascertained, that in patients with pancreatonecrosis before the start of treatment catabolism of connective tissue considerably prevailed over intensity of collagen, proteoglycans and glycoproteins re-synthesis, which occurred against the background of the significantly increased plasma collagenolysis. After 3 days by application of complex treatment using native cord blood stem cells the content of sialic acids and fucosa, not bound to proteins, in blood plasma and collagenolytic activity of blood plasma were respectively 1,5; 1,6 and 1,8 times lower than in patients, who receive standard treatment. After 7 days after surgery in patients with pancreatonecrosis, to whom native cord blood stem cells were injected, blood content of free oxyproline, hexosamines, hexuronic and sialic acids, fucosa, not bound to proteins, and collagenolytic activity of blood plasma were respectively 33,3; 46,4; 61,7; 47,8; 58,1 and 59,6 % lower than in the patients who were prescribed the standard complex of medicines, and serum level of proteins-bound oxyproline and proteins-bound/free oxyproline ratio factor were on the contrary 1,8 and 2,7 times higher. The derived results indicate the high efficiency of introduction of native cord blood stem cells for stimulation of connective tissue processes of proliferative reparation by pancreatonecrosis. Lethality in the group of patients, who receive standard treatment, was 25,0 %, and in the group of patients, to whom cord blood stem cells were transplanted, it was 10 %.

Key words: pancreatonecrosis, cord blood, stem cells, connective tissue metabolism.

Поступила 10.02.10

УДК 616.381-002.3-031.81-089.169-08

И.В. Гусак, А.Н. Шевченко, В.П. Клименко, Аль Ганем Ибрагим

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГАЛАВИТА В КОМПЛЕКСНОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ ПЕРИТОНИТА

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», г. Харьков

Обследовано 66 больных с острым распространенным перитонитом различной этиологии. Больным группы сравнения проводили традиционное лечение, больным основной группы в комплексное послеоперационное лечение был включен новый иммуномодулятор галавит.

Ключевые слова: перитонит, иммуномодулятор галавит, иммунологические исследования.

Трудность лечения больных с распространенными формами острого перитонита — актуальная проблема современной хирургии. Летальность, по данным [1–4], составляет от 20 до 40 %. 15–20 % всех случаев острых хирургических заболеваний и травм органов брюшной полости являются причиной вторичных перитонитов [4, 5].

Будучи исходом прогрессирующих деструктивных заболеваний органов брюшной полости и травм живота, перитонит вызывает комплексное поражение со стороны всех органов и систем, одним из проявлений которого является иммунологическая недостаточность [6–8]. Состояние иммунного статуса при всех равных условиях может иметь решающее значение для течения заболевания и возникновения того или иного осложнения [9]. Многие авторы показывают, что во всех стадиях перитонит протекает на фоне иммунодефицита, а в терминальной стадии (полиорганной недостаточности) этот дефицит наиболее выражен. Важно подчеркнуть, что возможность выведения пациента из этого состояния в значительной степени определяет успех лечения [4, 6, 10].

Использование иммунотропных лекарственных средств с преимущественной направленностью действия на макрофагальное звено иммунного ответа считается наиболее целесообразным у больных распространенным перитонитом [4, 9, 11]. По мне-

нию М.И. Карсоновой и др. (1999), данный факт обусловлен следующими обстоятельствами: во-первых, фагоцитоз играет решающую роль в элиминации условно-патогенных внеклеточных бактерий, а те, в свою очередь, — в развитии инфекционных осложнений у хирургических больных, во-вторых, активация фагоцитарных клеток моноцитарно-макрофагального происхождения вызывает естественную активацию всех компонентов иммунной системы, т. е. такую активацию, которая имеет место в ходе развития обычного иммунного ответа.

В связи с этим представляет интерес применение нового синтетического иммуномодулятора галавит, представляющего собой 5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофалазин-1,4-диона натриевую соль. В зависимости от способа и дозировок он способен как супрессировать избыточные проявления иммунного воспаления, так и повышать иммунную реакцию при недостаточной ее активности [12]. Эффективность противовоспалительной терапии обусловлена способностью препарата уменьшать синтез TNF-фактора, ИЛ-1 и других цитокинов и острофазных белков гиперактивированных макрофагов [13]. Это достигается путем ингибирования макрофагами синтеза РНК, ДНК, цитокинов (на 6–8 часов) и одновременным усилением микробоцидной системы гранулоцитов, что предотвращает развитие патологического процесса. Препарат ингибирует ги-

© И.В. Гусак, А.Н. Шевченко, В.П. Клименко, Аль Ганем Ибрагим, 2010

перактивність макрофагов в легкій обратимій формі, оказывая інгібуючий ефект тільки на час застосування. Галавіт посилює фагоцитоз і підвищує неспецифічну резистентність організму до інфекційних захворювань, оказує протективну дію на проявлення токсемії, сприяє противікробній захисту [12–14]. По думку Т.І. Гришиної, Р.М. Хайтова [1, 3], виражене противоспалительне дію препарату дуже вигідно відділяє його, з однієї сторони, від стимуляторів імунної відповіді з частими провоспалительними ускладненнями і, з іншої — від нестероїдних протівоспалительних препаратів і кортикостероїдів з їх численними побічними ефектами. Крім того, враховуючи високий відсоток хворих розповсюдженим перитонітом, причиною якого є перфоративні язви і опухолі, дуже цікавими є повідомлення про протівопухлевому і протівовозвратному дію препарату [8, 10, 12, 15].

Метою дослідження було вивчення клініко-імуннологічної ефективності нового імункоректора галавіт в комплексній післяопераційній терапії у хворих з розповсюдженими формами гострого перитоніту.

Матеріал і методи. Досліджено 66 хворих з гострим розповсюдженим перитонітом різної етіології в віці від 17 до 85 років. В групі порівняння досліджено 34 пацієнта, яким проводили традиційне лікування. Головна група була представлена 32 пацієнтами, в комплексній післяопераційній терапії яких був включений новий імункомодулятор галавіт. Розподіл хворих в основній групі і групі порівняння за віком, статтю, стадією перитоніту не відрізнявся. Оперативне лікування включало широку лапаротомію, видалення причин перитоніту, лаважу вентральної порожнини, інтубацію тонкого кишечника (трансназальну або трансцекальну), дренирування вентральної порожнини за Петровим. Ефективність проводимого лікування оцінювали на основі суб'єктивних даних, клінічних ознак, лабораторних і імуннологічних досліджень за достовірним збільшенню показників за порівнянням з початковими даними за рахунок $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ -кліток. Проводили посиндромну коррекцію порушень гомеостазу (антибактеріальну, детоксикаційну терапію).

Матеріалом для імуннологічного дослідження була периферическа кров. Імуннологічний аналіз периферическої крові включав в себе: визначення основних субпопуляцій імункомпетентних кліток $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$ імункітохімічним методом з використанням моноклональних антітел фірми «ДАКО» (Данія). Імункорегуляторний індекс розраховували за формулою $ІРІ = CD4^+ / CD8^+$. Оцінювали також фагоцитарну активність нейтрофілів і рівень вмісту сировоточеских імункоглобулінів трьох класів — IgA , IgM , IgG . Імуннологічний аналіз периферическої крові здійснювали двічі — до і після закінчення курсу терапії.

В доповнення до комплексної терапії хворим основної групи внутримішечно вводили галавіт з розрахунок 100 мг 3 рази в день перші добу і в подальшому по 100 мг 2 рази в день в наступні 9 діб післяопераційного періоду. Імункотерапію виконували на фоні активної детоксикації, включаючої чреззондовий ентэральний лаваж, ентэросорбцію, раннє ентэральне харчування. По вказанням виконували плазмаферез.

Статистическу обробку отриманих результатів проводили методом варіаційної статистики з визначенням середньої арифметическої (M), помилки середньої величини (m), степені свободи і віроятності (p). Середні значення двох вибірок порівнювали з допомогою t -критерію Стюдента. Достовірним вважалося відміння більше 95 % ($p < 0,05$).

Результати і їх обговорення. Основними причинами, приведшими до виникнення розповсюдженого перитоніту, як в першій, так і в другій групах хворих були: перфоративні язви шлунка або 12-перстої кишки (в 44 % випадків), деструктивна форма апендициту (в 27,2 %), перфорації товстої кишки (в 6 %), травми вентральної порожнини (в 4,5 %), післяопераційний перитоніт (в 4,5 %), кишечна непрохідність, мезентеріальний тромбоз, деструктивний холецистит і перфорація тонкої кишки (в 3 %).

Крім основної патології на тяжкість стану пацієнтів велике впливання оказувала супутуюча патологія. Різні соматическі захворювання нерідко поєднувалися між собою і конкурували з основним захворюванням. В результаті загальноклінічних досліджень у 47 (73,4 %) па-

циентов была выявлена сопутствующая патология. У 24 больных (37,5 %) имели место несколько заболеваний. Гипертоническая болезнь выявлена у 10 больных, фибромиома матки — у 6, хронический бронхит — у 13 пациентов, бронхиальная астма — 1, киста правой почки — у 1, сахарный диабет — у 3 больных, вегетососудистой дистонией и хроническим гастритом страдали 7 и 4 больных соответственно.

В первые сутки послеоперационного периода со стороны клеточно-опосредованного иммунитета выявлено достоверное снижение процентного содержания Т-лимфоцитов ($CD3^+$ -клеток), а также их субпопуляций — Т-хелперов/индукторов ($CD4^+$), Т-цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$). Количество В-лимфоцитов было снижено или увеличено у всех обследованных пациентов. Отмечалось снижение фагоцитарной активности и фагоцитарного числа. У большинства больных были выявлены значительные гематологические сдвиги: анемия, повышенная СОЭ, лейкоцитоз, увеличение содержания креатинина и мочевины, гипопотеинемия, повышенное содержание билирубина, АЛАТ, АсАТ.

В результате анализа динамики клинического течения у больных первой группы, получавших традиционную терапию, выявлено, что только по завершении курса лечения происходили вялотекущие, пролонгированные во времени позитивные сдвиги в субъективном состоянии больных и клиническом течении заболевания. Отмечалась умеренная положительная динамика клинико-биохимических показателей крови. Сохранялись признаки нарушения иммунного статуса. Развитие гнойно-септических осложнений отмечено у 26,5 % больных. Летальность у больных этой группы составила 23,5 %, а средняя продолжительность пребывания больных в стационаре превышала 22 койко-дня.

При анализе клинической картины заболевания в основной группе больных, у которых послеоперационное лечение было дополнено введенным внутримышечно галавитом, установлены убедительные положительные сдвиги на 7–9-е сутки послеоперационного периода. Благоприятное действие иммунокоррекции проявлялось в более быстром темпе нормализации как общего состояния больных, так и лабораторных показателей.

Анализ биохимических показателей продемонстрировал, что при использовании

галавита быстрее снижается уровень креатинина, мочевины, билирубина, АсАТ, АЛАТ и С-реактивного белка. Полученные данные свидетельствуют о более раннем завершении катаболической фазы послеоперационного периода у больных основной группы, что свидетельствовало о противовоспалительном и детоксицирующем действии препарата.

При анализе гемограмм было выявлено, что только у больных, получавших галавит, к 10-м суткам отмечен рост уровня гемоглобина и гематокрита. Более показательна была динамика белой крови. Достоверное снижение лейкоцитоза у больных основной группы показывало явное противовоспалительное действие препарата уже с 3-х послеоперационных суток.

К концу лечения изменения Т-клеточного звена указывали на выраженное иммунокорригирующее действие галавита. У больных отмечалось достоверное увеличение показателей относительно исходных данных за счет $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ -клеток. Важно подчеркнуть, что в основной группе была отмечена стабилизация содержания $CD20^+$ (В-лимфоцитов). При анализе уровня сывороточных иммуноглобулинов класса G, М и А каких-либо достоверных изменений по сравнению с показателем группы сравнения нами получено не было, что, видимо, требует проведения более длительного наблюдения за состоянием гуморального иммунитета, чем ранний послеоперационный период.

При исследовании фагоцитарного звена иммунитета выявлена явная тенденция к росту фагоцитарной активности нейтрофилов и фагоцитарного числа относительно данных группы сравнения. Показатели НК-клеток ($CD16^+$) оставались в пределах нормальных колебаний, в связи с чем, по всей видимости, не отмечено какой-либо существенной динамики, что подчеркивает избирательность действия галавита только в случае их недостаточности.

Наряду с нормализацией показателей иммунного статуса отмечены и позитивные сдвиги параметров эндогенной интоксикации, снижение уровня молекул средней молекулярной массы, циркулирующих иммунных комплексов и лимфоцитотоксичности.

Более ранняя нормализация температурной реакции в основной группе указывала на противовоспалительное действие препарата.

Установлена полная безопасность и переносимость суммарной курсовой дозы при внутримышечном введении галавита по схеме, применявшейся в исследовании.

Количество осложнений со стороны органов брюшной полости, а также со стороны других органов и систем уменьшилось до 18,7 %. Летальность в этой группе снизилась до 12,5 %, а время пребывания больных в стационаре уменьшилось на 5,9 койко-дня.

Выводы

Использование галавита в комплексе с традиционной схемой лечения у больных с распространенными формами перитонита

обеспечивает адекватную коррекцию иммуннопатологических нарушений, эндогенной токсемии, что способствовало снижению количества осложнений, летальности и длительности пребывания больных в стационаре. Проведенные нами исследования позволили разработать схему приема иммунокорректора галавит в дозе 100 мг 3 раза в течение первых суток и в дальнейшем по 100 мг 2 раза в день в последующие 9 суток у больных с распространенными формами перитонита, внедрение которого в клиническую практику позволяет улучшить непосредственные результаты лечения данной категории больных.

Список литературы

1. Гришина Т. И. Клиническое значение нарушения иммунитета при хирургических вмешательствах (обзор литературы) / Т. И. Гришина // Андрология и генитальная хирургия. — 2000. — № 2. — С. 35–38.
2. Добрица В. П. Современные иммуномодуляторы для клинического применения : руководство для врачей / Добрица В. П., Ботерашвили Н. М., Добрица Е. В. — СПб. : Политехника, 2001. — С. 164–165.
3. Хаитов Р. М. Изменение иммунитета при хирургических вмешательствах / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Анналы хирургической гепатологии. — 1998. — Т. 3. — С. 100–110.
4. Posta C. G. Postoperative gangrenous peritonitis after laparoscopic cholecystectomy: a new technique, or an old complication of delay in the diagnosis and management of acute acalculous cholecystitis in a high-risk patient / C. G. Posta // Surg. Laparosc. Endosc. — 1997. — V. 7. — P. 179–180.
5. Цирекидзе Л. Р. Уровень сердечного индекса и изменение показателей внешнего дыхания при перитонеальном сепсисе / Л. Р. Цирекидзе, В. Г. Бочорошвили // Сепсис. Актуальные вопросы в клинике и эксперименте : II Республикан. науч.-практ. конф. : тезисы докладов. — Махачкала, 1997. — С. 360–364.
6. Винницкий Л. И. Галавит в лечении послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у хирургических больных / Л. И. Винницкий, К. А. Бунятян, Е. В. Инвиева // Человек и лекарство : IX Рос. нац. конгресс : тезисы докладов. — М., 2002. — С. 84.
7. Неотложная абдоминальная хирургия : справочное пособие для врачей / [Гринберг А. Л., Абакумов М. М., Ермолов А. С. и др.] ; под ред. А. А. Гринберга. — М. : Трианда-Х, 2000. — 378 с.
8. Kirschfink M. Controlling the complement system in inflammation / M. Kirschfink // Immunopharmacology. — 1997. — V. 38. — P. 51–62.
9. Донцов В. И. Галавит — новый иммуномодулятор с биоактивирующим и регенерирующим эффектом / В. И. Донцов, А. А. Подколзин // Ежегодник национального геронтологического центра. — 2001. — Вып. 4. — С. 70–80.
10. Bone R. S. Definitions for sepsis and organ failure / R. S. Bone // Crit. Care Med. — 1992. — V. 20. — P. 724–726.
11. Иммунокорректирующая терапия при разлитом перитоните / М. Д. Ханевич, А. А. Урмангеев, В. И. Зайчик [и др.] // Хирургия. — 1991. — № 5. — С. 23–37.
12. Пинегин Б. Ф. Препараты мурамилдипептидного ряда — иммуностропные лекарственные средства нового поколения / Б. Ф. Пинегин, Т. М. Андропова, М. И. Карсонова // Int. J. Immunorehabilitation. — 1997. — № 6. — P. 27–34.
13. Ерюхин И. А. Особенности развития перитонита и других гнойно-септических осложнений при повреждениях ободочной кишки / И. А. Ерюхин, С. Д. Шеянов // Актуальные вопросы лечения желудочно-кишечных кровотечений и перитонита : сборник научных трудов. — СПб., 1995. — С. 46–48.
14. Исследования эффективности галавита на рост и метастазирование карциномы Льюиса / А. Ф. Цыб, Л. В. Любина, В. М. Зяблицкий [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1999. — Т. 127, прил. № 2. — С. 47–48.
15. Галавит. Клинические исследования. — М. : Димитрейд График Групп, 2002. — 48 с.

І.В. Гусак, О.М. Шевченко, В.П. Кліменко, Аль Ганем Ібрагім

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ГАЛАВІТУ В КОМПЛЕКСНІЙ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНІЙ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ПОШИРЕНИМИ ФОРМАМИ ПЕРИТОНІТУ

Обстежено 66 хворих з гострим поширеним перитонітом різної етіології. Хворим групи порівняння проводили традиційне лікування, хворим основної групи до комплексного післяопераційного лікування включено новий імуномодулятор галавіт.

Ключові слова: перитоніт, імуномодулятор галавіт, імунологічні дослідження.

I.V. Gusak, A.N. Shevchenko, V.P. Klimenko, Ibrahim Al Ghanem

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF GALAVIT IN THE COMPLEX POSTOPERATIVE THERAPY AT PATIENTS WITH DISSEMINATED FORMS OF PERITONITIS

The 66 patients with acute peritonitis of different etiology were examined. Patients of the comparison group receive traditional treatment, patients of the basic group in the complex post-operative treatment receive a new immunomodulator Galavit.

Key words: peritonitis, immunomodulator Galavit, immunological studies.

Поступила 11.02.10

УДК 616.366–003.7+616.381]-007.272–089

А.О. Кулик

АКТИВНІСТЬ N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗИ У ХВОРИХ З ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ У ПОЄДНАННІ ЗІ СПАЙКОВОЮ ХВОРОБОЮ ОЧЕРЕВИНИ

Харківський національний медичний університет

Проведено аналіз активності N-ацетилтрансферази на до- та післяопераційному етапі у 55 хворих з різною стадією і гостротою жовчнокам'яної хвороби, які перенесли лапаротомію в анамнезі. Розподіл показників активності N-ацетилтрансферази в залежності від вираженості спайкового процесу показує, що її активність не співпадає зі стадією та гостротою жовчнокам'яної хвороби і об'ємом перенесеного раніше оперативного втручання. Показник може бути ефективно використаний для визначення схильності організму до спайкоутворення та доопераційної діагностики поширеності спайкового процесу.

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба, спайкова хвороба очеревини, N-ацетилтрансфераза.

Діагностика спайкової хвороби та визначення ступеня її вираженості залишаються досить проблематичними питаннями, беручи до уваги те, що візуалізувати саму спайку як морфологічну структуру неінвазивними способами неможливо [1–3].

Викликають інтерес дослідження, що пов'язують індивідуальну схильність до утворення спайок з активністю генетично детермінованого ферменту N-ацетилтрансферази (NAT2), котра визначає інтенсивність утворення сполучної тканини (синтез колагену і фібриногенез), з якої в основному і складаються спайкові зрощення. По фенотипічних проявах активності NAT2 відомий розподіл на «швидкі», «середні» і «повільні» ацетилятори. Існує дві ізоформи NAT — NAT1 і NAT2. Вважається, що NAT2 володіє меншою специфічністю і метаболізує ширший круг речовин, тому саме вона привертає більшу увагу дослідників [2, 4, 5]. NAT2 експресується переважно в клітинах печінки, проте цей фермент синтезується і в деяких інших тканинах. Процес ацетилювання є основним шляхом метаболізму ароматичних амінів, сульфаніламідів і деяких чужорідних амінокислот. При ацетилюванні відбувається приєднання ацетилової групи до молекул чужорідних з'єднань або метаболітів. Джерелом ацетилових груп, що реагують з чужорідними з'єднаннями або метаболітами, є кофермент ацетил-КоА.

Під впливом ферменту ацетилтрансферази відбувається перенесення ацетилової групи від ацетил-КоА до відповідних амінів, сульфамідів і амінокислот, що піддаються кон'югації, і звільняється КоА [6–9]. Висока активність ферменту N-ацетилтрансферази (фенотип швидкого ацетилювання) призводить до зниження рівня субстратів ацетилювання, які за участю іонів міді знижують активність ферментів лізилоксидази та проліпоксидази. При нанесенні таким хворим травми в черевній порожнині розвивається виражений перивісцерит і синтез колагену переважає над біодеградацією, що призводить до швидкого та надмірного утворення спайок. І, навпаки, у людей з фенотипом повільного ацетилювання сповільнений біосинтез позаклітинного компонента сполучної тканини в порівнянні з її катаболізмом. При нанесенні травми в черевній порожнині цим хворим спайковий процес (навіть при повторних травмах) незначний або взагалі відсутній [2, 7, 10, 11].

Мета дослідження — оптимізація хірургічної тактики та лікування хворих з жовчнокам'яною хворобою у поєднанні зі спайковою хворобою очеревини.

Матеріал і методи. За 2005–2009 роки було обстежено 56 хворих з жовчнокам'яною хворобою, які в анамнезі перенесли одне чи більше оперативних втручань на органах черевної порожнини.

©А.О. Кулик, 2010

Один хворий не був обстежений доопераційно у зв'язку з тяжким загальним станом та необхідністю ургентного оперативного втручання.

