

# ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТКАНИ ЛЕГКОГО ПРИ ГИПОСТАТИЧЕСКОЙ ПНЕВМОНИИ, ВОЗНИКШЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Н.А. Клименко, Е.А. Павлова, И.В. Сорокина*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Установлено, что при гипостатической пневмонии, возникшей на фоне хронической сердечной недостаточности (ХСН), в базальных мембранах эпителия легких снижается синтез коллагена IV типа при серозно-десквамативном воспалении, а в интерстиции выражен дефицит коллагена III типа и в меньшей степени зрелого коллагена I типа в случае серозно-гнойного воспаления на фоне ХСН. В ткани легкого выявлены усиление нейтрофильного компонента на фоне активации макрофагального и В-клеточного звеньев и угнетение Т-клеточного звена с резким возрастанием хелперной активности, а также активация со стороны плазмобластов-продуцентов не только IgM, IgA, но и IgG и увеличение популяции клеток-продуцентов ИЛ-1 и уменьшение ИЛ-6.

**Ключевые слова:** гипостатическая пневмония, хроническая сердечная недостаточность, бронхоассоциированная лимфоидная ткань, иммунокомпетентные клетки.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являющаяся одним из наиболее распространенных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, часто сопровождается возникновением вторичной, гипостатической, пневмонии на фоне существенных нарушений клеточного и гуморального звеньев иммунитета, повреждения аэрогематического барьера, что значительно отягощает ее течение, а в ряде случаев может быть непосредственной причиной смерти больных [1–7]. Легкие, по мнению многих авторов, относятся к иммунокомпетентным органам. Это обусловлено тем, что, кроме барьерной функции, которая осуществляется слизистыми оболочками бронхиального дерева и альвеолярными макрофагами, бронхоассоциированная лимфоидная ткань (БАЛТ), в которой преобладают ретикулярные клетки, макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты [4–9], выполняет разнообразные клеточные и гуморальные иммунные реакции. Их характер зависит от состояния иммунной системы в целом и может изменяться в случае поражения легочной ткани при различных видах патологии. Также БАЛТ играет важную роль в сохранении морфологической структуры слизистой оболочки, особенно при

воспалительных заболеваниях, нарушение ее функций, видимо, определяет тяжесть и длительность заболевания, развитие осложнений и исход [1–3, 10].

Целью настоящего исследования явилось изучение морфологических и иммуногистохимических изменений легких при гипостатической пневмонии, возникшей на фоне ХСН.

**Материал и методы.** Исследованы легкие в 18 аутопсийных наблюдениях (судебно-медицинский материал) у лиц зрелого и пожилого возраста (35–65 лет). Причинами смерти в 9 случаях была ХСН (контроль) и в 9 – ХСН, осложненная гипостатической пневмонией. В группе с ХСН были исключены воспалительные заболевания на основании макро- и микроскопического исследования. Материал фиксировали в 10% -ном водном растворе нейтрального формалина и после спиртовой проводки подвергали парафиновой проводке. Готовили серийные срезы толщиной  $4-5 \times 10^{-6}$  м. Обзорные препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для общей оценки состояния исследуемых тканей. Окрашивание препаратов фукселеном на эластические волокна по Вейгерту с докрасиванием пикрофуксином по методу ван Гизон использовали для выявле-

ния и дифференцировки соединительнотканых структур. С помощью ШИК-реакции по Мак-Манус–Хочкису (контроль с амилазой) выявляли нейтральные мукополисахариды. Препараты изучали в микроскопе Olympus BX-41 с последующим видеомикроскопическим фотографированием. Относительные объемы основных структурных компонентов и плотность иммунных клеток определяли на микроскопе Olympus BX-41.

Иммуногистохимические исследования проводили так же, как описано в работе [11]. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики.

**Результаты и их обсуждение.** В препаратах легочной ткани обследуемых, умерших от ХСН, осложнившейся гипостатической пневмонией, так же как и в препаратах группы контроля, выявлялись мелкие бронхи, бронхиолы и альвеолярная паренхима. В целом гистологическая структура легочной ткани и той и другой группы сохранялась, однако в препаратах первых выявлены признаки воспаления бронхолегочной ткани. При этом распространенность воспалительного процесса во всех наблюдениях была очаговой. В то же время по морфологической характеристике воспалительный процесс можно четко разделить на два вида: с признаками серозно-гнойной пневмонии со склонностью к абсцедированию (рис. 1, а) и признаками серозно-десквамативной интерстициальной пневмонии (рис. 1, б). По-видимому, это обусловлено различной микрофлорой, вызвавшей развитие пневмонии. В первом случае преобладала, очевидно, бактериальная флора, во втором – вирусная инфекция, что, вероятно, определялось разницей в иммунологической реактивности.

При серозно-гнойной пневмонии в легочной ткани очагово отмечались зоны воспаления, в которых альвеолы были полностью или частично заполнены серозно-гнойным экссудатом, в составе которого выявлялись также и нити фибрина. В экссудате определялись преимущественно нейтрофильные гранулоциты (CD18), встречались макрофаги (CD56), В- и Т-лимфоциты (CD22, CD3), клетки-продуценты IgM, IgA, IgG, а также десквамированные альвеолоциты.

Во многих клетках были отмечены признаки дистрофии, некробиоза и некроза. Межалвеолярные перегородки были диффузно инфильтрированы, прежде всего нейтрофильными гранулоцитами (CD18), рис. 2. Среди