П'ятдесят п'яти хворим з діагнозом жовчнокам'яна хвороба з різними стадіями та гостротою запального процесу з наявними лапаротоміями в анамнезі, які не потребували ургентного оперативного втручання, використовували метод визначення сульфамідів і первинних ароматичних амінів для виявлення N-ацетилтрансферазної активності за Л.М. Буловською зі співавт. (1990), в залежності від якої хворі були розподілені на «швидких», «середніх» та «повільних» ацетиляторів (таблиця).

Розподіл на ступені вираженості спайкового процесу за швидкістю ацетилювання

Критерій	Ступінь		
	I	II	III
Швидкість ацетилювання	Повільний тип – <37 %	Середній тип – 37–62 %	Швидкий тип – >62 %

У хворих, які за активністю N-ацетилтрансферази були віднесені до «повільних» ацетиляторів, вираженість спайкового процесу була низькою (I ступінь вираженості спайкового процесу очеревини). Хворі з активністю N-ацетилтрансферази в межах від 37,0 до 62,0 % віднесені до групи з помірно вираженістю спайкового процесу (II ступінь вираженості спайкового процесу очеревини). Найбільша вираженість спайкового процесу була відмічена у хворих з активністю N-ацетилтрансферази від 62,0 % (III ступінь вираженості спайкового процесу очеревини).

Показники активності NAT2 у хворих з жовчнокам'яною хворобою в до- і післяопераційному періоді залишалися в межах встановленого типу ацетилювання. Активність NAT2 в до- і післяопераційному періоді не розрізняється вагомо (значущість статистики Т-критерію залежних вибірок $p=0,08>0,05$; значущість статистики критерію Вілкоксона для залежних вибірок $p=0,18>0,05$).

Суттєвих розбіжностей показників активності NAT2 у хворих зі схожою основною та супутньою патологією різних вікових груп не спостерігалось.

У 55 обстежених на активність N-ацетилтрансферази хворих граничні значення були такі: мінімальне — 15,2 %, максимальне — 86,2 %.

Хворих, які доопераційно потрапили в межі повільного типу ацетилювання, було 13 осіб, що склало 23,5 % від загальної кількості доопераційно обстежених хворих. До середнього типу ацетилювання потрапили

28 хворих (51 % від загальної кількості обстежених хворих). Швидкий тип ацетилювання був зафіксований у 14 хворих (25,5 % від загальної кількості обстежених хворих).

Результати та їх обговорення. Запропонована класифікація вираженості спайкового процесу по трьох ступенях, що відповідає трьом ступеням активності N-ацетилтрансферази:

- I ступінь — плоскі та мембранозні поодинокі зрощення в межах одного поверху черевної порожнини (відповідає повільному типу ацетилювання);

- II ступінь — плоскі, мембранозні та шнуровидні зрощення із залученням великого чепця в межах двох поверхів черевної

порожнини (відповідає помірному типу ацетилювання);

- III ступінь — масивні зрощення з утворенням спайкових конгломератів із залученням усієї черевної порожнини (відповідає швидкому типу ацетилювання).

Відмічалось, що швидкість ацетилювання не мала залежності від гостроти та стадійності основної патології жовчнокам'яної хвороби і суттєво не змінювалася в динаміці в післяопераційному періоді. Разом з тим, звертає на себе увагу збільшення активності N-ацетилтрансферази в післяопераційному періоді у хворих з діагнозами: жовчнокам'яна хвороба I стадії, хронічний холецистит — 3 пацієнти; жовчнокам'яна хвороба I стадії, гострий холецистит — 1 хворий, та зменшення її у 1 хворого з жовчнокам'яною хворобою II стадії, гострим холециститом, холедохолітіазом, що можна розцінювати як похибку методу.

Аналіз інформативності показників активності NAT2 з об'ємом виконаних в анамнезі оперативних втручань на тлі протікання жовчнокам'яної хвороби з субопераційною порівняльною оцінкою вираженості спайкового процесу очеревини свідчить про достовірну ($p<0,05$) кореляцію показників активності NAT2 з субопераційною візуалізацією вираженості спайкового процесу. Так, коефіцієнт кореляції Спірмена показників активності NAT2 зі ступенем вираженості спайкового процесу за запропонованою класифікацією дорівнює 0,89, коефіцієнт кореляції Кендалла τ — 0,77.

Аналіз розподілу показників активності NAT2 в трьох групах залежно від вираженості спайкового процесу показує, що цей показник може бути ефективно використа-

ний для визначення вираженості спайкового процесу та її активність не залежить від стадійності та гостроти протікання жовчнокам'яної хвороби.

Список літератури

1. Аверин В. И. Особенности выполнения лапароскопической холецистэктомии у ранее оперированных на органах брюшной полости больных желчекаменной болезнью / В. И. Аверин, О. Я. Кузан // Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии. — 1999. — Т. 3, № 3. — С. 42.
2. Бессимптомные спайки брюшной полости: хирургическая тактика при лапароскопических операциях [Электронный ресурс] / А. Г. Бебуришвили, И. В. Михин, А. А. Воробьев [и др.] // Эндоскопическая хирургия. — М., 2006. — № 4. — Режим доступа к журн.: <http://www.mediasphera.ru/journals/endoscop/292/4429/>.
3. Федоров В. Д. Хирургическая «эпидемиология» образования спаек в брюшной полости / В. Д. Федоров, В. А. Кубышкин, И. А. Козлов // Хирургия. — 2004. — № 6. — С. 50–53.
4. Кукес В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В. Г. Кукес. — М.: Реафарм, 2004. — 304 с.
5. Izonidezum in tratamentul chirurgical al nevirilor cutanate / E. Raevschi, V. Remiş, Gh. Muşet [et al.] // Conferința națională de dermatologie (București, 27–29 sept. 2001). — București, 2001. — V. 46, № 3 (Suppl.). — P. 104–105.
6. Бажора Ю. И. Фармакогенетика: достижения и перспективы / Ю. И. Бажора. — Одесса: Друк, 2003. — 140 с.
7. Влияние поливинилпирролидона на фармакокинетику изониазида при внутрибрюшинном введении / В. В. Ремиш, С. П. Гладких, Е. М. Дюг [и др.] // Оптимизация лекарств. Обеспечение и пути повышения эффективности фармацевтической науки. — Харьков, 1986. — С. 134–145.
8. Определение фенотипа N-ацетилтрансферазной активности / Л. Н. Буловская, Г. Н. Борисенко, О. А. Дробаченко [и др.] // Лабораторное дело. — 1990. — № 10. — С. 28–30.
9. Тимофеева А. М. Метод определения сульфаниламидов / А. М. Тимофеева // Фармакологическая токсикология. — 1984. — Т. 7, № 2. — С. 61–63.
10. Сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования по полиморфизму N-ацетилирования у человека / И. В. Голденкова-Павлова, С. А. Брускин, Р. М. Абдеев [и др.] // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 8. — С. 1143–1150.
11. Ланчинский В. И. Патогенетические механизмы развития спаечного процесса у гинекологических больных и его послеоперационная профилактика на основе анализа фенотипа ацетилирования: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Гинекология» / В. И. Ланчинский. — М., 1995. — 23 с.

А.А. Кулик

АКТИВНОСТЬ N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ У БОЛЬНЫХ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ СО СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНЬЮ БРЮШИНЫ

Проведен анализ активности N-ацетилтрансферазы на до- и послеоперационном этапе у 55 больных с разной стадией и остротой желчнокаменной болезни, которые перенесли лапаротомию в анамнезе. Распределение показателей активности N-ацетилтрансферазы в зависимости от выраженности спаечного процесса показывает, что ее активность не совпадает со стадией и остротой желчнокаменной болезни и объемом перенесенного ранее оперативного вмешательства. Показатель может быть эффективно использован для определения склонности организма к спайкообразованию и дооперационной диагностики распространенности спаечного процесса.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, спаечная болезнь брюшины, N-ацетилтрансфераза.

А.О. Kulik

N-ACETYLTRANSFERASE ACTIVITY AT PATIENTS WITH CALCULOUS CHOLECYSTITIS IN COMBINATION ADGESION OF ORGANS IN ABDOMENAL CAVITY

The analysis of N-acetyltransferase activity is conducted on the before- and postoperative period at 55 patients with the different stage and sharpness of calculous cholecystitis which carried laparotomy in anamnesis. Distributing of indexes of N-acetyltransferase activity on expressed of adgesion process shows, that its activity does not coincide with the stage and sharpness of calculous cholecystitis and volume carried early operative interventions. An index can be effectively utilized for determination of inclination of organism to adgesion of organs in abdominal cavity and preoperated diagnostics of prevalence of adgesion process.

Key words: calculous cholecystitis, adgesion of organs in abdominal cavity, N-acetyltransferase.

Поступила 01.04.10

УДК 616.34-007.43-031:611.959]-035-089

В.И. Сипитый, Г.А. Якимив, В.Ю. Свириденко, Ю.А. Бабалян*

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГРЫЖ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Харьковский национальный медицинский университет

** Харьковская областная клиническая больница*

Проведен анализ нейрохирургического лечения 137 больных с секвестрированными грыжами межпозвонковых дисков на поясничном уровне позвоночника. Показано, что внедрение малоинвазивных хирургических технологий с применением эндоскопической видеоассистенции и микрохирургии позволило снизить количество послеоперационных осложнений на 17,3 %, достичь адекватной социальной реабилитации больных и хорошего косметического результата.

Ключевые слова: секвестрированные грыжи дисков, неврологические нарушения, микрохирургия, видеозендоскопия, эффективность лечения.

Грыжи межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника являются результатом дегенеративных изменений, приводящих к слабости фиброзного кольца и разрыву его волокон [1]. Дискогенные поражения составляют 71–80 % заболеваний периферической нервной системы и 11–20 % всех заболеваний нервной системы [2, 3].

Фрагментация частей диска с разрывом фиброзного кольца, а часто и задней продольной связки обуславливает формирование интраканальных секвестров с агрессивной компрессией одного или нескольких корешков конского хвоста. При этом возникают двигательные, чувствительные, сфинктерные нарушения, приводящие к резкому снижению качества жизни пациента [4, 5].

Наличие выраженной неврологической симптоматики на фоне низкой или неэффективной консервативной терапии часто обуславливает необходимость экстренных хирургических вмешательств при секвестрированных грыжах диска [6]. Среди различных способов оперативного лечения дискогенных радикулитов приоритет имеют малоинвазивные методы лечения с возможностью скорейшей реабилитации пациентов [7–9]. Вместе с тем недостаточно разработаны микрохирургическая техника декомпрессии нервно-сосудистых образований позвоночного канала и хирургическая тактика в зависимости от локализации грыжевого

выпячивания по поперечнику диска, что влечет за собой излишнее удаление желтой связки в междужковом промежутке и неоправданную резекцию костных структур [10, 11]. Тракция нервно-сосудистых образований во время дискэктомии ведет к дополнительной их травматизации [12]. Недостаточная ревизия позвоночного канала в ряде случаев приводит к неполному устранению дискорадикулярного конфликта.

Многообразие факторов компрессии невралгических структур (вид и протяженность компрессии, признаки нестабильности в позвоночном сегменте и миелорадикулоишемии), влияющих на методику и подходы к оперативному лечению, обуславливает необходимость разработки эффективных микрохирургических приемов с применением эндоскопической ассистирующей визуализации [13].

Цель настоящего исследования — разработка алгоритма малоинвазивного хирургического лечения секвестрированных грыж межпозвонкового диска на поясничном уровне.

Материал и методы. Проведено хирургическое лечение 137 пациентов с секвестрированными грыжами межпозвонковых дисков на поясничном уровне в нейрохирургическом отделении Харьковской областной клинической больницы в 1998–2009 годах.

© В.И. Сипитый, Г.А. Якимив, В.Ю. Свириденко, Ю.А. Бабалян, 2010

Все больные поступали в клинику с выраженным фармакорезистентным радикулярным болевым синдромом (оценка по визуальной аналоговой шкале более 7 баллов). У 115 (83,9 %) пациентов наблюдались двигательные нарушения с нарушением акта ходьбы. В 34 (24,8 %) случаях отмечались сфинктерные нарушения. Обследование больных проводили согласно клиническому протоколу оказания медицинской помощи больным с дискогенными нейрокомпрессионными синдромами поясничного отдела позвоночника, утвержденному Приказом МЗО Украины от 13.06.08 № 317, и включало: спондилографию поясничного отдела позвоночника с функциональными пробами; рентгеновскую компьютерную томографию поясничного отдела позвоночника; магнитно-резонансную томографию (МРТ) поясничного отдела позвоночника. Больным выполняли обследование следующими методами современной нейровизуализации: МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника — в 137 (100 %) случаях, при этом в 1 (0,7 %) наблюдении выполняли внутривенное контрастирование; СКТ пояснично-крестцового отдела позвоночника — в 15 (10,9 %) случаях, в 5 (3,6 %) наблюдениях применяли СКТ-миелографию с построением трехмерных реконструкций. По уровню сегмента секвестрированные грыжи дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника различались следующим образом: L3-L4 — в 12 (8,9 %) случаях, L4-L5 — в 25 (18,2 %), L5-S1 — в 92 (67,1 %), полисегментарные — в 8 (5,8 %). По размеру секвестров выделяли: 6–9-миллиметровые — у 29 (21,3 %) больных, 9–12-миллиметровые — у 92 (67,1 %), 12–15-миллиметровые — у 16 (11,6 %). В 18 (13,1 %) случаях отмечалась интраканальная миграция секвестров, из них в 11 (8 %) наблюдениях — краниальная, в 7 (5,1 %) — каудальная.

В экстренном порядке оперировали 48 (35 %) больных, в плановом — 89 (65 %). Показаниями к экстренному хирургическому лечению являлась клиническая картина острой миелорадикулоишемии с двигательными нарушениями (парезы стоп, нижний глубокий парапарез), сфинктерными расстройствами (острая задержка мочи).

Оперативное лечение (рис. 1–5) выполняли в условиях многокомпонентной анестезии в положении больного (-ой) на здоровом боку с максимальным сгибанием в пояснично-крестцовой области. Все больные были разделены на две группы. 1-ю группу

составили 50 (36,5 %) пациентов, которым оперативное вмешательство выполнялось с учетом топографо-анатомических вариантов секвестрированных грыж. При фораминальных и заднебоковых грыжах выполняли интерламинарный доступ с аркотомией и частичной фасетэктомией, фораминотомией, малоинвазивной микрохирургической декомпрессией нейроваскулярных структур в сочетании с ассистирующей видеоэндоскопией. При парамедианных и медианных грыжах выполняли задний интерламинарный доступ со значительной резекцией смежных краев каудальной и краниальной дужек до их середины, а в случае больших секвестров (12–15 мм) — гемиламинэктомию с частичной фасетэктомией с микрохирургической декомпрессией нейроваскулярных структур в сочетании с ассистирующей видеоэндоскопией.

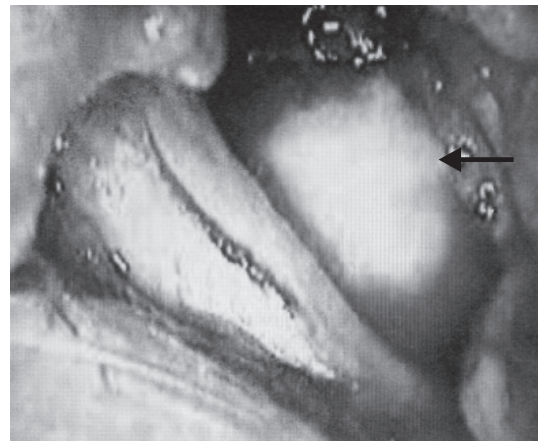


Рис. 1. Больной Ф., 40 лет. Интраоперационная фотограмма. Выполнена интерламинэктомия L5-S1 слева. Определяется выраженная компрессия корешка S1 медиолатеральной секвестрированной грыжей межпозвонкового диска (→)

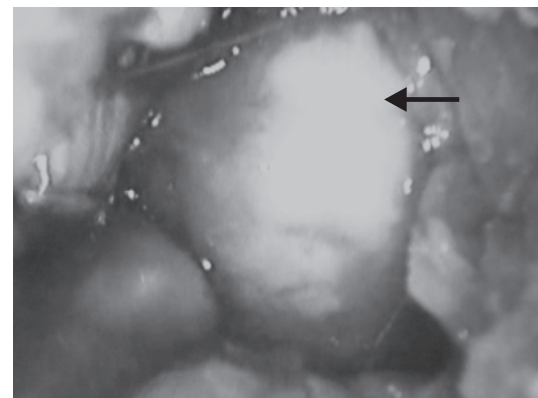


Рис. 2. Больной Ф., 40 лет. Интраоперационная фотограмма. Произведена медиальная тракция корешка S1, обнажена медиолатеральная секвестрированная грыжа межпозвонкового диска (→)

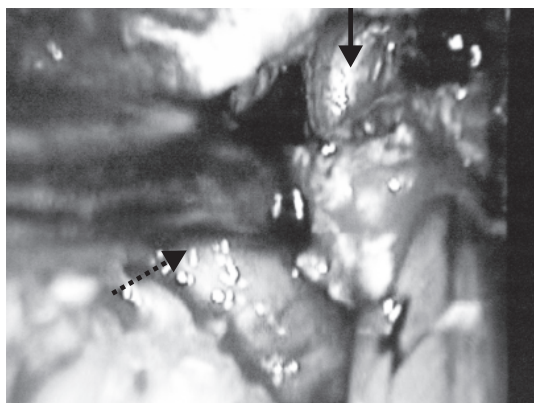


Рис. 3. Больной Ф., 40 лет. Интраоперационная фотограмма. Выполняется удаление медиолатеральной секвестрированной грыжи межпозвонкового диска (→). Корешок S1 (-----→) отведен и защищен ретрактором

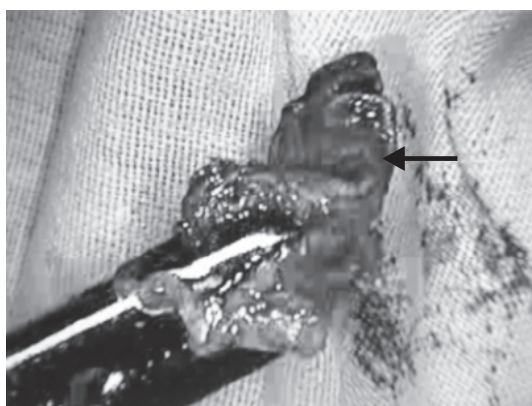


Рис. 4. Больной Ф., 40 лет. Медиолатеральная грыжа диска L5-S1 слева. Фотограмма удаленного секвестра (→)

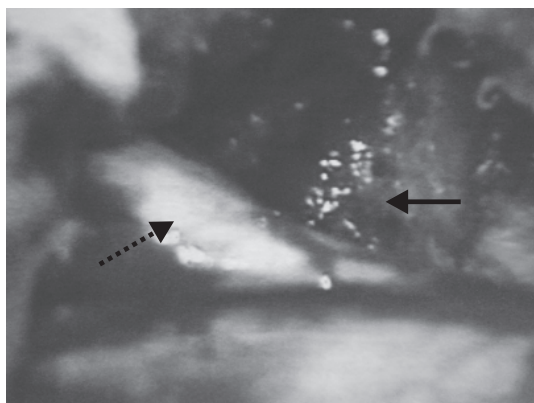


Рис. 5. Больной Ф., 40 лет. Интраоперационная фотограмма. После удаления секвестра определяется область разрыва фиброзного кольца (→). Плечо корешка S1 (-----→) без признаков компрессии

2-я группа — 87 (63,5 %) пациентов, которым выполняли дискэктомию без применения микрохирургии и ассистирующей видеоэндоскопии, оперативный доступ — гемиламинэктомия, ламинэктомия.

В 2 (1,4 %) случаях с первичной дегенеративной нестабильностью двухуровневая дискэктомия через интерламнарный доступ с аркотомией дополнялась установкой транспедикулярного фиксатора.

При выполнении микрохирургической дискэктомии с эндоскопической видеоассистенцией на 2 уровнях операционный доступ осуществляли отдельно в каждом межпозвоном промежутке. После удаления первого диска рану тампонируют и выполняют дискэктомию на другом уровне.

На следующие сутки после операции больные соблюдали строгий постельный режим. Через 1–2 дня после операции их активизировали в съемном полужестком ортопедическом поясе.

Результаты и их обсуждение. Результаты микрохирургического лечения после операции и в отдаленные сроки оценивали по динамике 5 основных критериев: корешковая боль, поясничная боль, двигательный дефицит, нарушения болевой чувствительности, тазовые расстройства. Динамику клинических проявлений после операции и в отдаленные сроки с изучением анамнеза до 10 лет оценивали по распространенной 5-балльной системе [8]. Отличный результат рассматривался как полный регресс симптомов; хороший — как периодические или остаточные легкие нарушения, не требующие медикаментозной коррекции; удовлетворительный — как частичное уменьшение нарушений с необходимостью медикаментозной терапии; отсутствие динамики предполагало сохранение клинических проявлений, а ухудшение — отрицательную неврологическую динамику. При этом в 1-й группе получены отличные результаты в 5 (10 %) случаях, хорошие — в 40 (80 %), удовлетворительные — в 3 (6 %), неудовлетворительные — в 2 (4 %) случаях, а во 2-й группе — отличные результаты — в 2 (4,6 %), хорошие — в 60 (68,9 %), удовлетворительные — в 20 (22,9 %), неудовлетворительные — в 3 (3,6 %) наблюдениях.

Из 48 (35 %) больных, оперированных в экстренном порядке, 28 (20,4 %) поступили в сроки до 72 часов от манифестации острой миелорадикулоишемии и 20 (14 %) — в сроки более 72 часов. При этом у больных, поступивших и оперированных в ранние сроки развития выраженных неврологических нарушений, была более быстрая положительная динамика неврологических нарушений с восстановлением двигательных функций в сроки до 21 дня и регрессом

сфинктерных расстройств в сроки до 5 дней. Пациенты, поступавшие в отсроченном порядке с развернутой клинической картиной острой миелорадикулоишемии, несмотря на экстренность проведенного оперативного вмешательства, имели более растянутую во времени динамику регресса двигательных нарушений — до 6 мес, сфинктерных нарушений — до 1 мес, с высокой частотой остаточных неврологических нарушений — 19 (13,9 %) наблюдений.

Всем больным для оценки послеоперационной сегментарной нестабильности в отдаленные сроки выполняли функциональную спондилографию. Ни в одном случае основной (1-й) группы признаков нестабильности не выявлено. Во 2-й группе в 3 (3,5 %) наблюдениях определялись критерии послеоперационной нестабильности на уровне оперативного вмешательства.

Средний койко-день после операции в 1-й группе составил ($11,2 \pm 2,6$), во 2-й — ($13,8 \pm 3,2$). Отмечались следующие осложнения: в 1-й группе — экстраканальные раневые осложнения (ликворея, поверхностная раневая инфекция) — у 2 (4 %) пациентов, рецидив болевого синдрома — у 2 (4 %), во 2-й группе — экстраканальные раневые

осложнения (ликворея, поверхностная раневая инфекция) — у 7 (8 %), интраканальные осложнения (эпидуральный фиброз) — у 9 (10,3 %), рецидив болевого синдрома — у 6 (6,8 %).

Выводы

1. При секвестрированных грыжах диска поясничного отдела позвоночника с клинической картиной острой миелорадикулоишемии необходимо экстренное оперативное лечение, направленное на устранение причин компрессии невралных структур.

2. Микрохирургическое лечение пациентов с секвестрированными грыжами межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника с применением малоинвазивных хирургических доступов позволяет снизить необходимость инструментальной стабилизации позвоночника.

3. Внедрение миниинвазивных хирургических методов с применением эндоскопической видеоассистенции и микрохирургии позволило уменьшить количество послеоперационных осложнений на 17,3 %, добиться адекватной социальной реабилитации больных и хорошего косметического результата.

Список литературы

1. Rengachary S. Black disc disease: a commentary / S. Rengachary, R. Balabhadra // *Neurosurgical Focus*. — 2002. — V. 13, № 2. — P. 535–540.
2. Рябов О. В. Аналіз, прогнозування, профілактика та лікування ускладнень мікродискектомії при протрузіях і грижах поперекових міжхребцевих дисків: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.21 «Травматологія та ортопедія» / О. В. Рябов. — Харків, 2004. — 20 с.
3. Зозуля Ю. А. Хирургическое лечение нейрокомпрессионных пояснично-крестцовых болевых синдромов / Зозуля Ю. А., Педаченко Е. Г., Слынько Е. И. — К., 2006. — 348 с.
4. Евсюков А. В. Сочетание рефлекторных и компрессионных синдромов поясничного остеохондроза (диагностика и нейрохирургическое лечение): автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.28 «Нейрохирургия» / А. В. Евсюков. — Новосибирск, 2009. — 18 с.
5. Бринкач И. С. Особенности микродискэктомии в зависимости от топографо-анатомических вариантов грыж межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.05 «Нейрохирургия» / И. С. Бринкач. — К., 2006. — 24 с.
6. Островский В. В. Анализ оперативных вмешательств у больных с рецидивирующими болевыми синдромами при поясничном остеохондрозе / В. В. Островский, Д. К. Джумагишиев, С. П. Бажанов // Молодые ученые — здравоохранению области: материалы науч.-практ. конф. — Саратов, 2003. — С. 53.
7. Кирпа Ю. И. Дифференцированное применение миниинвазивных технологий при лечении поясничных дисковых грыж / Ю. И. Кирпа, Н. А. Зорин, И. Г. Передерко // Материалы IV съезда нейрохирургов России. — М., 2006. — С. 523.
8. Кирпа Ю. И. Результати лікування дискогенних поперекових радикулопатій із застосуванням малоінвазивних втручань: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.05 «Нейрохірургія» / Ю. И. Кирпа. — К., 2005. — 20 с.
9. Коробова А. Н. Эндоскопическая микродискэктомия в лечении грыж поясничных межпозвонковых дисков: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.28 «Нейрохирургия» / А. Н. Коробова. — М., 2008. — 16 с.

10. Байкалов А. А. Хирургическое лечение рецидивов болевых синдромов после удаления грыж поясничных межпозвонковых дисков : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.28 «Нейрохирургия» / А. А. Байкалов. — Новосибирск, 2006. — 20 с.

11. Борзунов А. А. Анализ рецидивов и хирургическая профилактика осложнений грыж межпозвонковых дисков на поясничном уровне : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.28 «Нейрохирургия» / А. А. Борзунов. — М., 2006. — 18 с.

12. Липай Е. В. Клинико-диагностические критерии и особенности лечебной тактики при многоуровневых дискогенных поражениях на трех и более уровнях поясничного отдела позвоночника : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.28 «Нейрохирургия» / Е. В. Липай. — М., 2007. — 24 с.

13. Педаченко Е. Г. Применение полиакриламидных гелей для профилактики компрессионного рубцово-спаечного эпидурита после поясничных микродискэктомий / Е. Г. Педаченко, С. В. Куцаев, О. Н. Тарасенко // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2006. — № 2. — С. 81–84.

В.І. Сінітій, Г.А. Якимів, В.Ю. Свиріденко, Ю.О. Бабалян

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГРИЖ МІЖХРЕБЦЕВИХ ДИСКІВ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА

Проведено аналіз нейрохірургічного лікування 137 хворих з секвестрованими грижами міжхребцевих дисків на поперековому рівні хребта. Показано, що впровадження мініінвазивних хірургічних технологій із застосуванням ендоскопічної відеоасистенції та мікрохірургії дозволило зменшити кількість післяопераційних ускладнень на 17,3 %, досягти адекватної соціальної реабілітації хворих та гарного косметичного результату.

Ключові слова: секвестровані грижі дисків, неврологічні порушення, мікрохірургія, відеоендоскопія, ефективність лікування.

V.I. Sipity, G.A. Yakimiv, V.Yu. Sviridenko, Yu.A. Babalyan

DIFFERENTIATED SURGICAL TREATMENT OF LUMBAR SEQUESTERED INTERVERTEBRAL DISC HERNIAS

The analysis of neurosurgical treatment of 137 patients with lumbar sequestered intervertebral discs hernias was effected. It was shown, that introducing of small-invasive surgical technologies with endoscopic videoassistance and microsurgery decreased complications on 17,3 % with achieving adequate social rehabilitation of patients and good cosmetic result.

Key words: sequestered disc hernias, neurological defects, microsurgery, videoendoscopy, effectiveness of treatment.

Поступила 17.02.10

УДК 617-001(075.8)615.832

Г.А. Олійник, Т.Г. Григор'єва, А.А. Цогоєв, С.В. Коркунда

ВИКОРИСТАННЯ ПОКАЗНИКІВ ПІДШКІРНОГО ТИСКУ ДЛЯ ВИБОРУ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ЛОКАЛЬНОЮ ХОЛОДОВОЮ ТРАВМОЮ

*Харківська медична академія післядипломної освіти**Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги
ім. проф. О.І. Мещанінова*

Наведено новий спосіб визначення підшкірного тиску у хворих з локальною холодовою травмою. Використання результатів дослідження дозволило впровадити дренажні оперативні втручання (некрофасціотомію) в ранньому реактивному періоді перебігу холодового враження з метою профілактики формування і поглиблення відморожень дистальних фрагментів кінцівок.

Ключові слова: *ранній реактивний період, підшкірний тиск, некрофасціотомія.*

В клінічній термopatології проблема пошкоджуючої дії низьких температур на окремі сегменти тіла привертає особливу увагу фахівців в останні роки [1–4]. Більш того, проблема набула міждисциплінарного поширення, особливо на тлі лікування невідкладних станів у постраждалих від локальної дії холоду, яке здійснюється за участі фахівців різного профілю [5]. Активна хірургічна тактика, до якої в першу чергу відносяться декомпресивні операції, є одним із основних методів профілактики формування глибоких ділянок відморожень дистальних фрагментів кінцівок і сприяє зменшенню ускладнень у перебігу локального холодового ушкодження [1, 2, 4, 6, 7].

Некротичні зміни при локальних ураженнях формуються в дистальних відділах кінцівок, які мають особливе функціональне значення [6, 8]. Як відомо, локальні холодові ушкодження призводять до порушення кровообігу і мікроциркуляції, які при несвоєчасному та неадекватному лікуванні можуть виступати чинниками формування як зони первинних некрозів, так і зон необоротних дегенеративних процесів в уражених ділянках. Однією з причин гіпоксії тканин у ранньому реактивному періоді є поява і подальше зростання набряку, який, у свою чергу, призводить до розвитку реперфузійного синдрому, пов'язаного з відігріванням ішемізованих тканин [9].

Заслугує на увагу думка про високу оборотність змін у тканинах у ранні терміни після криворазнення [2, 8]. Впровадження принципів активної хірургічної тактики на тлі проведення адекватної консервативної терапії дозволяє добиватися вагомих позитивних результатів у лікуванні хворих з локальними холодowymi ураженнями і є провідним методом запобігання місцевих та генералізованих ускладнень. Однак питання розробки показань, термінів та своєчасного початку хірургічного лікування, а також методик виконання пов'язані з труднощами діагностики глибини враження. Діагностика відморожень III–IV ступенів можлива лише на 5-ту–7-му добу, а інколи й пізніше, після формування лінії демаркації [10–13].

Розробка нових методів діагностики глибини і межі враження, показань для впровадження методів активної хірургічної тактики (декомпресивна некротомія, некрофасціотомія, некрофасціоміотомія та ізолювана фасціотомія) при локальних холодowych ушкодженнях в дореактивному та ранньому реактивному періодах потребують подальших досліджень.

Мета роботи вивчити показники підшкірного тиску у хворих з локальними холодowymi ушкодженнями в ранньому реактивному періоді перебігу захворювання з метою розробки показань і термінів виконання дренажних оперативних втручань

© Г.А. Олійник, Т.Г. Григор'єва, А.А. Цогоєв, С.В. Коркунда, 2010

для профілактики формування і поглиблення відморожень.

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження були 30 пацієнтів з відмороженнями кистей, які госпіталізовані в опікове відділення в ранньому реактивному періоді перебігу локальної холодової травми. Серед них 24 чоловіки (80 %) і 6 жінок (20 %) у віці від 21 до 66 років. Середній вік постраждалих становив $(43,0 \pm 3,2)$ року.

Всі хворі були розподілені на дві групи: 1-ша — 15 осіб, госпіталізованих у спеціалізоване відділення в терміни від 6 до 12 годин після отримання холодового ушкодження; 2-га — 15 осіб, госпіталізованих у терміни від 8 до 12 годин після травми, яким виконані різні види декомпресійних оперативних втручань.

Всім хворим виконували інфузійно-трансфузійну терапію в розрахунку 10–15 мл/кг маси тіла препаратами, які покращують мікроциркуляцію, — реополіглюкін, реосорбілакт, латрен. В комплексну терапію були включені спазмолітики, судинні препарати, антикоагулянти, блокатори циклооксигеназного шляху арахідонової кислоти (нестероїдні протизапальні препарати), інгібітори вільнорадикальних реакцій (α -токоферол, аскорбінова кислота). Результати дослідження проведені на 1-шу, 7-му і 14-ту добу спостереження.

При госпіталізації потерпілих звертали увагу на скарги, загальний стан, свідомість, колір та температуру шкіри вражених ділянок, їхню консистенцію, тургор тканин, стан рухливості у міжфалангових суглобах.

Пацієнтам 2-ї групи окрім перерахованих досліджень проводили вимірювання підшкірного та субфасціального тиску за допомогою спеціально сконструйованого пристрою [14]. Пристрій складається з манометра з гумовою грушею, поліхлорвінілової трубки, крапельниці та модифікованого апарата Боброва, заповненого ізотонічним розчином.

Спосіб використовували таким чином. Крапельниця закрита. Накачуванням гумової груші в апараті Боброва підвищують тиск більш 200 мм водн. ст. Потім за допомогою м'язової голки з обмежувачем глибини проколу проколюють шкіру в досліджуваній ділянці, крапельниця відкривається. На ділянках з вираженим набряком ізотонічний розчин під шкіру не надходить (зона можливого некрозу, зона необоротних дегенеративних процесів). У зоні можливих оборотних процесів крапельне надходжен-

ня рідини під шкіру можливе при тиску менше 200 мм водн. ст. Крапельниця закривається. Наступний прокол шкіри здійснюють проксимальніше на 1 см. Маніпуляцію повторюють. Подальше вимірювання підшкірного тиску здійснюється до межі, де рідина поступає під шкіру самопливом. Для вимірювання субфасціального тиску голку розміщували глибше, щоб вона упиралася в зовнішню стінку кістки.

Отримані результати статистично оброблені за допомогою критерію Ст'юдента–Фішера [15].

Результати та їх обговорення. При госпіталізації постраждалих 1-ї і 2-ї груп скаржилися на відчуття свербіж, ломоти, парестезії в пальцях кистей, болі розпиноючого характеру. Загальний стан хворих особливо не страждав. 5 (16,6 %) пацієнтів скаржилися на загальну слабкість, головний біль. Показники функції зовнішнього дихання і гемодинаміка не страждали. При зовнішньому огляді відмічалися рівномірне синявий, місцями мармуровий колір шкіри як пальців, так і всієї кисті; набряк помірний, тургор знижений; рухи в суглобах утруднені; больова чутливість відсутня. Загальний вигляд відмороження в ранньому реактивному періоді наведено на рис. 1.



Рис. 1. Загальний вигляд відморожень у ранньому реактивному періоді

Враховуючи терміни госпіталізації потерпілих від моменту одержання ушкодження (6–12 год зігрівання), використання термоізоляційних пакетів вважали нецільним.

При динамічному спостереженні через добу за хворими 1-ї групи встановлено такі результати. У 4 (26,7 %) пацієнтів мав місце сприятливий перебіг локального холодового ураження, без поглиблення місцевого процесу. В задовільному стані хворі виписані зі стаціонара на 4-ту добу. У 8 (53,3 %) постраждалих спостерігалось зростання на-

бряку пальців і кистей, підсилення болю розпираючого характеру, парестезії, поява міхурів з прозорим і геморагічним вмістом, що характеризувало формування відморожень II–III ступенів. Загальний вигляд відморожень II–III ступенів наведено на рис. 2.



Рис. 2. Відмороження II–III ступенів

Даний контингент хворих потребував тривалого лікування з продовженням консервативної судинної терапії і місцевого використання стимуляторів епітелізації.

У 3 (20 %) постраждалих сформувались відмороження III–IV ступенів дистальних відділів пальців. Загальний вигляд відморожень III–IV ступенів наведено на рис. 3.



Рис. 3. Відмороження III–IV ступенів

Після формування лінії демаркації цим хворим виконані оперативні втручання з видаленням окремих фрагментів пальців.

Усім хворим 2-ї групи на тлі комплексної консервативної терапії проводили дослідження підшкірного і субфасціального тиску по запропонованій методиці. Проколи шкіри здійснювали по бокових поверхнях пальців кистей починаючи з середини нігтьової фаланги кожного пальця, а також на тильній поверхні кисті в проекції середини 3-ї п'ясної кістки.

У 9 (60 %) хворих при вимірюванні підшкірного тиску на ділянках нігтьових фаланг правої і лівої кисті крапельне надходження розчину під шкіру спостерігалось

при показниках ($80,00 \pm 5,29$) мм водн. ст. На рівні серединних і основних фаланг показники становили ($40,0 \pm 6,4$) мм водн. ст. Підшкірний тиск на ділянках середини 3-ї п'ясної кістки — ($10,0 \pm 7,4$) мм водн. ст. Результати динамічного спостереження через добу за цим контингентом хворих свідчили про сприятливий перебіг ушкодження у 5 (55,6 %) хворих, що проявлялося зникненням болю, парестезій, відновленням кольору шкіри. 4 (44,5 %) пацієнти скаржилися на зростання набряку, болі розпираючого характеру, парестезії, появу міхурів зі світлим ексудатом, що свідчило про формування відморожень II ступеня. Загальний вигляд відморожень II ступеня наведено на рис. 4.



Рис. 4. Відмороження II ступеня

Повторне вимірювання підшкірного тиску мало такі результати: нігтьові фаланги — ($120,0 \pm 3,8$) мм водн. ст., середні та основні фаланги — ($110,0 \pm 6,3$) мм водн. ст., рівень середини 3-х п'ясних кісток — ($80,0 \pm 5,3$) мм водн. ст. Отримані результати свідчать про зростання підшкірного тиску, що спровокувало подальше порушення мікроциркуляції з формуванням ділянок відморожень II ступеня.

У 6 (40 %) пацієнтів на правій і лівій кисті крапельне надходження ізотонічного розчину під шкіру нігтьових фаланг спостерігалось при тиску в апараті Боброва ($160,00 \pm 5,26$) мм водн. ст. В ділянках серединних і основних фаланг тиск дорівнював ($140,00 \pm 8,23$) мм водн. ст. В проекції середини 3-ї п'ясної кістки показники тиску становили ($100,00 \pm 6,4$) мм водн. ст. Самопливом рідина надходила під шкіру на ділянці нижньої третини передпліччя. Отримані дані свідчать про значні порушення мікроциркуляції як у пальцях кистей, так і всієї кисті і можливе зростання набряку в реактивному періоді перебігу холодового ушкодження, що може призвести до формування ділянок глибокого відмороження. Всім цим пацієн-

там вирішено провести декомпресивні оперативні втручання. Під внутрішньовенним наркозом хворим виконано некрофасціотомію по бокових поверхнях пальців. Накладені стерильні пов'язки з мазями на водорозчинній основі. Слід зазначити, що поява кровотечі з некрофасціотомних розрізів спостерігалась через 3–4 хв. Дане спостереження може свідчити про зменшення підшкірного тиску і часткове відновлення кровообігу в уражених холодом ділянках пальців кистей. Методика проведення некрофасціотомії наведена на рис. 5.



Рис. 5. Методика виконання некрофасціотомії

Результати динамічного спостереження за постраждалими цієї групи свідчать про

сприятливий перебіг локального холодового ураження без формування глибоких відморожень. Ділянки ураження спонтанно епітелізувалися протягом 2 тижнів. Загальний вигляд епітелізованих ділянок наведено на рис. 6.



Рис. 6. Спонтанна епітелізація через 2 тижні

Таким чином, використання запропонованого методу діагностики визначення підшкірного тиску в ранньому реактивному періоді перебігу локального холодового ушкодження дало можливість провести своєчасну загальну терапію, використати методи декомпресивної терапії і дозволило уникнути поглиблення відморожень, що сприяло запобіганню зростання ступеня кріовраження і розвитку ускладнень.

Список літератури

1. Консервативне та оперативне лікування відморожень / Г. П. Козінець, О. С. Садовий, Ю. М. Васильчук, В. П. Гречанков // *Хірургія України*. — 2005. — № 4. — С. 113.
2. Консервативное и оперативное лечение осложнений / Г. П. Козинец, А. С. Садовой, Ю. М. Васильчук, В. П. Циганков // *Хірургія України*. — 2008. — № 4. — С. 75–79.
3. Григорьева Т. Г. Холодовая травма. 1. Патогенез и лечение общего холодового поражения / Т. Г. Григорьева // *Международ. мед. журн.* — 2001. — № 1. — С. 66–70.
4. Григорьева Т. Г. Холодовая травма. 2. Отморожения / Т. Г. Григорьева // *Международ. мед. журн.* — 2001. — Т. 7, № 2. — С. 42–47.
5. Дон Х. Принятие решений в интенсивной терапии / Х. Дон. — М. : Медицина, 1995. — С. 184–185.
6. Котельников В. П. О механизме тромбообразования при местном действии низких температур (отморожения) / В. П. Котельников, В. Н. Морозов, О. И. Коровин // *Гематология и трансфузиология*. — 1987. — Т. 32, № 5. — С. 31–35.
7. Современные принципы диагностики и лечения больных с отморожениями / Э. Я. Фисталь, О. В. Андреев, Ю. Н. Лаврухин, В. В. Солощенко // *Холодовая травма : Третья научн. конф. : тезисы докл.* — СПб., 2002. — С. 78–80.
8. Вихриев Б. С. Местные поражения холодом / Вихриев Б. С., Кичемасов С. Х., Скворцов Ю. Р. — Л. : Медицина, 1991. — 192 с.
9. Сатыбалдыев В. М. Ранняя диагностика и прогнозирование степени отморожения конечностей / В. М. Сатыбалдыев // *Вестник хирургии*. — 2003. — № 1. — С. 46–48.
10. Брегадзе А. А. Ранняя диагностика и комплексное лечение отморожений нижних конечностей : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.27 «Хирургия» / А. А. Брегадзе. — Якутск, 2006. — 16 с.
11. Завадовская В. Д. О рентгенологической диагностике поражения мягких тканей при отморожении глубокой степени / В. Д. Завадовская // *Хирургия*. — 1981. — № 5. — С. 69–71.
12. Завадовская В. Д. Гамма-сцинтиграфия при глубоких отморожениях / В. Д. Завадовская, В. Г. Бородулин // *Мед. радиология*. — 1981. — № 2. — С. 8–10.

13. *Липатов К. В.* Глубокие отморожения конечностей: комплексный подход к диагностике и лечению / К. В. Липатов, Ф. А. Форхад, А. Бородин // *Врач.* — 2006. — № 9. — С. 39–41.

14. Патент на корисну модель 30860 Україна. Спосіб визначення площі ураження при локальній холодовій травмі / Олійник Г. А., Григор'єва Т. Г., Новохатній Є. І. — № 200713641 ; заявл. 14.12.07 ; опубл. 11.03.08, Бюл. № 5.

15. *Лапач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. — К. : Морион, 2000. — 320 с.

Г.А. Олейник, Т.Г. Григорьева, А.А. Цогоев, С.В. Коркунда

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОДКОЖНОГО ДАВЛЕНИЯ ДЛЯ ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛОКАЛЬНОЙ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМОЙ

Представлен новый способ определения подкожного давления у больных с локальной холодовой травмой. Использование результатов исследования позволило внедрить дренирующие оперативные вмешательства (некрофасциотомию) в раннем реактивном периоде течения холодового повреждения в целях профилактики формирования и углубления отморожений дистальных фрагментов конечностей.

Ключевые слова: ранний реактивный период, подкожное давление, некрофасциотомия.

G.A. Oleynik, T.G. Grigoryeva, A.A. Tsogoev, S.V. Korkunda

USE OF INDICES OF HYPODERMIC PRESSURE FOR A CHOICE TACTICS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCAL COLD INJURY

The new way of definition of indices of hypodermic pressure in patients with local cold injury is presented. Use of results of research has allowed to introduce drainage operative interventions (necro-fasciotomy) in the early reactive period of cold injury in order to prevent formation and deepening of frostbites in distal fragments of limbs.

Key words: the early reactive period, hypodermic pressure, necrofasciotomy.

Поступила 16.04.10

ОНКОЛОГІЯ

УДК 616.24-006.6-031.14-036.8

Т.С. Бакай, Н.А. Мітряєва, Т.В. Сегеда

РОЛЬ СФІНГОЛІПІДІВ У ТЕРАПІЇ РАКУ

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України», м. Харків

Узагальнено дані експериментальних і клінічних досліджень, присвячених з'ясуванню ролі біоактивних сфінголіпідів у патогенезі раку з метою отримання нових знань для розробки нових антиракових стратегій. Церамід — центральна молекула сфінголіпідного метаболізму, що відіграє роль вторинного месенджера в індукції апоптичної відповіді. Внаслідок церамідного метаболізму може утворюватися сфінгозин-1-фосфат, який є сигнальним фактором антиапоптичних процесів, що впливає на інтенсивність апоптозу та радіаційну і лікарську резистентність. Поступовий прогрес у вивченні цієї сигнальної системи може бути джерелом нових антиракових терапевтичних стратегій.

Ключові слова: апоптоз, сфінголіпіди, церамід, терапія раку, хіміорезистентність.

Останнім часом з'являється все більше досліджень, результати яких свідчать про важливу роль біоактивних сфінголіпідів у патогенезі терапії раку. Зважаючи на те, що вони утворюють групу біоефекторних молекул, які контролюють різні аспекти клітинного росту і проліферації, з'ясування особливостей сфінголіпідного метаболізму в пухлині має велике значення для розробки нових терапевтичних стратегій лікування онкологічних захворювань.

Сфінголіпіди являють собою сімейство мембранних ліпідів, що регулюють плинність ліпідних прошарків та визначають їх субдоменну структуру [1]. Крім того, такі біоактивні сфінголіпіди, як церамід, сфінгозин-1-фосфат, сфінгозин і глюкозилцерамід, функціонують як біоефекторні молекули, що беруть участь у регуляції патогенезу раку [1–6].

Церамід є центральною молекулою сфінголіпідного метаболізму і виконує роль вторинного месенджера в таких антипроліферативних процесах, як інгібування клітинного росту, індукція апоптозу і модуляція чутливості до дії різних чинників. За хімічною будовою церамід складається зі сфінгозину, до якого через аміногрупу приєднується залишок жирної кислоти певної довжини (від C₁₄ до C₂₆). Цераміди викону-

ють функцію гідрофобного скелета всіх складних сфінголіпідів: сфінгомієліну, цереброзидів, гангліозидів і т. ін. У клітинних мембранах цераміди містяться переважно в невеликій кількості як метаболіти більш складних сфінголіпідів [7–9].

Ендогенні рівні церамідів регулюються складними метаболічними шляхами, до яких залучається багато специфічних ферментів [1]. Крім гідролізу сфінгомієліну за участю сфінгомієлінази, ендогенний церамід може продукуватися шляхом синтезу *de novo* [4, 10, 11].

За умов синтезу *de novo* серин і пальмітил-СоА конденсуються за участю серинпальмітилтрансферази у 3-кетосфінганін — попередник дігідроцераміду, який перетворюється у церамід [12–14]. У подальших процесах церамід може використовуватись як субстрат церамідазами, в результаті чого утворюється сфінгозин, фосфорилування якого веде до генерації сфінгозин-1-фосфату [15]. До метаболізму цераміду також залучаються такі ферменти, як церамідкіназа або сфінгомієлінсинтаза, за умов транспорту цераміду з ендоплазматичної сітки до апарату Гольджі за участю транспортного CERT-білка [16]. Також церамід може бути конвертованим у глюкозилцерамід в апараті Гольджі, однак цей процес CERT-незалеж-

©Т.С. Бакай, Н.А. Мітряєва, Т.В. Сегеда, 2010

ний. Слід зазначити, що транспорт глюкозилцераміду в апараті Гольджі з місця синтезу до дистального компартменту здійснюється за участю адапторного FAPP2-білка, контролюючого синтез глікофінголіпідів, який відіграє важливу роль у визначенні ліпідного складу плазматичної мембрани [17].

Біохімічними і клінічними дослідженнями останніх років встановлено, що цераміди з різною довжиною жирно-кислотного ланцюга можуть виконувати різні функції в клітині, підкреслюючи тим самим важливу роль церамідсинтази в сфінголіпідному метаболізмі [18]. Подальшими дослідженнями виявлено існування шести LASS-білків (LASS 1–6), які називали церамідсинтази 1–6. Кожен з них проявляє специфічність стосовно генерації ендегенних церамідів з певною довжиною жирно-кислотного ланцюга. За даними Kouybasi і Karahatay, у більшості пацієнтів (80 %) [18, 19] з плоскоклітинною карциномою голови і шиї рівень цераміду-18 у пухлинній тканині був нижче, а рівень цераміду-16 — вище, ніж у нормальних оточуючих тканинах [20, 21]. Більш того, зниження вмісту цераміду-18 у пухлині у цих хворих корелювало з високою частотою лімфоваскулярних інвазій і метастазування в лімфатичні вузли [21].

Біологічна роль церамідів визначається також їх субклітинною локалізацією. Наприклад, у випадку, коли церамід генерується в плазматичній мембрані шляхом гідролізу сфінгомієліну за участю сфінгомієлінази, він активує шляхи інгібування росту клітин, клітинної загибелі через оксидативний стрес, а також функції ліпідних рафтів [22].

Клітинні сигнальні шляхи, активовані мітохондріальним церамідом, запускаються за участю церамідактивованих фосфатаз, PP1 і PP2A, які беруть участь у регуляції сімейства білків Bcl-2, вивільненні цитохрому C і зниженні мембранного потенціалу мітохондрій, що веде до клітинної загибелі [23].

Крім того, церамід може утворюватися в лізосомах за участю кислих сфінгомієліназ. У випадку лізосомальної локалізації цераміду відбувається його взаємодія з катепсіном D, що веде до розщеплення BID-білка і апоптичної загибелі злоякісних клітин [24]. Лізосомальні цераміди метаболізуються кислотою церамідазою, яка експресується в більшості ракових клітин людини і може спричиняти їх резистентність до апоптозу [25].

Цераміди, що генеруються в ендоплазматичній сітці, топологічно асоційовані з ядрами, оскільки ядерна мембрана є структурним продовженням мембрани ендоплазматичної сітки. В ядрах церамід активує протеїнфосфатазу-1, яка потім дефосфорилює серин/аргінін-збагачені білки, в результаті чого індукується сплайсинг проапоптичних білків Bcl-XS або каспази-9 [26].

Ще однією ядерною мішенню церамідів, за даними Blackburn зі співавт., є білок теломераза, який каталізує подовження теломер у дистальній частині хромосом [27].

Апоптоз індукується багатьма факторами, а саме: хемотерапевтичними препаратами, CD95, фактором некрозу пухлин- α , відміною фактора росту, гіпоксією або ДНК-ушкодженням. Зазначені медіатори апоптозу регулюють генерацію цераміду, роль якого в апоптозі важко переоцінити [28]. Чимало досліджень демонструють, що зміни ендегенного рівня цераміду у відповідь на вказані агенти передують запуску апоптичного каскаду [29]. Також показано, що збільшення рівня цераміду завдяки використанню ферментів-інгібіторів церамідного метаболізму або в результаті гіперекспресії церамідгенеруючих ферментів веде до апоптозу і/або блокування росту [30]. Так, в лейкемічних клітинах завдяки експресії бактеріальної сфінгомієлінази відбувається потужне збільшення вмісту цераміду та індукція апоптозу [31].

Доведено, що іонізуюча радіація активує кислу сфінгомієліназу, за участю якої утворюється церамід. Важливе спостереження було зроблено на лімфобластах людини і мишах з дефіцитом сфінгомієлінази, яке полягає у виявленій у них резистентності до високих доз радіації, що свідчить про важливу роль цераміду в індукції апоптозу [32].

В той же час інгібітори *de novo* шляху утворення цераміду, як, наприклад, фумонізин B1, запобігають індукції апоптозу при дії різних агентів, доводячи тим самим участь цераміду в запуску апоптичного механізму [33].

Один з механізмів регуляції апоптозу за участі цераміду полягає в індукції Fas-кепінгу — сегрегації Fas-ліганда з його рецептором на сфінгомієлінзбагаченій плазматичній мембрані Jurkat T-лімфоцитів, що веде до клітинної загибелі [34]. Крім того, показано, що для клітин, резистентних до цераміду і CD95/Fas-індукованого апоптозу, характерні порушення також і мітохондріального апоптозу, що свідчить про важливу роль дефектів цераміду — CD95/Fas сигналізу у розвитку резистентності до загибелі злоякісних клітин людини [35]. Та-

ким чином, на різних моделях раку продемонстровано тісний зв'язок між церамідом і апоптозом. Однією з детально досліджених функцій цераміду є його здатність індукувати G_0/G_1 — блокування клітинного циклу, що, ймовірно, пов'язано з активацією ретинобластомного генного продукту (Rb) [36]. Показано, що церамід специфічно інактивує циклінзалежну кіназу cdk2 шляхом активації фосфатази [37].

Сфінгозин-1-фосфат вважають ліпідом виживання у зв'язку з його участю у процесах малігнізації, злоякісної проліферації, запалення і формування резистентності до апоптозу [38, 39]. Зростання продукції сфінгозин-1-фосфату запускає сигнальні шляхи вказаних процесів головним чином за рахунок залучення сфінгозин-1-фосфат-рецепторів 1–5 [40]. Гіперекспресія SK1 (ген, який кодує сфінгозин-1-фосфат) веде до малігнізації 3T3 фібробластів і утворення пухлини [41]. Підвищення рівня сфінгозин-1-фосфату прискорює проліферацію і виживаність клітин гліоми і раку грудної залози людини [42, 43]. На клітинах ендотелію також продемонстровано, що SK1/сфінгозин-1-фосфат/сфінгозин-1-фосфат-рецептор-сигналінг веде до прискорення ангиогенезу [44, 45]. Важливо зазначити, що підвищений рівень сфінгозин-1-фосфату спостерігали в сироватці крові хворих на рак яєчників [46], а сфінгозин-1-фосфат-рецептори-1, як виявлено, є необхідними для пухлинного ангиогенезу *in vivo* [40].

Цікаві дані одержали Таһа зі співавт.: інгібування експресії SK1 веде до апоптозу MCF-7 клітин раку грудної залози людини [39]. Важливу роль шляху SK1/сфінгозин-1-фосфат стосовно росту пухлини продемонстровано також на щурах, що слугували моделлю канцерогенезу товстої кишки [47].

Продукція сфінгозин-1-фосфату може також каталізуватися гіперекспресією SK2, причому в цьому випадку сфінгозин-1-фосфат опосередковує інгібіцію росту клітин (вірогідно, за рахунок проапоптичних функцій його ВНЗ-подібного домену) [48]. Разом з тим показано, що ендогенний SK2, який міститься головним чином в ядрах клітин, може реалізовувати свою дію подібно SK1, забезпечуючи виживання злоякісних клітин. За спостереженнями Senkal зі співавт., інгібування експресії SK2 в ядрах веде до р-21-опосередкованого інгібування росту злоякісних клітин [49]. Посилаючись на ці дані стосовно протилежних ефектів екзо- і ендогенного SK2 в регуляції загибелі

або виживання злоякісних клітин, автори досліджень з екзогенним введенням SK2 в клітини припускають, що за умов гіперекспресії ядерного SK2 відбувається вихід його ВНЗ-подібного домену в цитозоль, який забезпечує проапоптичний ефект [49]. Таким чином, наведені дані свідчать про важливість субклітинної локалізації сфінголіпідного метаболізму в регуляції росту злоякісних клітин і/або апоптозу [50]. Поглиблене вивчення механізмів дії цераміду і сфінгозин-1-фосфату відкриває нові можливості для розробки стратегій боротьби з раком. Наразі достеменно з'ясовано, що збільшення вмісту внутрішньоклітинного цераміду веде до апоптозу, тому пошук шляхів підвищення рівня цераміду в клітинах ракових пухлин вважають актуальним напрямком досліджень. Разом з тим, зважаючи на роль сфінгозин-1-фосфату як стимулятора пухлинного росту, розробка шляхів пригнічення його генерації або акумуляції в злоякісних клітинах має велике значення [51].

Збільшення вмісту ендогенного цераміду, як свідчать результати численних досліджень, може бути ефективним методом регуляції росту злоякісних пухлин. Доведено, що хемотерапевтичні агенти, такі як данорубіцин, камптотацин, флударбін, етопозид та гемцитабін, стимулюють генерацію цераміду або шляхом *de novo* синтезу, або через активацію сфінгомеліназ [52]. Однак до підвищення рівня ендогенного цераміду може приводити і вплив на ферменти церамідного кліренсу, що забезпечує антипроліферативний ефект [52]. Наприклад, при комбінованій дії гемцитабіну та сфінгомеліну відбувається синергічне інгібування росту пухлини підшлункової залози *in vivo* [53]. Показано, що сфінгомеліні посилює захват доксорубіцину злоякісними клітинами в результаті впливу на клітинну проникність, що супроводжується акумуляцією препарату в цих клітинах [53].

Також показано, що використання малих за розміром молекул інгібіторів сфінголіпідного метаболізму спричиняє акумуляцію цераміду, що можна застосовувати при певних формах раку. Наприклад, B13-інгібітор кислій церамідази запобігав росту пухлини в експериментальних дослідженнях на мишиній моделі метастазуючого раку товстої кишки завдяки зумовленому ним накопиченню цераміду [54, 55]. Другим ефективним засобом акумуляції цераміду в пухлині вважають інгібування сфінгомелінінсинтази або кислій церамідази [25, 56]. Ви-

користання аналогів цераміду також вважають перспективним стосовно індукції апоптичної загибелі і/або блокування росту клітин [30, 57]. Ще однією стратегією лікування раку вважають гальмування синтезу сфінгозин-1-фосфату. За даними Tilly і Kolesnick, при використанні екзогенного сфінгозин-1-фосфату спостерігали його протекційну дію на нормальні (не ракові) клітини [46]. Показано, що антираковою стратегією може бути використання інгібіторів SK1-гена, які блокують проліферацію злоякісних клітин [58]. Аналогічний ефект спостерігали при інгібуванні рецепторів сфінгозин-1-фосфату — сфінгозин-1-фосфат-рецептору-1 і сфінгозин-1-фосфат-рецептору-3 — їх антагоністами в злоякісних пухлинах [59]. За даними Visentin зі співавт., використання антисфінгозин-1-фосфат-моноклональних антитіл запобігає індукованій сфінгозин-1-фосфатом проліферації злоякісних клітин [60]. Таким чином, всі наведені дані свідчать про те, що сфінгозин-1-фосфат відіграє роль важливої мішені в антираковій терапії.

Однією з основних перешкод для успішної терапії раку є резистентність пухлин до хемопрепаратів. Дослідження останніх років демонструють, що важливою ланкою в розвитку хеморезистентності злоякісних клітин може бути порушення акумуляції в них цераміду. Показано, що церамід метаболізується до глюкозилцераміду за участю глюкозилцерамідсинтази [61], що зумовлює лікарську резистентність різних типів злоякісних клітин, особливо клітин раку грудної залози [62]. Це свідчить про можливість використання інгібіторів глюкозилцерамідсинтази для подолання хеморадіорезистентності пухлин. Показано синергічний ефект комбінації фенретиніду, який підвищує рі-

вень цераміду, з інгібіторами глюкозилцерамідсинтази або SK стосовно пригнічення росту клітин різних видів раку людини [57, 14].

SK1/сфінгозин-1-фосфат-рецептор-сигналінг також запобігає хемотерапевтично-індукованому апоптозу. Таким чином, порушення сфінголіпідного метаболізму відіграють важливу роль у формуванні лікарської резистентності. За даними Pchejetski зі співавт., SK1 регулює хемоіндукований апоптоз аденокарциноми передміхурової залози і сенсibiliзує пухлини до хемотерапії як в культурі, так і на моделях експериментальних тварин [63]. Разом з цим підвищення експресії SK1 пригнічує чутливість A-375-меланоми до Fas- і церамідопосередкованого апоптозу і, навпаки, інгібування експресії SK1 поновлює апоптоз [64]. Ці дані підтверджуються результатами досліджень з використанням в якості моделі *Dictyostelium discoideum*, в яких вплив на СК або сфінгозин-1-фосфатліази змінювало чутливість до цисплатину [65]. Також роль сфінгозин-1-фосфатліази в підвищенні чутливості злоякісних клітин до цисплатину показано на клітинній лінії A549 раку легень людини [66] Baran зі співавт. відмічають зв'язок між гіперекспресією SK і порушеннями балансу між проапоптичним церамідом-18 і сфінгозин-1-фосфатом, що стимулює виживаність пухлин, і вважають, що саме це може бути причиною резистентності K562 клітин людини до таргетного препарату «Іматиніб» [67]. Отже, дані досліджень останніх років переконливо свідчать, що терапевтичні стратегії, спрямовані на підвищення рівня цераміду (особливо цераміду-18) і пригнічення акумуляції сфінгозин-1-фосфату в сироватці крові могли б значно поліпшити результати лікування раку в клінічних умовах.

Список літератури

1. Futerman A. H. The complex life of simple sphingolipids / A. H. Futerman, Y. A. Hannun // *EMBO Rep.* — 2004. — V. 5. — P. 777–782.
2. Kok J. W. Sphingolipid metabolism enzymes as targets for anticancer therapy / J. W. Kok, H. Sietsma // *Curr. Drug. Targets.* — 2004. — V. 5. — P. 375–382.
3. Ogretmen B. Biologically active sphingolipids in cancer pathogenesis and treatment / B. Ogretmen, Y. A. Hannun // *Nat. Rev. Cancer.* — 2004. — V. 4. — P. 604–616.
4. Reynolds C. P. Ceramide synthesis and metabolism as a target for cancer therapy / C. P. Reynolds, B. J. Maurer, R. N. Kolesnik // *Cancer Lett.* — 2004. — V. 206. — P. 169–180.
5. The clinical potential of sphingolipid-based therapeutics / T. E. Fox, C. M. Finnegan, L. R. Blumenthal, M. Kester // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2006. — V. 63. — P. 1017–1023.
6. Modrak D. E. Sphingolipid targets in cancer therapy / D. E. Modrak, D. V. Gold, D. M. Goldenberg // *Mol. Cancer Ther.* — 2006. — V. 5. — P. 200–208.
7. Perry D. The role of ceramide in cell signaling / D. Perry, Y. Hannun // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1998. — V. 1436. — P. 233–243.

8. *Gulbins E.* Physiological and pathophysiological aspects of ceramide / E. Gulbins, P. Li // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2006. — V. 290. — P. 11726.
9. *Testi R.* Sphingomyelin breakdown and cell fate / R. Testi // *Trends Biochem. Sci.* — 1996. — V. 21. — P. 468–471.
10. De novo ceramide accumulation due to inhibition of its conversion to complex sphingolipids in apoptotic photosensitized cells / V. Dolgachev, M. S. Farooqui, O. I. Kulaeva [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2004. — V. 279. — P. 23238–23249.
11. *Clarke C. J.* Neutral sphingomyelinases and nSMase2: bridging the gaps / C. J. Clarke, Y. A. Hannun // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2006. — V. 1758. — P. 1893–1901.
12. *Nagiec M. M.* Sphingolipid synthesis: identification and characterization of mammalian cDNAs encoding the Lcb2 subunit of serine palmitoyl-transferase / M. M. Nagiec, R. L. Lester, R. C. Dickson // *Gene.* — 1996. — V. 177. — P. 237–241.
13. Upstream of growth and differentiation factor 1 (uogl), a mammalian homolog of the yeast longevity assurance gene 1 (LAG1), regulates N-stearoyl-sphinganine (C18-(dihydro)ceramide) synthesis in a fumonisin B1-independent manner in mammalian cells / K. Venkataraman, C. Riebeling, J. Bodenec [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2002. — V. 277. — P. 35642–35649.
14. Involvement of dihydroceramide desaturase in cell cycle progression in human neuroblastoma cells / J. M. Kravaka, L. Li, Z. M. Szulc [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2007. — V. 282. — P. 16718–16728.
15. *Park J. H.* Acid ceramide and human disease / J. H. Park, E. H. Schuchman // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2006. — V. 1758. — P. 2133–2138.
16. Structural basis for specific lipid recognition by CERT responsible for nonvesicular trafficking of ceramide / N. Kudo, K. Kumagai, N. Tomishige [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — V. 105. — P. 488–493.
17. Glycosphingolipid synthesis requires FAPP2 transfer of glucosylceramide / G. D'Angelo, E. Polishchuk, G. Di Tullio [et al.] // *Nature.* — 2007. — V. 449. — P. 62–67.
18. *Pewzner-Jung Y.* When do Lasses (longevity assurance genes) become CerS (ceramide synthases)? Insights into the regulation of ceramide synthesis / Y. Pewzner-Jung, S. Ben-Dor, A. H. Futerman // *J. Biol. Chem.* — 2006. — V. 281 (35). — P. 25001–25005.
19. Yeast sphingolipids do not need to contain very long chain fatty acids / V. Cerantola, C. Vionnet, O. F. Aebischer [et al.] // *Biochem. J.* — 2007. — V. 401. — P. 205–216.
20. Defects in cell growth regulation by C18:0-ceramide and longevity assurance gene 1 in human head and neck squamous cell carcinomas / S. Koybasi, C. E. Senkal, K. Sundararaj [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2004. — V. 279. — P. 44311–44319.
21. Clinical relevance of ceramide metabolism in the pathogenesis of human head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): attenuation of C (18)-ceramide in HNSCC tumors correlates with lymphovascular invasion and nodal metastasis / S. Karahatay, K. Thomas, S. Koybasi [et al.] // *Cancer Lett.* — 2007. — V. 256. — P. 101–111.
22. *Testai F. D.* Regulation of sphingomyelinases in cells of the oligodendrocyte lineage / F. D. Testai, M. A. Landek, G. Dawson // *J. Neurosci. Res.* — 2004. — V. 75. — P. 66–74.
23. Ceramide mediates caspase-independent programmed cell death / L. Thon, H. Mohlig, S. Mathieu [et al.] // *Faseb. J.* — 2005. — V. 19. — P. 1945–1956.
24. Cathepsin D links TNF-induced acid sphingomyelinase to Bid-mediated caspase-9 and caspase-3 activation / M. Heinrich, J. Neumeyer, M. Jakob [et al.] // *Cell. Death Differ.* — 2004. — V. 11. — P. 550–563.
25. The functional effects of acid ceramidase overexpression in prostate cancer progression and resistance to chemotherapy / A. F. Saad, W. D. Meacham, A. Bai [et al.] // *Cancer Biol. Ther.* — 2007. — V. 6. — P. 1455–1460.
26. De novo ceramide regulates the alternative splicing of caspase 9 and Bcl-x in A549 lung adenocarcinoma cells. Dependence on protein phosphatase-1 / C. E. Chalfant, K. Rathman, R. L. Pinkerman [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2002. — V. 277. — P. 12587–12595.
27. *Blackburn E. H.* Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions / E. H. Blackburn // *FEBS Lett.* — 2005. — V. 579. — P. 859–862.
28. *Pettus B. J.* Ceramide in apoptosis: an overview and current perspectives / B. J. Pettus, C. E. Chalfant, Y. A. Hannun // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2002. — V. 1585. — P. 114–125.
29. Cytokine response modifier A (CrmA) inhibits ceramide formation in response to tumor necrosis factor (TNF)-alpha: CrmA and Bcl-2 target distinct components in the apoptotic pathway / G. S. Dbaiibo, D. K. Perry, C. J. Gamard [et al.] // *J. Exp. Med.* — 1997. — V. 185. — P. 481–490.
30. (1S, 2R)-D-erythro-2-(N-myristoylamino)-1-phenyl-1-propanol as an inhibitor of ceramidase / A. Bielawska, M. S. Greenberg, D. Perry [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1996. — V. 271. — P. 12646–12654.
31. Expression of neutral sphingomyelinase identifies a distinct pool of sphingomyelin involved in apoptosis / P. Zhang, B. Liu, G. M. Jenkins [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1997. — V. 272. — P. 9609–9612.
32. Acid sphingomyelinase-deficient human lymphoblasts and mice are defective in radiation-induced apoptosis / P. Santana, L. A. Pena, A. Haimovitz-Friedman [et al.] // *Cell.* — 1996. — V. 86. — P. 189–199.

33. Involvement of de novo ceramide biosynthesis in lymphotoxin-induced oligodendrocyte death / I. Plo, S. Ghandour, A. C. Feutz [et al.] // *Neuroreport*. — 1999. — V. 10. — P. 2373–2376.
34. Ceramide enables fas to cap and kill / A. Cremesti, F. Paris, H. Grassme [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2001. — V. 276. — P. 23954–2396.
35. Resistance to CD95/Fas-induced and ceramide-mediated apoptosis of human melanoma cells is caused by a defective mitochondrial cytochrome c release / M. Raisova, M. Bektas, T. Wieder [et al.] // *FEBS Lett.* — 2000. — V. 473. — P. 27–32.
36. Retinoblastoma gene product as a downstream target for a ceramide-dependent pathway of growth arrest / G. S. Dbaibo, M. Y. Pushkareva, S. Jayadev [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1995. — V. 92. — P. 1347–1351.
37. *Lee J. Y.* Regulation of cyclin-dependent kinase 2 activity by ceramide / J. Y. Lee, A. E. Bielawska, L. M. Obeid // *Exp. Cell Res.* — 2000. — V. 261. — P. 303–311.
38. Sphingosine kinase, sphingosine-1-phosphate, and apoptosis / M. Maceyka, S. G. Payne, S. Milstien [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2002. — V. 1585. — P. 193–201.
39. Loss of sphingosine kinase-1 activates the intrinsic pathway of programmed cell death: modulation of sphingolipid levels and the induction of apoptosis / T. A. Taha, K. Kitatani, M. El-Alwani [et al.] // *Faseb J.* — 2006. — V. 20. — P. 482–484.
40. *Rosen H.* Sphingosine-1-phosphate and its receptors: an autocrine and paracrine network / H. Rosen, E. J. Goetzl // *Nat. Rev. Immunol.* — 2005. — V. 5. — P. 560–570.
41. An oncogenic role of sphingosine kinase / P. Xia, J. R. Gamble, L. Wang [et al.] // *Curr. Biol.* — 2000. — V. 10. — P. 1527–1530.
42. Sphingosine kinase type 1 promotes estrogen-dependent tumorigenesis of breast cancer MCF-7 cells / V. E. Nava, J. P. Hobson, S. Murthy [et al.] // *Exp. Cell Res.* — 2002. — V. 281. — P. 115–127.
43. Sphingosine kinase 1 is required for migration, proliferation and survival of MCF-7 human breast cancer cells / S. Sarkar, M. Maceyka, N. C. Hait [et al.] // *FEBS Lett.* — 2005. — V. 579. — P. 5313–5317.
44. Sphingosine-1-phosphate signaling promotes critical migratory events in vasculogenesis / K. M. Argraves, B. A. Wilkerson, W. S. Argraves [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2004. — V. 279. — P. 50580–50590.
45. Essential role for sphingosine kinases in neural and vascular development / K. Mizugishi, T. Yamashita, A. Olivera [et al.] // *Mol. Cell Biol.* — 2005. — V. 25. — P. 11113–11121.
46. *Tilly J. L.* Sphingolipids, apoptosis, cancer treatments and the ovary: investigating a crime against female fertility / J. L. Tilly, R. N. Kolesnick // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2002. — V. 1585. — P. 135–138.
47. Sphingosine kinase 1 is upregulated in colon carcinogenesis / T. Kawamori, W. Osta, K. R. Johnson [et al.] // *Faseb J.* — 2006. — V. 20. — P. 386–388.
48. Sphingosine kinase type 2 is a putative BH3-only protein that induces apoptosis / H. Liu, R. E. Toman, S. K. Goparaju [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2003. — V. 278. — P. 40330–40336.
49. Role of human longevity assurance gene 1 and C18-ceramide in chemotherapy-induced cell death in human head and neck squamous cell carcinomas / C. E. Senkal, S. Ponnusamy, M. J. Rossi [et al.] // *Mol. Cancer Ther.* — 2007. — V. 6. — P. 712–722.
50. Selective hydrolysis of a mitochondrial pool of sphingomyelin induces apoptosis / H. Birbes, S. Bawab, Y. A. Hannun, L. M. Obeid // *Faseb J.* — 2001. — V. 15. — P. 2669–2679.
51. *Saddoughi S. A.* Roles bioactive sphingolipids in cancer biology and the rautics / S. A. Saddoughi, P. Song, B. Ogretmen // *Subcell. Biochem.* — 2008. — V. 49. — P. 413–440.
52. *Ogretmen B.* Sphingolipids in cancer: regulation of pathogenesis and therapy / B. Ogretmen // *FEBS Lett.* — 2006. — V. 580. — P. 5467–5476.
53. N-hexanoyl-sphingomyelin potentiates in vitro doxorubicin cytotoxicity by enhancing its cellular influx / R. J. Veldman, S. Zerp, W. J. van Blitterswijk, M. Verheij // *Br. J. Cancer*. — 2004. — V. 90. — P. 917–925.
54. Induction of apoptotic cell death and prevention of tumor growth by ceramide analogues in metastatic human colon cancer / M. Selzner, A. Bielawska, M. A. Morse [et al.] // *Cancer Res.* — 2001. — V. 61. — P. 1233–1240.
55. The ceramide analog, B13, induces apoptosis in prostate cancer cell lines and inhibits tumor growth in prostate cancer xenografts / L. Samsel, G. Zaidel, H. M. Drumgoole [et al.] // *Prostate*. — 2004. — V. 58. — P. 382–393.
56. Sphingomyelin synthase as a potential target for D609-induced apoptosis in U937 human monocytic leukemia cells / A. Meng, C. Luberto, P. Meier [et al.] // *Exp. Cell Res.* — 2004. — V. 292. — P. 385–392.
57. Tailoring structure-function and targeting properties of ceramides by site-specific cationization / Z. M. Szulc, J. Bielawski, H. Gracz [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* — 2006. — V. 14. — P. 7083–7104.
58. Antitumor activity of sphingosine kinase inhibitors / K. J. French, J. J. Upson, S. N. Keller [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2006. — V. 318. — P. 596–603.

59. Sphingosine-1-phosphate analogs as receptor antagonists / M. D. Davis, J. J. Clemens, T. L. MacDonald [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2005. — V. 280. — P. 9833–9841.
60. Validation of an anti-sphingosine-1-phosphate antibody as a potential therapeutic in reducing growth, invasion, and angiogenesis in multiple tumor lineages / B. Visentin, J. A. Vekich, B. J. Sibal [et al.] // *Cancer Cell.* — 2006. — V. 9. — P. 225–238.
61. Ceramide and glucosylceramide upregulate expression of the multidrug resistance gene MDR1 in cancer cells / V. Gouaze-Andersson, J. Y. Yu, A. J. Kreitenberg [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2007. — V. 1771. — P. 1407–1417.
62. *Senchenkov A.* Targeting ceramide metabolism — a strategy for overcoming drug resistance / A. Senchenkov, D. A. Litvak, M. C. Cabot // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2001. — V. 93. — P. 347–357.
63. Sphingosine kinase-1 as a chemotherapy sensor in prostate adenocarcinoma cell and mouse models / D. Pchejetski, M. Golzio, E. Bonhoure [et al.] // *Cancer Res.* — 2005. — V. 65. — P. 11667–11675.
64. Sphingosine kinase activity counteracts ceramide-mediated cell death in human melanoma cells: role of Bcl-2 expression / M. Bektas, P. S. Jolly, C. Muller [et al.] // *Oncogene.* — 2005. — V. 24. — P. 178–187.
65. *Alexander S.* Dictyostelium discoideum to human cells: pharmacogenetic studies demonstrate a role for sphingolipids in chemoresistance / S. Alexander, J. Min, H. Alexander // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2006. — V. 1760. — P. 301–309.
66. Sphingosine-1-phosphate lyase regulates sensitivity of human cells to select chemotherapy drugs in a p38-dependent manner / J. Min, P. P. Van Veldhoven, L. Zhang [et al.] // *Mol. Cancer Res.* — 2005. — V. 3. — P. 287–296.
67. Alterations of ceramide/ sphingosine-1-phosphate rheostat involved in the regulation of resistance to imatinib-induced apoptosis in K562 human chronic myeloid leukemia cells / Y. Baran, A. Salas, C. E. Senkal [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2007. — V. 282. — P. 10922–10934.

Т.С. Бакай, Н.А. Митряева, Т.В. Сегада

РОЛЬ СФИНГОЛИПИДОВ В ТЕРАПИИ РАКА

Обобщены данные экспериментальных и клинических исследований, посвященных выяснению роли биоактивных сфинголипидов в патогенезе в целях применения полученных знаний для разработки новых антираковых стратегий. Церамид — центральная молекула сфинголипидного метаболизма, которая играет роль вторичного мессенджера в индукции апоптотического ответа. Вследствие церамидного метаболизма может образовываться сфингозин-1-фосфат, который является сигнальным фактором антиапоптотических процессов, влияющих на интенсивность апоптоза и радиационную и лекарственную резистентность. Постепенный прогресс в изучении этой сигнальной системы может быть источником новых антираковых терапевтических стратегий.

Ключевые слова: апоптоз, сфинголипиды, церамид, терапия рака, химиорезистентность.

T.S. Bakay, N.A. Mitryaeva, T.V. Segeda

ROLE OF SPHINGOLIPIDS IN CANCER THERAPY

This review summarizes data of experimental and clinical investigations, devoted for ascertainment roles of bioactive sphingolipids in the cancer pathogenesis for using new knowledges for working out new anticancerous strategy. Ceramide, the central molecule of sphingolipid metabolism, acts as a second messenger in initiating an apoptotic response. Regulated ceramide metabolism may produce metabolites, such as sphingosine-1-phosphate, shown to signal antiapoptosis, thus controlling the intensity of the apoptotic response and constituting a mechanism for radiation and drug sensitivity or resistance. An improved understanding of this signaling system may offer novel therapeutic strategies against human cancers.

Key words: apoptosis, sphingolipid, ceramide, cancer therapy, chemoresistance.

Поступила 30.03.10

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

УДК 617.723–002–007.233–092:612.015.14:546.172.6

*Н.В. Панченко, Т.А. Храмова*СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННЫХ
УВЕИТАХ И УВЕИТАХ, ОСЛОЖНЕННЫХ ГИПОТОНИЕЙ
И СУБАТРОФИЕЙ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА*Харьковский национальный медицинский университет*

Установлено, что при увеитах, осложненных субатрофией глазного яблока, отмечается активация перекисного окисления липидов на фоне истощения антиоксидантной системы в отличие от показателей при увеитах, осложненных гипотонией глазного яблока, и неосложненных увеитах, при которых происходит компенсаторная активация фермента антиоксидантной системы. У больных с увеитами, осложненными гипотонией и субатрофией глазного яблока, отмечается повышение уровней нитратов и нитритов в сыворотке крови, свидетельствующее о гиперпродукции оксида азота. При этом уровни оксида азота более высокие при увеитах, осложненных субатрофией глазного яблока.

Ключевые слова: *метаболические нарушения, увеит, гипотония, субатрофия.*

Риск обострения увеита, по мнению исследователей, может быть обусловлен истощением «локальной» антиокислительной активности [1], определяемой снижением антиокислительной активности сыворотки крови и слезной жидкости в период обострения увеита, что свидетельствует о необходимости изучения перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы. Приведенные данные подтвержаются экспериментальными исследованиями, свидетельствующими об активации ПОЛ и снижении активности ферментов антиоксидантной защиты при экспериментальном увеите [2, 3].

К одному из широко распространенных и довольно тяжелых осложнений увеитов относится гипотония, которая может привести к снижению или потере зрительных функций, а также вызвать развитие субатрофии и атрофии глазного яблока [4].

По данным Г.А. Виньковой, в патогенезе посттравматической субатрофии глаза большое значение имеют активация ПОЛ, тканевая гипоксия и усиление анаэробного гли-

колиза, что способствует развитию глубоких дистрофических изменений в тканях глаза [5, 6].

Важная роль в патогенезе многих воспалительных и ишемических процессов в настоящее время отводится оксиду азота, который является универсальным мессенджером и наиболее сильным вазодилататором [7, 8]. Немногочисленные работы посвящены изучению роли оксида азота и обусловленной его гиперпродукцией метаболической интоксикации при воспалительных поражениях увеального тракта. В [8, 9] выявлено, что в разные фазы заболевания повышение и снижение содержания оксида азота неодинаково влияют на течение и исход заболевания, что требует дальнейшего изучения. Так, в эксперименте установлено, что в патогенезе эндогенного увеита существенную роль играют свободнорадикальные формы кислорода, при воздействии которых нарушается барьерная и транспортная функции цилиарного тела [10].

Целью настоящей работы явилось сравнение метаболических нарушений при

©Н.В. Панченко, Т.А. Храмова, 2010

увеитах, осложненных гипотонией и субатрофией глазного яблока, и неосложненных увеитах.

Материал и методы. Проведено обследование пациентов, больных эндогенными увеитами. Первая группа включала 32 пациента (47 глаз) с эндогенными увеитами, осложненными гипотонией глазного яблока. Во вторую группу вошли 30 больных (33 глаза) с эндогенными увеитами, осложненными субатрофией глазного яблока. Третья группа представлена 39 пациентами (44 глаза) с эндогенными увеитами, протекающими на фоне нормального внутриглазного давления. Контрольной была группа из 30 здоровых лиц для сравнительного анализа биохимических исследований.

Уровень метаболических нарушений во всех группах пациентов оценивали по состоянию ПОЛ и уровню оксида азота, гиперпродукция которого в сочетании с наличием свободных радикалов приводит к появлению высокотоксичных соединений (пероксинитрита).

Для определения активности процессов ПОЛ и состояния антиоксидантной системы использовали биохимические методы, с помощью которых выявляли показатели первичных (диеновые конъюгаты) [11] и вторичных (малоновый диальдегид) продуктов ПОЛ [12], активность антиоксидантного фермента (церулоплазмينا) в сыворотке крови [13, 14]. Оксид азота является нестойким соединением, срок жизни которого не превышает доли секунды, поэтому об уровнях мы судили по конечным продуктам. Нами были определены стабильные метаболиты оксида азота в крови — нитраты и нитриты [15].

Полученные данные обрабатывали статистически.

Показатели перекисного окисления липидов и нитратов и нитритов у пациентов с увеитами, осложненными гипотонией и субатрофией глазного яблока, с неосложненными увеитами и у здоровых лиц ($M \pm t$)

Показатель	Контроль	Больные с увеитом		
		осложненным		неосложненным
		гипотонией глазного яблока	субатрофией глазного яблока	
Диеновые конъюгаты, ммоль/л	13,9±1,7	22,4±1,9* [@]	16,7±1,5	20,1±1,8* [@]
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	2,19±0,40	5,34±0,30*	5,07±0,20*	5,11±0,25*
Церулоплазмин, мг/л	540±16	623±16* [@]	551±14 [#]	664±15* [@]
Нитраты и нитриты, мкмоль/л	13,5±2,6	22,1±1,2* [@]	27,3±1,1*	20,2±1,1* [@]

Примечание. $p < 0,05$; достоверно при сравнении: * с контролем; # с показателем при неосложненном увеите; @ с показателем при увеите, осложненном субатрофией глазного яблока.

Результаты и их обсуждение. При сравнительной характеристике биохимических показателей у пациентов с неосложненными увеитами и увеитами, осложненными гипотонией и субатрофией глазного яблока, были определены следующие общие признаки. У пациентов с увеитами, осложненными гипотонией, и неосложненными увеитами отмечалось повышение промежуточных и конечных продуктов ПОЛ, которое сопровождалось повышением активности фермента антиоксидантной системы. У больных с увеитами, осложненными субатрофией глазного яблока, отмечалось повышение содержания конечных продуктов ПОЛ и имелась тенденция к повышению содержания промежуточных продуктов ПОЛ, хотя различия были статистически недостоверны.

Содержание промежуточных продуктов перекисного окисления — диеновых конъюгатов — было повышено у пациентов с увеитами, осложненными гипотонией, до $(22,4 \pm 1,9)$ ммоль/л и у пациентов с неосложненными увеитами до $(20,1 \pm 1,8)$ ммоль/л по сравнению с таковым у здоровых людей — $(13,9 \pm 1,7)$ ммоль/л. У больных с увеитами, осложненными субатрофией глазного яблока, данный показатель продуктов ПОЛ $(16,7 \pm 1,5)$ ммоль/л не отличался от такового у здоровых людей и был значительно снижен по сравнению с показателем при неосложненных увеитах и увеитах, осложненных гипотонией глазного яблока (таблица).

При изучении показателей конечного продукта ПОЛ отмечено повышение содержания малонового диальдегида во всех исследуемых группах пациентов по сравнению с таковым у здоровых лиц — $(2,19 \pm 0,4)$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Содержание малонового диальдегида у пациентов с увеитами, осложненными ги-

потонией и субатрофией глазного яблока, не отличалось от данного показателя у больных с неосложненными увеитами — $(5,11 \pm 0,25)$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Однако у больных с увеитами, осложненными гипотонией, содержание конечного продукта ПОЛ — малонового диальдегида — было незначительно [до $(5,34 \pm 0,30)$ мкмоль/л ($p > 0,05$)] повышено по сравнению с таковым у лиц с увеитами, осложненными субатрофией глазного яблока, — $(5,07 \pm 0,20)$ мкмоль/л ($p > 0,05$).

Уровень фермента антиоксидантной системы — церулоплазмينا — был повышен у пациентов с увеитами, осложненными гипотонией, до (623 ± 18) мг/л и у больных с неосложненными формами увеитов до (664 ± 15) мг/л в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе показателей церулоплазмينا у пациентов с увеитами, осложненными субатрофией глазного яблока, и группы контроля достоверных отличий не обнаружено — (551 ± 14) и (540 ± 16) мг/л соответственно.

У больных с увеитами, осложненными субатрофией глазного яблока, содержание церулоплазмينا в сыворотке крови было снижено в сравнении с таковым у лиц с неосложненными формами увеитов ($p < 0,05$), что, по нашему мнению, свидетельствует об «истощении» антиоксидантной системы.

У больных с увеитами, осложненными субатрофией глазного яблока, имелась тенденция к повышению уровня антиоксидантного фермента церулоплазмينا в сыворотке крови до (551 ± 14) мг/л в сравнении с его содержанием у здоровых лиц — (540 ± 16) мг/л, хотя различия статистически недостоверны ($p < 0,05$), таблица.

Содержание нитратов и нитритов в сыворотке крови у больных с гипотонией и субатрофией было повышено (таблица). Так, содержание нитратов и нитритов в сыворотке крови у больных с увеитами, осложненными гипотонией глазного яблока, увеличилось до $(22,1 \pm 1,2)$ мкмоль/л по сравнению с контролем — $(13,5 \pm 2,6)$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

У больных с увеитами, осложненными субатрофией глазного яблока, отмечено повышение уровня нитратов и нитритов в сыворотке крови до $(27,3 \pm 1,1)$ мкмоль/л как по сравнению с контролем — $(13,5 \pm 1,6)$ мкмоль/л ($p < 0,05$), так и по сравнению

с показателем больных увеитами, осложненными гипотонией глазного яблока, — $(22,1 \pm 1,2)$ мкмоль/л ($p < 0,05$), и неосложненными увеитами — $(18,2 \pm 1,1)$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Выводы

1. При увеитах, осложненных гипотонией, как и при неосложненных увеитах, отмечается повышение содержания промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов. При этом активация процессов перекисного окисления липидов у больных с неосложненными увеитами и увеитами, осложненными гипотонией, сопровождается компенсаторным повышением ферментов антиоксидантной системы, более выраженным у пациентов с неосложненными формами увеитов.

2. У больных с увеитами, осложненными субатрофией глазного яблока, преваляло повышение уровня конечных продуктов перекисного окисления липидов при незначительно повышенных уровнях промежуточных продуктов перекисного окисления липидов, что, по нашему мнению, объясняется наличием хронического вялотекущего воспалительного процесса, в отличие от данных больных с увеитами, осложненными гипотонией, и неосложненными увеитами. Также не отмечалось повышения активности антиоксидантных ферментов, что, по нашему мнению, может свидетельствовать о роли «истощения» антиоксидантной системы в формировании субатрофии при увеитах.

3. У больных с увеитами, осложненными гипотонией и субатрофией глазного яблока, отмечается повышение содержания нитратов и нитритов в сыворотке крови, свидетельствующее о гиперпродукции оксида азота. При этом уровни оксида азота более высокие при увеитах, осложненных субатрофией, по сравнению с уровнем при увеитах, осложненных гипотонией, и неосложненных увеитах.

Проведенный сравнительный анализ позволяет уточнить роль метаболических нарушений в формировании субатрофии глазного яблока, на основании которого дальнейшие исследования помогут прогнозировать течение увеитов, осложненных субатрофией глазного яблока.

Список литературы

1. Клиническое значение антиоксидантной активности сыворотки крови и слезной жидкости при эндогенных увеитах у детей / Л. А. Катаргина, Т. В. Сидорова, Н. Б. Чеснокова, Т. П. Кузнецова // Вестн. офтальмологии. — 2003. — № 2. — С. 20–21.

2. Каримова М. Х. Влияние бактериофага на процессы перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты при экспериментальном увеите / М. Х. Каримова, Ф. А. Бахритдинова // Вестн. офтальмологии. — 2002. — № 6. — С. 38–40.
3. Леус Н. Ф. Изучение активности антиоксидантных ферментов во влаге передней камеры и хрусталике в эксперименте и клинике при увеальной катаракте / Н. Ф. Леус, В. В. Савко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : Труды Крым. гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского. — 2008. — Т. 144, ч. II. — С. 87–88.
4. Зайцева Н. С. Увеиты / Н. С. Зайцева, Л. А. Кацнельсон. — М. : Медицина, 1984. — 320 с.
5. Винькова Г. А. Биохимические исследования слезы при посттравматической субатрофии глаза / Г. А. Винькова // Актуальные проблемы клинической офтальмологии : науч.-практ. конф. : тезисы докл. — Челябинск, 1999. — С. 42–44.
6. Винькова Г. А. Современные возможности диагностики, прогнозирования и патогенетического лечения посттравматических увеитов : автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук / Г. А. Винькова. — СПб., 2001. — 48 с.
7. Жабоедов Г. Д. Эндотоксинавая агрессия в патогенезе эндогенных увеитов / Г. Д. Жабоедов, А. И. Кобаенко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : Труды Крым. гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского. — 2008. — Т. 144, ч. II. — С. 37–39.
8. Изучение метаболизма оксида азота при увеитах / Н. В. Панченко, П. А. Бездетко, В. И. Жуков [и др.] // Офтальмол. журн. — 2003. — № 3. — С. 38–40.
9. Семеско С. Г. Значение оксида азота и пероксинитрита в патогенезе увеита / С. Г. Семеско // Вестн. офтальмологии. — 2005. — № 6. — С. 49–52.
10. Панченко М. В. Діагностика запальних уражень заднього відділу судинної оболонки у хворих з ускладненими формами увеїтів / М. В. Панченко // Медицина сьогодні і завтра. — 1998. — № 1 (4). — С. 86–89.
11. Каухин А. Б. Экстракция липидов смесью гептан-изопропанол для определения диеновых конъюгатов / А. Б. Каухин, Б. С. Ахметова // Лаб. дело. — 1987. — № 5. — С. 335–337.
12. Федорова Т. Н. Реакция с тиобарбитуровой кислотой для определения малонового диальдегида методом флюориметрии / Т. Н. Федорова, Т. С. Коршунова, Э. Г. Ларский // Лаб. дело. — 1983. — № 3. — С. 25–28.
13. Активность и содержание церулоплазмينا в крови людей при острой и хронической алкогольной интоксикации / К. А. Мошков, С. О. Бурмистров, М. С. Усатенко [и др.] // Фармакология и токсикология. — 1986. — № 1. — С. 92–96.
14. Ravin H. A. Effect of ceruloplasmin on plasma iron in copper deficit swine / H. A. Ravin // Amer. J. Physiol. — 1961. — V. 217, № 5. — P. 1320–1323.
15. Киселик І. О. Особливості нітратів та нітритів у крові хворих на вірусні гепатити та жовтяниці іншої етіології / І. О. Киселик, М. Д. Луцик, Л. Ю. Шевченко // Лаб. діагностика. — 2001. — № 3. — С. 43–45.

М.В. Панченко, Т.О. Храмова

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ НЕУСКЛАДНЕНИХ УВЕЇТАХ І УВЕЇТАХ, УСКЛАДНЕНИХ ГІПОТОНІЄЮ Й СУБАТРОФІЄЮ ОЧНОГО ЯБЛУКА

Встановлено, що при увеїтах, ускладнених субатрофією очного яблука, відмічається активація перекисного окиснення ліпідів на тлі виснаження антиоксидантної системи на відміну від показників при увеїтах, ускладнених гіпотонією очного яблука, і неускладнених увеїтах, при яких відбувається компенсаторна активація ферменту антиоксидантної системи. У хворих з увеїтами, ускладненими гіпотонією й субатрофією очного яблука, відмічається підвищення рівнів нітратів і нітритів у сироватці крові, що свідчить про гіперпродукцію оксиду азоту. При цьому рівні оксиду азоту більші за такі при увеїтах, ускладнених субатрофією очного яблука.

Ключові слова: метаболічні порушення, увеїт, гіпотонія, субатрофія.

N.V. Panchenko, T.A. Khranova

COMPARATIVE DESCRIPTION OF METABOLIC VIOLATIONS AT UNCOMPLICATED UVEITES AND UVEITES, COMPLICATED HYPOTONIA AND SUBATROPHY OF EYEBALL

It is determined, that at uveites, complicated subatrophy of eyeball, activating of lipids peroxidation is marked on a background exhaustion of the antioxidant system in a difference from uveites, complicated by a hypotonia of eyeball, and uncomplicated uveites which the scray activating of enzyme of the antioxidant system is marked at. At patients with uveites, complicated by a hypotonia and subatrophy of eyeball, the increase of nitrates and nitrites level is marked in the whey of blood, testifying to the hyperproducts of oxide of nitrogen. Thus the levels of oxide of nitrogen are more high at uveites, complicated subatrophy of vowel apple.

Key words: metabolic violations, uveit, hypotonia, subatrophy.

Поступила 14.04.10

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314.18-089.853-085

Е.Г. Денисова, И.И. Соколова

ВИТАЛЬНАЯ ПУЛЬПОТОМИЯ В ЗУБАХ ВРЕМЕННОГО ПРИКУСА

Харьковский национальный медицинский университет

Представлены результаты лечения пульпита временных зубов у детей методом витальной пульпотомии с использованием стоматологического препарата «Пульподент». Методика обеспечивает нормальное функционирование зуба и создает условия для физиологического развития зачатка постоянного зуба. Установлено, что эффективность использования препарата «Пульподент» составляет 77 %.

Ключевые слова: пульпит временных зубов, пульпотомия, пульподент.

В настоящее время в связи с созданием современных высокотехнологичных инструментов и пломбировочных материалов для терапии корневого канала в стоматологии появилась новая самостоятельная ветвь — эндодонтия. За последнее десятилетие требования к obturации корневого канала значительно возросли, что требует внедрения в практику не только высокопрочного инструментария, но и методов точной диагностики состояния корневой системы зуба — эндодонтических микроскопов, визиографов, апекслокаторов и т. д. И, тем не менее, остаются клинические случаи, при которых полноценное эндодонтическое лечение пульпита провести не представляется возможным: это временные зубы, корни которых находятся на стадии формирования или резорбции, постоянные зубы с несформированными корнями, третьи моляры и моляры с затрудненным эндодонтическим доступом, зубы у пациентов, которые по своему соматическому состоянию не могут долго находиться в стоматологическом кресле при эндодонтическом лечении (постинсультное состояние, детский церебральный паралич и т. д.). В таких случаях следует проводить витальную ампутацию с использованием современных стоматологических препаратов, которые позволяют свести к минимуму возможные осложнения и достичь максимального клинического эффекта.

Витальная ампутация (пульпотомия) — метод лечения пульпита с сохранением кор-

невой части пульпы [1]. Основная цель метода — сохранение периодонта в интактном состоянии — базируется на значительной устойчивости корневой пульпы к различным воздействиям (микробы, токсины, лекарственные вещества), которая, в свою очередь, обусловливается особенностями гистологического строения, в частности бедностью клеточными элементами, большим числом коллагеновых волокон (Л.И. Фалин, 1963; Е.И. Гаврилов, 1969) [1]. Сохранение жизнеспособной корневой части пульпы обеспечивает нормальную трофику тканей зуба и предупреждает развитие периапикальных осложнений [2]. Исследования ряда авторов показали, что после витальной ампутации корневая пульпа сохраняет свою жизнеспособность, продуцируя вторичный дентин. Образуется дентинный мостик на границе между патологически измененными и жизнеспособными тканями [3, 4]. Это особенно важно в клинике детской терапевтической стоматологии, так как появляется возможность сохранения временных зубов вплоть до их физиологической смены и предотвращения возникновения осложнений в периапикальных тканях, способных негативно воздействовать на зачатки постоянных зубов.

В истории стоматологии известно достаточно большое количество прописей лечебных паст, которые накладывали на ампутированную пульпу: это антибиотики в смеси с сульфаниламидными препаратами, стерильные дентинные и костные опилки в со-

©Е.Г. Денисова, И.И. Соколова, 2010

четании с антибиотиками, антибиотики и глюкокортикоиды. Но они не получили широкого применения по ряду причин: невозможность проведения эффективной анестезии, аллергологические реакции организма пациента, недостаточный гемостаз пульпы. И это приводило к появлению осложнений в виде болей, которые возникали сразу после наложения лечебной пасты, или же в более поздние сроки (так называемый остаточный пульпит), и, наконец, позднее осложнение — периодонтит (как с более или менее выраженной клиникой, так и с выявлением этого осложнения рентгенологически через 1–2 года).

В.Р. Дедеян и С.А. Дедеян [5] предложили технологию лечения пульпита во временных молярах и постоянных молярах с незавершенным формированием корней, заключающуюся в витальной ампутации коронковой части пульпы с последующим наложением на культю корневой пульпы препарата «Pulpotec» (Produits Dentaires S.A., Швейцария). Особое внимание обращали на тщательную остановку кровотечения перед наложением препарата во избежание образования кровяного сгустка, который может препятствовать контакту препарата с культей пульпы, а при наличии инфицирования привести к осложнениям. Продолжительное обильное кровотечение из пульпы при вскрытии полости зуба или после ампутации является признаком гиперемии и диффузных изменений и требует эндодонтического лечения [5].

В.В. Таиров провел сравнительную характеристику клинического применения стоматологических препаратов «КоллапАн» и «Pulpotec» для лечения пульпита методом витальной ампутации [6]. Был установлен патогенетический характер влияния данных стоматологических препаратов на патологический процесс в тканях пульпы. На фоне стихания воспаления при применении препарата «Pulpotec» происходит метаплазия пульпы в зоне контакта в фиброзную ткань, а при использовании препарата «КоллапАн» — в остеоподобную, которые являются естественным барьером на пути воздействия негативных факторов на периодонт. И, следовательно, остеопластический препарат «КоллапАн» в форме геля целесообразно применять при лечении травматического пульпита методом витальной ампутации, препарат «Pulpotec» — при лечении хронического простого и гипертрофического пульпитов.

Н.А. Григорьева с соавт. [7] провели исследования эффективности применения препарата «Pulpotec» (Швейцария) и стоматологического материала «Пульподент» ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа» (Россия), аналогичных по своему составу, при лечении гиперемии пульпы и при случайном вскрытии пульповой камеры при обработке кариозной полости у взрослых от 18 до 60 лет. Состав препарата «Pulpotec» (Швейцария) такой: порошок — йодоформ, полиоксиметилден, оксид цинка; жидкость — формальдегид, дексаметазон, фенол, гваякол. Состав пульподента (Россия) следующий: порошок — йодоформ, фенол, полиоксиметилден, окись цинка; жидкость — формальдегид, эвгенол, дексаметазон.

Было установлено, что применение данных материалов при лечении пульпита биологическим методом позволило получить положительные результаты в 81 % случаев, при этом эффективность их воздействия на пульпу отмечена как в период до 24 часов после наложения, так и в отдаленные сроки.

Исходя из сказанного, целью работы было определение эффективности использования стоматологического препарата «Пульподент» ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа» при лечении пульпита временных зубов у детей методом витальной пульпотомии.

Материал и методы. Проведено лечение с последующим клинико-рентгенологическим исследованием 30 временных моляров с различными формами пульпита у 30 пациентов в возрасте от 3 до 8 лет. Пациенты были распределены на три группы в зависимости от стадии развития временного зуба: 1-я группа — корни моляров находятся на стадии формирования (10 пациентов), 2-я — корни в стадии стабилизации (10 пациентов) и 3-я — начальные стадии резорбции (10 пациентов). Общеклиническими методами определяли динамику симптоматики, перкуссией — состояние периапикального комплекса. При диагностической внутриротовой прицельной рентгенографии (педиатрическая программа) изменений в тканях периодонта до проведения лечебных мероприятий выявлено не было. Показания к пульпотомии определялись рамками классической клинической картины пульпита: острый серозный пульпит, хронический фиброзный пульпит.

Контрольные осмотры проводили через 2–3 дня, 3, 6 мес, 1 год после лечения.

Пульпотомию с применением препарата «Пульподент» проводили по такой методике.

1. Инфильтрационная анестезия с применением Scandonest 3 % Plain (Septodont).

2. Стерильным алмазным турбинным бором необходимой формы и размера проводят препарирование кариозной полости и пульповой камеры, устраняя нависающие края и обеспечивая свободный доступ к корневым каналам. Вся механическая обработка обязательно проводится с подачей воды, работой слюноотсоса.

3. Медикаментозная обработка кариозной полости и пульповой камеры: рыхлым ватным тампоном, смоченным в антисептическом средстве (гипохлорит натрия, хлоргексидин, димексид и др.). Процедуру повторяют 2–3 раза.

4. В случае кровотечения пульпы корневых каналов гемостаз с применением Visco-Stat (ULTRADENT): препарат сульфата железа наносят на устья корневых каналов на 10–30 с, затем тщательно промывают полость зуба от сгустков крови и высушивают.

5. В подготовленную полость вносят и прижимают сухим тугим ватным тампоном препарат «Пульподент», следя за тем, чтобы материал не попал ни на слизистую оболочку, ни в десневую борозду. Отверждение материала происходит в течение 5–7 мин.

6. Излишки внесенного материала, находящегося за пределом пульповой камеры, аккуратно убирают бором.

7. Заканчивают работу постановкой изолирующей прокладки из стеклоиономерного цемента, после чего восстанавливают коронковую часть зуба композитом.

Результаты и их обсуждение. Для установления эффективности проведенной пульпотомии определяли наличие или отсутствие послеоперационных болей, развитие пульпита или периодонтита в отдален-

ные сроки, перкуторную реакцию, результаты рентгенологического исследования спустя год после лечения (таблица).

Итак, в первые сутки после наложения лечебной пасты явления болезненной перкуссии наблюдались у большинства обследованных лиц, что нами расценивалось как ответная реакция тканей пульпопериодонтального комплекса на травму и незначительное раздражение препаратом для покрытия культи пульпы. Такая реакция не требовала какого-либо лечебного вмешательства, пациенты лишь руководствовались рекомендацией по полосканию полости рта теплым раствором гидрокарбоната натрия (2 %).

Болевая реакция наблюдалась у 20 % пациентов 1-й и 3-й групп и у 10 % — 2-й группы: незначительная ноющая боль, которая купировалась однократным приемом обезболивающего препарата «Парацетамол» (Paracetamol) в возрастной дозировке.

У 4 человек в результате развившейся симптоматики (самопроизвольные ночные боли, боли от термических раздражителей) был диагностирован остаточный (корневой) пульпит и было проведено лечение, соответствующее возрасту ребенка: эндодонтическое вмешательство при сформированных корнях зубов у 1 ребенка и девитализация пульпы у 2 детей.

Контрольный осмотр через 3 мес показал, что жалоб на состояние зубов, леченных предложенным нами методом, не было. Пломбы были сохранены, слизистая оболочка в области проекции корней без патологических изменений.

При обследовании в более отдаленные сроки было установлено, что хронический гранулирующий периодонтит развился у 2 человек через 6 мес после лечения. Клини-

Результаты пульпотомии с использованием стоматологического препарата «Пульподент»

Контрольный осмотр	Отдаленные результаты	Группа		
		1-я	2-я	3-я
2–3-й день	Послеоперационные боли	2	1	2
	Остаточный пульпит или периодонтит	1	1	2
	Перкуторная реакция	5	6	6
3 мес	Послеоперационные боли	—	—	—
	Пульпит или периодонтит	—	—	—
	Перкуторная реакция	—	—	—
6 мес	Послеоперационные боли	—	—	—
	Пульпит или периодонтит	—	1	1
	Перкуторная реакция	—	—	—
12 мес	Послеоперационные боли	—	—	—
	Пульпит или периодонтит	—	—	1
	Перкуторная реакция	—	—	—

чески было выявлено: пломба сохранена, зуб подвижен в вестибулооральном направлении, в области проекции корней на слизистой оболочке полости рта — свищевой ход с гнойным отделяемым, на рентгенограмме — очаг деструкции костной ткани неправильной формы с локализацией в области бифуркации корней. Такая же клиническая картина наблюдалась и еще у 1 пациента через год от начала наших исследований. Все это потребовало хирургического вмешательства (удаления зубов).

Таким образом, из 30 пациентов, которым было проведено лечение пульпита методом витальной пульпотомии, осложнения возникли у 4 пациентов на 2–3-й день, у 2 — через 6 мес и у 1 — через год. У 23 пациентов клиническое наблюдение в течение года показало, что предложенная схема лечения пульпита зубов, которые находятся на разных стадиях развития, дает возможность полноценному функционированию всех компонентов пародонтального комплекса: зуб, периодонт, костная ткань альвеолярного отростка. Тем самым создаются усло-

вия для физиологического формирования зубочелюстного аппарата ребенка.

Исходя из сказанного, было установлено, что применение препарата «Пульподент» при лечении пульпита у детей методом витальной ампутации позволило получить положительные результаты в 77 % случаев. Случаи осложнений после применения препарата расцениваются нами как результат не всегда спокойного поведения ребенка во время лечения и как следствие погрешности в методике наложения препарата.

Выводы

Витальная пульпотомия при лечении пульпита с использованием препарата «Пульподент» позволяет сохранить жизнеспособной пульпу, обеспечивает нормальное функционирование зуба, препятствует развитию воспаления в его периапикальных тканях и создает условия для физиологического развития зачатка постоянного зуба, не влияет на физиологическую резорбцию корней временных зубов, не вызывает окрашивания тканей зуба и позволяет сократить количество посещений пациента.

Список литературы

1. Рыбаков А. И. Клиника терапевтической стоматологии / А. И. Рыбаков, В. С. Иванов. — М. : Медицина, 1980. — 320 с.
2. Крашенникова М. М. Применение коллагена при витальной ампутации пульпы зуба в эксперименте / М. М. Крашенникова, А. Б. Шехтер // Стоматология. — 1973. — № 2 (52). — С. 1–4.
3. Григорьян А. С. Морфология и гистохимия зубов в норме и при воспалении / А. С. Григорьян // Стоматология. — 1965. — № 5. — С. 20–27.
4. Pavica Z. Defense reactions in dental pulp after pulp capping and partial pulpectomy in dogs / Z. Pavica, P. Juntos // Acta Vet. Hung. — 2000. — V. 48 (1). — P. 23–24.
5. Дедеян В. Р. Опыт клинического применения препарата «Пульпотек» при лечении пульпитов временных и постоянных моляров методом витальной пульпотомии / В. Р. Дедеян, С. А. Дедеян // Новое в стоматологии. — 2006. — № 3 (135). — С. 53–54.
6. Таиров В. В. Клинический опыт применения современных стоматологических препаратов для лечения пульпита методом витальной ампутации / В. В. Таиров, С. В. Мелехов // Клиническая эндодонтия. — 2008. — № 1–2. — С. 27–33.
7. Григорьева Н. А. Сравнительная оценка эффективности препаратов для биологического лечения пульпита / Н. А. Григорьева, И. М. Макеева, В. В. Чуев // Институт стоматологии : науч.-практ. журнал. — СПб. : МЕДИ-изд-во, 2007. — № 3. — С. 126–129.

О.Г. Денисова, И.И. Соколова

ВИТАЛЬНА ПУЛЬПОТОМІЯ В ЗУБАХ ТИМЧАСОВОГО ПРИКУСУ

Представлені результати лікування пульпиту тимчасових зубів у дітей методом вітальної пульпотомії з використанням стоматологічного препарату «Пульподент». Методика забезпечує нормальне функціонування зуба і створює умови для фізіологічного розвитку зачатка постійного зуба. Встановлено, що ефективність використання препарату «Пульподент» становить 77 %.

Ключові слова: пульпит тимчасових зубів, пульпотомія, пульподент.

Ye.G. Denisova, I.I. Sokolova

VITAL PULPOTOMY IN THE TEETH OF A TEMPORARY OCCLUSION

Results of treatment of pulpitis of deciduous teeth at children by a method vital pulpotomy with use of a stomatologic preparation «Pulpodent» are presented. The method ensures the normal functioning of the tooth and creates conditions for the physiological development of the permanent tooth. It is established, that efficiency of use of a preparation «Pulpodent» makes 77 %.

Key words: pulpitis of deciduous teeth, pulpotomy, Pulpodent.

Поступила 15.03.10

УДК 616.314-089.28/29:616.9

І.В. Філатов

ОЦІНКА ЯКОСТІ ВІДБИТКОВОГО СТОМАТОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ ЗІ ЗНЕЗАРАЖУЮЧИМ ЕФЕКТОМ

Харківський національний медичний університет

Наведено удосконалену технологію оцінки якості відбиткового матеріалу, застосування якої дозволяє враховувати його знезаражуючий ефект, та на прикладі альгінатного матеріалу «Стомальгін-05» продемонстровано зростання якості за рахунок наявного знезаражуючого ефекту при одночасному збереженні базових фізико-механічних властивостей.

Ключові слова: стоматологічне матеріалознавство, відбиткові матеріали, якість, знезаражування.

В даний час в умовах значного росту захворюваності населення і пандемії СНІДу все більшої актуальності у стоматології набуває проблема дезінфекції та стерилізації. Стоматологи відносяться до групи підвищеного професійного ризику по захворюваності на гепатит В та СНІД [1, 2].

Відбиткові стоматологічні матеріали застосовуються з метою виготовлення відбитків, що відтворюють об'ємно-просторові особливості протезного ложа, і стоматологічних ортопедичних конструкцій [3]. Вимоги до цих матеріалів в узагальненому вигляді можуть бути класифіковані на вимоги до умов застосування та вимоги щодо їх фізико-механічних властивостей.

За даними окремих досліджень, кількість мікроорганізмів на відбитку складає $1,14 \times 10^8$ – 6×10^9 мікробних клітин [4, 5]. При цьому частина мікробів може бути високостійка до впливу факторів зовнішнього середовища. Отже, відбитки, що контактують зі слиною і кров'ю пацієнтів, можуть бути чинником передачі інфекції від пацієнта до медичного працівника й іншого пацієнта [6, 7]. Це викликає необхідність їхнього знезаражування перед передачею в зуботехнічну лабораторію, що відповідає рекомендаціям Американської асоціації стоматологів, Центру контролю за захворюваннями Британського стоматологічного комітету [8, 9].

Основні фізико-механічні параметри вказаних матеріалів визначають на експериментальних зразках [10], виготовлених із

конкретного матеріалу, що дозволяє в подальшому ітераційно (шляхом попарного порівняння) виконувати порівняльний аналіз результатів дослідження з відповідними нормативними показниками [11]. В якості основних фізико-механічних параметрів вказаних матеріалів застосовують: показник деформації при стисканні, показник відновлення після деформації стисканням, показник міцності при стисканні та ін.

Відомий спосіб оцінки технологічної якості стоматологічного матеріалу [12], який включає вимір і подальший послідовний порівняльний аналіз властивостей матеріалу зі спеціально виготовленими зразками та передбачає, зокрема, вимір показника деформації при стисканні, показника відновлення після деформації стисканням, показник міцності при згинанні з подальшою їх оцінкою за інтегральним показником.

Проблемні питання якості в ортопедичній стоматології, зокрема оцінки якості стоматологічних матеріалів, вивчали та вирішували стосовно окремих відбиткових матеріалів [13, 14], матеріалів для виготовлення зубопротезних запобіжників [15, 16], м'яких підкладок [14, 17], тимчасових ортопедичних конструкцій, а також у терапевтичній стоматології. Однак в комплексній оцінці якості цих стоматологічних матеріалів не враховано наявності знезаражуючого їх ефекту, тоді як знезаражування відбитків шляхом застосування удосконалених матеріалів є сучасним напрямком стоматологічного матеріалознавства, при цьому необхід-

©І.В. Філатов, 2010

но зважити й на базові властивості відбиткових матеріалів.

Мета роботи полягала у розробці та апробації технології оцінки якості нового вітчизняного відбиткового матеріалу зі знезаражуючим ефектом.

Матеріал і методи. Експериментальні зразки альгінатного матеріалу [15] готували у відповідності до технічних умов проведення випробувань, по кожному із матеріалів виготовлено по 20 зразків, які в подальшому пройшли випробування. Час структуризації матеріалу — період з моменту початку його змішування до досягнення відповідної еластичності: відбиткову масу у кількості 10,0 г, приготовлену у відповідності до інструкції по застосуванню загортали у целулоїдну плівку (за ГОСТ 7730-89) та витримували у термостаті при температурі $(36,0 \pm 1,0)^\circ\text{C}$, одночасно вимірюючи час секундоміром (за ГОСТ 5072-79) від початку змішування до відсутності липкості та утворення гумоподібної консистенції матеріалу; середнє значення часу структуризації розраховували по 20 зразкам. Для визначення деформації стисненням експериментальні зразки готували таким чином. У формі з нержавіючої сталі виготовляли циліндричної форми зразки матеріалу висотою $(20,0 \pm 0,2)$ мм, діаметром $(12,50 \pm 0,05)$ мм. Після затвердження матеріалу дослідження зразків проводили на апараті пластомір: зразок розміщували на робочій поверхні пластоміра, вимірювали початкову висоту h (мм) та після навантаження $(125,0 \pm 5,0)$ г, через 30 с вимірювали кінцеву висоту зразка h_1 (мм). Через 60 с на зразок чинили навантаження масою $(1125,0 \pm 10,0)$ г, після чого вимірювали висоту зразка h_2 (мм). Ступінь деформації (S , %) при стисненні розраховували за формулою $S = 100((h_1 - h_2)/h)$. Визначення міцності при стисканні виконували на аналогічних за формою та методом отримання зразках, які розміщували між упорами пристрою для визначення міцності при стискуванні та при постійному і рівномірному навантаженні стискували зразок при швидкості $(100,0 \pm 20,0)$ Н/хв. Величину зусилля реєстрували з точністю до 1,0 Н, після чого розраховували показник міцності при стискуванні (K) в Н/мм за формулою $K = 4F/\pi d^2$, де F — зусилля; d — діаметр зразка (внутрішній діаметр металевої форми, мм).

Експериментальні дані обробляли статистично, достовірність відмінностей середніх визначали за Стьюдентом [18].

Результати та їх обговорення. Якість відбиткового матеріалу зі знезаражуючим ефектом — узагальнене поняття, яке включає простоту застосування та нешкідливість матеріалу для здоров'я пацієнта, а також його здатність відповідати вимогам щодо фізико-механічних властивостей та здатність знезаражувати патогенну та умовно-патогенну флору при контакті матеріалу зі слизовою оболонкою протезного ложа.

В основу технології комплексної оцінки відбиткового матеріалу покладено завдання урахування знезаражуючого ефекту. Відомий спосіб оцінки властивостей стоматологічного відбиткового матеріалу, який включає вимір та послідовний якісно-дихотомічний аналіз фізико-механічних показників спеціально виготовлених зразків, відрізняється тим, що якість оцінюють з урахуванням знезаражуючого ефекту стоматологічного матеріалу. Після цього виконують кількісну оцінку по узагальненому показнику якості, який визначають за формулою $Q_{\text{CM}} = 1 - ((I_1/I_0 + S_1/S_0 + K_1/K_0 \dots N_1/N_0) \cdot Z \cdot \log_2 Z / N)$, де Q_{CM} — узагальнений показник якості стоматологічного матеріалу; I_0, S_0, K_0, N_0 — нормативні значення фізико-механічних показників; I_1, S_1, K_1 — виміряні відповідні фізико-механічні показники; N — загальна кількість урахованих фізико-механічних показників стоматологічного матеріалу; Z — показник знезаражувальної активності стоматологічного відбиткового матеріалу. За умови $Q_{\text{CM}} > 0$ цільовий стоматологічний матеріал вважають якісним.

Підвищення точності оцінки стоматологічних матеріалів досягають тим, що комплексно враховують фізико-механічні та клініко-технологічні властивості, що відповідає сучасним вимогам до стоматологічних матеріалів, та додатково — знезаражуючий ефект. Останнє відіграє вирішальну роль у підвищенні ефективності та якості стоматологічного лікування, а також у технологічному та протиепідемічному забезпеченні стоматологічної допомоги населенню.

Технологія виконання така. Безпосередньо у натуральних виробничих умовах для виготовлених зразків, на яких вимірюються фізико-механічні показники, після відкривання стандартного пакунка стоматологічного відбиткового матеріалу змішують цей матеріал за технологією, зазначеною в інструкції виробника, та готують необхідну кількість спеціальних відбитків для визначення фізико-механічних властивостей: деформації відбитка при стисканні, віднов-

лення відбитка після деформації стисканням, міцності відбитка при згинанні. Для визначення показника деформації (S_1 , %) при стисканні виготовляють відбиток у вигляді пластинки визначених розмірів та розраховують S_1 по результатах виміру висоти цього відбитка (h) та повторно його висоти після стискання (h_2) із застосуванням формули $S_1 = 100(h - h_2)/h$. Для визначення відновлення відбитка після деформації стикування (I_1 , %) виготовляють відбитки у циліндричній формі визначеної висоти та діаметра і розраховують I_1 по результатах виміру висоти (h) відбитків до стискання, а також стиснувши відбиток до висоти $0,7h$ та знявши зусилля, через визначений термін вимірюють відновлену висоту (h_3) відбитка, після чого із використанням формули $I_1 = 100(1 - (h - h_3)/h)$ розраховують показник відновлення висоти відбитка після деформації. Міцність відбитка при згинанні (K , Н/мм) визначають по результатах вимірів зусилля (F) у місці перегину відбитка діаметром (d) із використанням формули $K_1 = 4F/\pi d^2$.

Для визначення знезаражуючого ефекту відбиткового матеріалу виготовляють відбиткову масу за інструкцією виробника та до і після зняття відбитка з протезного ложа беруть мазок для висівання мікрофлори. Рівень обсіменіння протезного ложа та відбитка до (Z_0) і після (Z_1) отримання відбитка визначають у колонієутворюючих одиницях (КУО) за результати культивування мікрофлори у спеціальному живильному середовищі, а активність (Z) знезаражуючого впливу відбиткового стоматологічного матеріалу визначають як співвідношення Z_1/Z_0 .

Після отримання цих даних виконують кількісну оцінку якості матеріалу за узагальненим показником, який визначають за формулою $Q_{CM} = 1 - ((I_1/I_0 + S_1/S_0 + K_1/K_0 \dots N_1/N_0) \cdot Z \cdot \log_2 Z / N)$, де Q_{CM} — узагальнений показник якості стоматологічного матеріалу; I_0 , S_0 , K_0 , N_0 — нормативні значення фізико-механічних показників; I_1 , S_1 , K_1 — виміряні відповідні фізико-механічні показники; N — загальна кількість урахованих фізико-механічних показників стоматологічного матеріалу; Z — показник знезаражувальної активності стоматологічного відбиткового матеріалу. За умови $Q_{CM} > 0$ цільовий стоматологічний матеріал вважають якісним.

Приклад, який ілюструє спосіб. Для оцінки технологічної якості відбиткового стоматологічного матеріалу безпосередньо

у натуральних виробничих умовах для виміру фізико-механічних показників: деформації відбитка при стисканні, відновлення відбитка після деформації стисканням, міцності відбитка при згинанні — за допомогою стандартних (додаються до упаковки) ємкостей для води та порошка відміряно ці інгредієнти у співвідношенні, яке відповідає інструкції виробника, та проведено їх змішування до одержання гомогенної пастоподібної маси (впродовж 30–40 с). Із цієї маси впродовж 2 хв виготовлено 3 відбитки. Перший відбиток, на якому визначали деформацію при стисканні (S , %), виготовлено висотою $h = 20,0$ мм; після його затвердіння, використовуючи еластомір, відтворювали тиск масою 125 г впродовж 30 с, після чого виміряли його висоту ($h_2 = 18,9$ мм) та розраховували показник деформації із застосуванням формули $S_1 = 100(h - h_2)/h = 100(20,0 - 18,9)/20,0 = 5,0$ %. Другий відбиток висотою $h = 20,0$ мм після його затвердіння, використовуючи еластомір, стискали впродовж 5 с до досягнення висоти 14,0 мм ($0,7h$), після чого через 2 хв виміряли відновлену висоту ($h_3 = 119,7$ мм) відбитка та розраховували показник відновлення після стискання, застосовуючи формулу $I_1 = 100(1 - (h - h_3)/h) = 100(1 - (20 - 19,7)/20) = 98,5$ %. Третій відбиток висотою 20,0 мм та діаметром (d) 12,5 мм після затвердіння стискали зі швидкістю 100,0 Н/хв та вимірювали зусилля (F) у зоні перегину відбитка, після чого, використовуючи формулу $K_1 = 4F/\pi d^2 = 0,78$ Н/мм², одержали значення міцності відбитка на згинання.

Для визначення активності (Z) знезаражуючого впливу відбиткового стоматологічного матеріалу зробили мазки — змиви з протезного ложа (Z_0) та відбитка (Z_1) та після їх культивування визначили, що $Z_0 = 7,48$ КУО, а $Z_1 = 2,35$ КУО, і розраховували співвідношення $Z_1/Z_0 = 2,35/7,48 = 0,314$. Після цього виконали кількісну оцінку якості матеріалу за узагальненим показником за формулою $Q_{CM} = 1 - ((I_1/I_0 + S_1/S_0 + K_1/K_0 \dots N_1/N_0) \cdot Z \cdot \log_2 Z / N) = 1 - ((98,5/95,0 + 5,0/5,0 + 0,78/0,35) \cdot 0,314 \cdot \log_2 0,314 / 3) = 1 - ((1,03 + 1,00 + 2,23) \cdot (-0,524) / 3) = 1 - (-0,745) = 1,745$.

Отже, оскільки $Q_{CM} > 0$, можна зробити висновок про задовільну якість стоматологічного матеріалу зі знезаражуючим ефектом для отримання відбитків. Це можна пояснити високим рівнем зменшення мікробної колонізації поверхні стоматологічного відбитка у порівнянні з рівнем мікробної колонізації протезного ложа.

Висновки

1. Новий вітчизняний альгінатний відбитковий матеріал «Стомальгін-05» характеризується меншим лінійним зсіданням, кращим рівнем відновлення після деформації стисненням та практично однаковими зі «Стомальгіном-04» показниками міцності при стисканні та деформацією стисненням.

2. Серед клініко-технологічних властивостей нового матеріалу найбільш значущим є наявність незаражуючого ефекту та

скорочення загального робочого часу з цим матеріалом у межах допустимих ISO-1563.

3. Оцінка якості альгінатних відбиткових матеріалів повинна виконуватися із урахуванням впливу матеріалу на рівень мікробної колонізації відбитка, що реалізується використанням опрацьованого способу.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку пов'язані з вивченням та порівняльним аналізом клінічної ефективності застосування відбиткових матеріалів, насамперед при пародонтитах.

Список літератури

1. Оцінка гігієнічної безпеки ортопедичних конструкцій в клінічній стоматології / В. П. Голік, І. В. Філатов, І. В. Янішен [та ін.] // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України : наук.-практ. конференція : матеріали конф. — К., 2005. — С. 230–231.
2. Воложин А. И. Воспаление (этиология, патогенез, принципы лечения) : учеб. пособие / А. И. Воложин, Д. Н. Маянский. — М., 1996. — 111 с.
3. Штейнгарт М. З. Зубное протезирование / Штейнгарт М. З., Трезубов В. Н., Макаров К. А. — М., 1996. — 160 с.
4. Савилова Е. М. Микробная загрязненность съёмных зубных протезов и способы их защиты / Е. М. Савилова, П. И. Данилов, П. Ю. Варвянский // Организация стоматологической помощи и вопросы ортопедической стоматологии : тез. докл. всесоюзного съезда стоматологов. — Волгоград, 1987. — Т. 1. — С. 236–237.
5. Филатов И. В. Проблемные вопросы профессионального риска: дезинфекция оттисков в стоматологии / И. В. Филатов // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України : збірка тез. — К., 2006. — С. 207.
6. Голик В. П. Бактерицидный альгинатный оттисковый материал «СТОМАЛЬГИН-04-Б» / В. П. Голик, И. В. Филатов, И. В. Янішен // Новые технологии в стоматологии : XIII Междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. — СПб., 2008. — С. 74.
7. Філатов І. В. Гігієнічна оцінка безпеки конструкцій в ортопедичній стоматології / І. В. Філатов // III (X) З'їзд Асоціації стоматологів України. — Полтава, 2008. — С. 447.
8. Шилова Г. Б. Состояние слизистой оболочки протезного ложа под съёмными протезами / Г. Б. Шилова, А. Е. Панченко // Казан. мед. журн. — 1983. — Т. 64, № 3. — С. 221–222.
9. Kimmel K. Дезинфекция слепков: задача стоматологической практики / К. Kimmel // Квинтэссенция. — 1996. — С. 77–80.
10. Оттисковые материалы и технология их применения / А. В. Цимбалстов, С. И. Козицина, Е. Д. Жидких, И. В. Войтяцкая. — СПб., 2001. — 95 с.
11. Международный стандарт «ISO-1563: Альгинатные оттисковые материалы».
12. Ортопедическая стоматология : [руководство для врачей и студентов] / Н. Г. Аболмасов, Н. Н. Аболмасов, В. А. Бычков, А. Аль-Хаким. — М. : МЕДпресс-информ, 2002. — 576 с.
13. Пат. 4276 У Україна, МКІ. Спосіб оцінки технологічної якості відбиткового стоматологічного матеріалу / Голік В. П., Янішен І. В., Томілін В. Г., Шкляр С. П. — № у 20040402715 ; заявл. 25.04.04 ; опубл. 17.01.05, Бюл. № 1.
14. Пат. 45911 У Україна, МПК А61В10/00. Спосіб оцінки клініко-технологічної якості силіконового відбиткового матеріалу / Голік В. П., Ярина І. В., Шкляр С. П., Янішен І. В. — № у 200907891 ; заявл. 27.07.09 ; опубл. 25.11.09, Бюл. № 21.
15. Пат. 45769 У Україна, МПК А61С10/00. Матеріал для виготовлення відбитків «Стомальгін-05» / Голік В. П., Філатов І. В., Черняєв С. В., Довгопол Ю. І. — № у 200905884 ; заявл. 09.06.09 ; опубл. 25.11.09, Бюл. № 22.
16. Пат. 8772 У Україна, МКІ 7 А61В10/00. Спосіб оцінки якості матеріалу для індивідуальних зубоясенних запобіжників / Голік В. П., Томілін В. Г., Янішен І. В., Шкляр С. П. ; заявник і патентовласник ХДМУ. — № у 2005 01668 ; заявл. 23.02.05 ; опубл. 15.08.05, Бюл. № 8.
17. Пат. 14743 У Україна, МПК А61В10/00. Спосіб оцінки якості матеріалу для м'яких підкладок базису знімних протезів / Голік В. П., Без'язична Н. В., Шкляр С. П., Янішен І. В. — № у 200512556 ; заявл. 26.12.05 ; опубл. 15.00.06, Бюл. № 5.
18. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных (применение пакета прикладных программ STATISTICA) / О. Ю. Реброва. — М. : МедиаСфера, 2003. — 312 с.

И.В. Филатов

**ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОТТИСКНОГО СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА
С ОБЕЗЗАРАЖИВАЮЩИМ ЭФФЕКТОМ**

Описана усовершенствованная технология оценки качества оттискного материала, применение которой позволяет учитывать его обеззараживающий эффект, и на примере альгинатного материала «Стомальгин-05» продемонстрировано повышение качества за счет имеющегося обеззараживающего эффекта при одновременном сохранении базовых физико-механических свойств.

Ключевые слова: стоматологическое материаловедение, оттисковые материалы, качество, обеззараживание.

I.V. Filatov

THE QUALITY ASSESSMENT OF THE IMPRESSION MATERIAL WITH DISINFECTIVE EFFECTS

The advanced technology of the impression material quality assessment was demonstrated. The application of such technology has allowed to evaluate disinfective properties of the material. It was determined an increased quality of the alginate-containing material «Stomalgin-05» associated with the obvious disinfective abilities and protected physical and mechanical parameters.

Key words: dental materials, impression materials, quality, disinfection.

Поступила 13.01.10

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 617-089(075):614.2:616-082

О.А. Корон

РОЗВИТОК ОРГАНІЗАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ДИСПАНСЕРИЗАЦІЇ ХВОРИХ ХІРУРГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Наведено результати застосування та розвитку технологій організації диспансеризації хворих хірургічного профілю, їх обстеження та лікування в хірургічному відділенні поліклініки Харківської обласної студентської лікарні за 1997–2007 роки.

Ключові слова: технології диспансеризації, хірургічний хворий.

Диспансеризація населення є провідною частиною профілактичного напрямку охорони здоров'я і методом активного динамічного спостереження за станом здоров'я всіх груп населення [1, 2]. Основна мета диспансеризації полягає в збереженні і зміцненні здоров'я населення, збільшенні тривалості життя і підвищенні продуктивності праці шляхом активного виявлення і лікування початкових форм захворювань, вивчення й усунення факторів, які сприяють виникненню і поширенню захворювань, проведення комплексу соціальних, санітарно-гігієнічних, профілактичних, лікувально-оздоровчих та організаційних заходів [3]. Подальше удосконалення організації диспансеризації пов'язано з розвитком відповідних її технологій [4].

Відповідно до діючих нормативних документів під спостереженням у хірурга знаходяться хворі з грижами, захворюваннями артерій та вен кінцівок, хронічним остеомиєлітом, доброякісними пухлинами різної локалізації, хронічним гемороєм та іншими захворюваннями [5]. Особливостями диспансерного спостереження у хірургів є його короткостроковість за деякими нозологічними формами — до і після операції, спільне спостереження за певними хворими з лікарями інших профілів (хворі на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки, холецистит і холангіт, хронічний панкреатит, абсцес легені, бронхоектатичну хворобу, зуб та ін.) та комплексність в їх оздоровленні [6].

Погіршення в останні роки стану здоров'я молоді, зокрема студентів, зниження загальноновизнаної ролі диспансеризації як ефективного методу профілактики і комплексного оздоровлення хворих, необхідність розробки і удосконалення технологій диспансерної роботи, пошук шляхів удосконалення організації диспансеризації визначають актуальність даної проблеми [7].

Мета дослідження — покращання організації та якості диспансеризації хворих хірургічного профілю шляхом розвитку й удосконалення відповідних її організаційних, профілактичних, діагностичних та лікувальних технологій.

Матеріал і методи. Протягом 1997–2007 років проведено експертну оцінку та аналіз результатів застосування і розвитку технологій диспансеризації хворих хірургічного профілю в хірургічному відділенні поліклініки Харківської обласної студентської лікарні як провідного закладу дослідження.

Загальна кількість диспансерних хворих склала 1002, з них 518 хворих на варикозну хворобу вен кінцівок, 211 хворих на спайкову хворобу органів черевної порожнини, 108 пацієнтів із захворюванням молочної залози (мастопатією та фіброаденомою), 50 осіб з остеомиєлітом, 45 — з синдромом та хворо-

© О.А. Корон, 2010

бою Рейно, 39 пацієнтів після оперативних втручань з приводу перфоративної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, 31 — з іншими захворюваннями.

Результати та їх обговорення. В комплексі медико-соціологічного дослідження з питань подальшого удосконалення організації диспансеризації хворих хірургічного профілю на прикладі діяльності хірургічного відділення поліклініки Харківської обласної студентської лікарні на вихідному етапі (1997–2002 роки) була визначена система показників оцінки організації та якості диспансеризації хворих (повнота проведення профілактичних, діагностичних, лікувальних, реабілітаційних, організаційних та інших заходів; своєчасність і регулярність проведення цих заходів; комплексність, тобто оптимальність діагностичних, лікувальних і реабілітаційних комплексів та послідовність їх проведення), а також виявлені недоліки в організації та управлінні диспансерною роботою та її інформаційному забезпеченні. Встановлено відсутність критеріїв оцінки фактичних показників, не використовували коефіцієнти складності для обчислення фактичних даних, не виконували інтегральну оцінку якості й ефективності диспансерної роботи шляхом застосування стандартів якості і моделей кінцевих результатів. В організації контролю за якістю диспансеризації студентів не було оперативності і системності в одержанні відповідної інформації.

З метою усунення недоліків організаційних технологій, підвищення рівня управління якістю та ефективністю диспансерної роботи була розроблена відповідна програма комп'ютерного моніторингу, принципами якого є: визначення періодичності і регулярності спостереження диспансерних хворих, комплексність використання адекватних методів, їхня цілеспрямованість, динамічність, інтегративність і послідовність.

Відповідно до цієї програми був упорядкований облік диспансерних хворих, накопичених за всі роки, систематизовано карти цих хворих згідно з діючими наказами та інструктивно-методичними документами МОЗ України, упорядковано строки відвідувань хворими лікарів, обсяги їх обов'язкових обстежень, консультацій, оздоровлення і т. ін. Всі ці дані були внесені в програму моніторингу і склали основу оперативної роботи з диспансерними хворими. Отже, організація диспансерної роботи в хірургічному відділенні стала здійснюватись в авто-

матизованому режимі у відповідні строки, у виділені дні, індивідуально або груповим способом, одним лікарем або комплексно.

Аналіз використання технологій комп'ютерного моніторингу диспансеризації студентів покладено в основу принципів для покращання диспансерної роботи і впровадження в практику охорони здоров'я аналогічних комп'ютерних програм. По-перше, комп'ютерний моніторинг диспансеризації хворих за затвердженими МОЗ України офіційними обліковими статистичними формами необхідно здійснювати постійно з проведенням експертної оцінки 1 раз на рік. По-друге, такий моніторинг має забезпечити комплексність у використанні офіційної і спеціальної наукової інформації (результатів соціологічних, експериментальних, економічних та інших досліджень). І, по-третє, виконання цієї програми забезпечує спадкоємність і послідовність у використанні різних джерел інформації. Розвиток комп'ютерного моніторингу потребує повної адекватності його програм новим вимогам і умовам, постійної роботи з ними лікарів та використання цих програм для забезпечення інтегральної оцінки якості й ефективності диспансеризації хворих.

В результаті дослідження визначено ступінь додержання вимог та нормативів лабораторних, інструментальних і функціональних досліджень. Експертна оцінка передбачала такі питання: дослідження призначені і виконані в повному обсязі; дослідження призначені, але виконані частково; дослідження призначені і виконані в недостатньому обсязі; дослідження призначені і виконані в надмірному обсязі; дослідження не призначені; дослідження призначені лікарем, але не виконані хворими. Встановлено такі показники для лабораторних досліджень за 1997–2007 роки: призначені і виконані в повному обсязі у 438 хворих $[(43,7 \pm 1,6) \ %]$; призначені, але виконані частково — у 39 $[(3,9 \pm 0,6) \ %]$; призначені і виконані в недостатньому обсязі — у 275 $[(27,4 \pm 1,4) \ %]$; призначені і виконані в надмірному обсязі — у 14 $[(1,4 \pm 0,4) \ %]$; призначені, але не виконані хворими — у 236 $[(23,6 \pm 1,3) \ %]$.

Інструментальні і функціональні дослідження за цей період призначені і виконані в повному обсязі у 395 хворих $[(39,4 \pm 1,5) \ %]$; призначені, але виконані частково — у 13 $[(1,3 \pm 0,3) \ %]$; призначені і виконані в недостатньому обсязі — у 269 $[(26,8 \pm 1,4) \ %]$; призначені і виконані в надмірному

обсязі — у 14 [(1,4±0,4) %]; призначені, але не виконані хворими — у 311 [(31,1±1,5) %]. Різниця між наведеними показниками достовірна ($\chi^2=93,4$; $n=7$; $p<0,001$).

Лікування диспансерних хворих було поточним і мало переважно профілактичну мету (вторинна профілактика). За 1997–2007 роки отримали амбулаторно-поліклінічне лікування 763 хворі. Крім медикаментозних засобів хворим призначали фізіотерапевтичне лікування (57,2 % хворих). Частина хворих (4,3 %) потребувала стаціонарного лікування.

Складовою лікувально-профілактичної роботи і реабілітації диспансерних хворих були рекомендації лікаря з режиму рухової активності, праці і відпочинку, кліматотерапії, загартування, режиму та характеру харчування та ін. [4]. Всього за період 1997–2007 років хворим було надано 1309 рекомендацій. Режим рухової активності був призначений (38,2±0,8) % хворих, режим праці і відпочинку — (37,4±0,8) %, режим і характер харчування — (20,1±0,7) %, рекомендації з кліматотерапії і загартування надано (4,3±0,3) % хворих.

За результатами експертної оцінки, основними причинами неповноцінного використання лікувально-оздоровчих заходів для диспансеризації хворих хірургічного профілю були: недооцінка лікарями ролі певних організаційних, діагностичних та лікувальних технологій — у (38,0±1,4) % хворих, неуважне ставлення до місцевих ресурсів оздоровлення — у (20,6±1,2) %, недостатня спадкоємність з первинною ланкою надання медичної допомоги — у (15,7±0,8) %, неповне використання можливостей центрів первинної медико-санітарної допо-

моги — у (13,9±1,0) % та недостатня організація санітарно-просвітньої роботи — у (11,8±0,9) %.

Висновки

1. Основними принципами та ознаками комп'ютерного моніторингу диспансеризації хворих хірургічного профілю є: визначення періодичності і регулярності спостереження за виконанням диспансерної роботи, комплексність використання адекватних методів, їхня цілеспрямованість, динамічність, інтегративність і послідовність. Комп'ютерний моніторинг забезпечує організацію цієї роботи, оперативний контроль та управління нею, комплексну оцінку її якості та інтегральну оцінку ефективності.

2. В основу програм комп'ютерного моніторингу диспансеризації хворих повинні бути покладені вимоги діючих наказів та інструкційно-методичних документів МОЗ України, дані оперативної інформації щодо організації обстеження, лікування та реабілітації хворих, результати наукових досліджень з цих проблем та рекомендації центральних і місцевих органів управління охорони здоров'я з питань диспансерної роботи.

3. Причинами неповноцінного використання лікувально-оздоровчих заходів для диспансеризації хворих хірургічного профілю були: недооцінка лікарями ролі певних організаційних, діагностичних та лікувальних технологій, недостатня організація санітарно-просвітньої роботи, недостатня спадкоємність з первинною ланкою надання медичної допомоги, недостатнє використання можливостей центрів первинної медико-санітарної допомоги та недооцінка місцевих ресурсів оздоровлення.

Список літератури

1. Приказ МЗ СССР от 30.05.86 № 770. О порядке проведения всеобщей диспансеризации населения.
2. Наказ МОЗ України від 03.05.01 № 168. Про оптимізацію диспансеризації населення на етапі реформування системи охорони здоров'я в Україні.
3. Басистюк І. І. Організація диспансеризації хірургічних хворих на засадах сімейної медицини / І. І. Басистюк // Матеріали Першого Укр. з'їзду сімейних лікарів. — Київ–Львів, 2001. — С. 219.
4. Бондарев Г. А. Пути совершенствования диспансеризации хирургических больных / Г. А. Бондарев // Пробл. соц. медицины и история медицины. — 1998. — № 1. — С. 26.
5. Хромов Б. М. Хирургическая помощь в поликлиниках и амбулаториях : руководство для врачей / Б. М. Хромов, В. З. Шейко. — Л. : Медицина, 1980. — 520 с.
6. Малиновский Н. Н. Диспансеризация больных хирургического профиля / Н. Н. Малиновский, Е. А. Решетников. — М. : Медицина, 1990. — 256 с.
7. Алгоритм комплексної експертної оцінки якості диспансеризації хворих хірургічного профілю в закладах загальної практики — сімейної медицини : нововведення / О. А. Короп // Реєстр галузевих нововведень. — 2006. — № 159/25/06.

О.А. Короп

**РАЗВИТИЕ ОРГАНИЗАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

Приведены результаты применения и развития технологий организации диспансеризации больных хирургического профиля, их обследования и лечения в хирургическом отделении поликлиники Харьковской областной студенческой больницы за 1997–2007 годы.

Ключевые слова: технологии диспансеризации, хирургический больной.

О.А. Korop

**DEVELOPMENT OF ORGANIZATIONAL TECHNOLOGIES HEALTH CENTRE SYSTEMS OF PATIENTS
OF SURGICAL TYPE**

The results of application and development of technologies of health centre system organization of surgical type patients, their inspection and treatment are resulted in the surgical separation of polyclinic of the Kharkiv regional student hospital during 1997–2007 years.

Key words: technologies of the health centre system, surgical patient.

Поступила 16.02.10

ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ

УДК 616.8-089-092.9:179.3

Н.І. Завгородня

ВИКОРИСТАННЯ ТВАРИН У НАВЧАЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ — ЧИ ІСНУЄ АЛЬТЕРНАТИВА?

Харківський національний медичний університет

Проаналізовано сучасний стан проблеми використання лабораторних тварин у навчальному процесі у вищих медичних навчальних закладах. Висвітлюється точка зору на можливість адекватної заміни тварин сучасними способами невітального експерименту. Розглянуто основні альтернативи використанню тварин у процесі навчання.
Ключові слова: біомедичний експеримент, Болонська декларація, гуманне ставлення до тварин.

Мы и животные — кровная родня, у человека нет ничего, что не имели бы животные, хоть в небольшой степени; и у животных нет ничего, что не было бы так или иначе общим с человеком.

Э. Сетон-Томпсон

Ще до недавнього часу у свідомості величезної кількості людей була широко розповсюджена думка, що гарним медиком, ветеринаром або біологом можна стати тільки завдяки активній участі у проведенні дослідів на тваринах. При цьому етичний бік вівісекції не брали до уваги. Як наслідок такого стану речей, студент пострадянського простору сприймав піддослідну тварину винятково як інструмент освітнього процесу, бездушний механізм, знаряддя для відпрацювання навичок, забуваючи при цьому, що вона живе і відчуває як фізичний, так і психічний біль. До яких наслідків для психіки майбутнього лікаря призводила подібна згубна практика, відомо більшою чи меншою мірою кожному, хто коли-небудь стикався з жорсткістю, а часом і з жорстокістю людей у білих халатах. Та й чи доводиться за таких умов говорити про милосердя, принципи Гіппократа, якщо перші кроки в освоєнні біомедичних дисциплін у стінах вищого навчального закладу були пов'язані з руйнуванням, знищенням і стражданням живих організмів?

Нобелівський лауреат А. Швейцер писав: «Безсловесна істота здатна страждати так само, як і ми. Справжня глибока людяність не дозволяє нам переносити їх страждання».

Трохи історії. Першим лікарем, який привселюдно заявив про помилковість ідеї

обов'язкового використання тварин в експерименті була французька Анна Кінгсфорд. Будучи переконаною вегетаріанкою і борцем за права жінок, вона також була і учасником антивівісекційного руху свого часу. Основні ідеї А. Кінгсфорд відображені в праці «The Uselessness of Vivisection» (1882).

Студенти більшості вищих навчальних закладів Європейського Союзу і США давно ведуть успішну боротьбу за реалізацію прав свободи совісті і свободи вибору в навчальному процесі. Перший успішний випадок такої боротьби був зареєстрований у 1987 році, коли американська студентка Дженифер Грехем [1] відмовилася від участі у вівісекції в рамках курсу фізіології. В результаті їй не зарахували дану дисципліну. Вона звернулася до суду і виграла справу.

Саме після цієї події був затверджений Білль про права каліфорнійських студентів, відповідно до якого студентам дозволяється не брати участь у дослідях на тваринах, якщо це суперечить їхнім моральним принципам. У більшості Європейських країн (в Італії, Великобританії та Швеції, наприклад) існують закони, згідно з якими студенти можуть відмовитися від проведення дослідів на тваринах, якщо це суперечить їхнім моральним або релігійним переконанням. У цьому випадку університет зобов'язаний на-

© Н.І. Завгородня, 2010

дати їм гуманну альтернативу [2]. Українська громадськість також з великою увагою стежить за долею піддослідних тварин. При цьому на території нашої країни діє ряд законодавчих актів, що регламентують питання взаємовідносин людини і тварини, серед яких і Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» [3].

Відомі критерії можливості використання лабораторних тварин для навчальних і наукових цілей відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації [4, 5]. До основних положень даного документа слід віднести такі:

- навчання техніці невідкладних оперативних втручань, оволодіння навичками і вміннями, необхідними для подальшої роботи в клініці, придбання яких не може бути забезпечено іншими способами;
- навчання техніці інтубації, керованого дихання і наркозу, що мають здійснюватися тільки на живому об'єкті;
- навчання способам зупинки кровотечі, роз'єднання і з'єднання живих тканин, що володіють природною скоротливістю, еластичністю, рухливістю і регенеративною здатністю, що не може бути відтворено іншими способами або на інших об'єктах;
- навчання хірургічним операціям й інвазивним маніпуляціям за умов, максимально наближених до реальності при одночасному виключенні фактора ризику для життя і здоров'я людини за відсутності адекватних заміщуючих способів;
- виконання фундаментальних наукових досліджень, що вимагають експериментального підтвердження, проведення експериментального етапу доклінічних випробувань, спрямованих на отримання результатів, не досяжних іншими засобами (розробка нових або поліпшення існуючих способів лікування, розробка технології або отримання знань для розробки нового ефективного способу лікування, діагностики або з'ясування патогенезу захворювання тощо).

І.П. Павлов виправдовував жорстокість дослідів тим, що «чим повніше буде виконано досліди на тваринах, тим рідше хворим доведеться бути в положенні піддослідних об'єктів з усіма сумними наслідками цього».

Однак, очевидно, що за наявності сучасних технологій навчального процесу використанню тварин саме в навчальному процесі складно знайти раціональне виправдання і говорити про доцільність проведення такого роду експериментів у деяких випадках не доводиться.

В даний час ученими розроблені тисячі гуманних альтернатив експериментам на тваринах. Як відомо, гуманність визначається як поведінка людини, що характеризується повагою до життя і прагненням зменшувати страждання, а альтернативи — як гуманні освітні засоби та підходи у навчанні, які можуть замінити використання тварин там, де їм заподіюється шкода, чи доповнювати вже існуючу гуманну освіту.

При формулюванні основних шляхів вирішення питань, що виникають у ході проведення медико-біологічних експериментів з використанням лабораторних тварин, основоположними слід вважати принципи, запропоновані Расселом і Берча в 1959 році. Це так звана концепція «Three R» [6]:

- *reduction* — максимально можливе зменшення кількості тварин, що використовуються у навчальних або наукових цілях;
- *refinement* — поліпшення, вдосконалення експериментальних методик для зниження (виключення) негативних (в тому числі й болювих) впливів на тварину;
- *replacement* — усунення тварин з експериментальної чи навчальної роботи, якщо є можливість отримати аналогічні результати альтернативними методами.

Принцип «Three R» є загальноприйнятим світовим стандартом експериментальної роботи з тваринами, а також основою для створення принципово нових альтернативних методів навчального процесу.

За даними International Network for Humane Education, найбільш оптимальними альтернативами лабораторним тваринам у навчальному процесі слід вважати такі [1].

1. Моделі й імітуючі пристрої, які можуть допомогти у вивченні анатомії або полегшити освоєння навичок об'єктивного дослідження хворого. Крім того, лише із використанням моделей можливо зімітувати взаємодію клітинних та субклітинних структур, у тому числі й ДНК.

2. Навчальні відеофільми (важливо, що відеофільми, в яких демонструються професійно виконані маніпуляції, хірургічні втручання тощо, часто бувають більш інформативними, ніж проведення процедури, яка виконується самими студентами за умов стресу).

3. Проведення досліджень студентами на самих собі. Йдеться в більшості випадків про прості дослідження, наприклад, у рамках курсу нормальної фізіології людини або патологічної фізіології. При цьому залучення студентів до досліджень робить останні такими, що краще запам'ятовуються.

4. Використання трупів тварин, померлих природною смертю в результаті хвороб або нещасних випадків, отриманих з етичних джерел, для відпрацювання техніки хірургічних маніпуляцій.

5. Клінічна практика. Ще в V ст. до н. е. «батько медицини» Гіппократ, великий шанувальник клінічних досліджень хвороб на протигагу експериментальним підходам, говорив про те, що «вивчати хворобу треба біля ліжка хворого» [7]. Починаючи з фізіології і закінчуючи патологією та хірургією, «практично-орієнтоване навчання» буде більш реалістичним і відповідатиме сучасним вимогам практики.

6. Лабораторні роботи «in vitro» (використання культур клітин та тканин, мікроорганізмів).

Супротивники заміни лабораторних тварин сучасними альтернативами можуть звертати увагу на фінансові складнощі проведення подібних змін, особливо з огляду на скрутне фінансове становище сучасної бюджетної системи освіти. Знизити можливі

економічні витрати на створення та формування альтернатив для вивчення медичних дисциплін дозволить залучення до даної роботи самих студентів. При цьому очевидно, що для успішного впровадження альтернатив студенти самі повинні залучатися до їх вибору, тобто бути не пасивними спостерігачами, а активними учасниками освітнього процесу. В умовах переходу української системи вищої освіти на принципи Болонського процесу думка про гуманізацію вищої медичної освіти, а також про поліпшення взаємодії в рамках системи студент-викладач видається цілком своєчасною і виправданою. Крім того, на шляху уніфікації навчальних засобів викладання біомедичних дисциплін у вищих навчальних закладах Європи і України, передумови якої закладені у Болонській декларації (1999), вивчення біоетичних проблем навчального процесу із залученням думки студентства допоможе більш ефективному вирішенню питань подальшої європейської інтеграції та ефективної взаємодії в системі медичної освіти.

Список літератури

1. Макарьчук Н. Е. Преподавание физиологии возможно без убийства / Н. Е. Макарьчук // Нужны ли опыты на животных в учебном процессе? : сб. докладов. — М. : Рос. отделение ИнтерНИЧ, 2004. — С. 18–22.
2. Кундієв Ю. І. Біоетика: витоки, стан, перспективи / Ю. І. Кундієв, М. М. Кисельов // Вісн. НАН України. — 1999. — № 8. — С. 6–8.
3. Про захист тварин від жорстокого поводження : закон України від 21.02.06 № 3447-V // Урядовий кур'єр. — 2006. — 26 квітня. — № 79.
4. Трахтенберг И. М. Альтернативные методы и принцип научной целесообразности в медико-биологических исследованиях / И. М. Трахтенберг, А. Г. Резников // П нац. конгрес з біоетики. — К., 2004. — С. 37–38.
5. Where is the evidence that animal research benefits humans? / P. Pound, S. Ebrahim, P. Sandercock [et al.] // BMJ. — 2004. — V. 328 (7438). — P. 514–517.
6. Резников А. Г. Проблема этики при проведении экспериментальных и биологических исследований на животных в Украине. Антология биоэтики / А. Г. Резников ; под ред. Ю. И. Кундиева. — Львов : БаК, 2003. — С. 395–399.
7. O'Donoghue P. N. The ethics of animal experimentation, London, UK / P. N. O'Donoghue // European Biomedical Research Association, 1998. — P. 25–30.

Н.И. Завгородняя

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЖИВОТНЫХ В УЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ — СУЩЕСТВУЕТ ЛИ АЛЬТЕРНАТИВА?

Проанализировано современное состояние проблемы использования лабораторных животных в учебном процессе в высших медицинских учебных заведениях. Освещается точка зрения на возможность адекватной замены животных современными способами невитального эксперимента. Рассмотрены основные альтернативы использованию животных в процессе обучения.

Ключевые слова: биомедицинский эксперимент, Болонская декларация, гуманное отношение к животным.

N.I. Zavgorodnia

THE USE OF ANIMALS IN THE LEARNING PROCESS — IS THERE AN ALTERNATIVE?

The problem current state of use of the laboratory animals in teaching process at high medical universities was analysed. The point of view on the possibility of an adequate substitute for animal in modern ways non-vital experiment was demonstrated. The main alternative of the use of animals in the learning process were considered.

Key words: biomedical experiment, the Bologna Process, humane attitude to animals.

Поступила 11.02.10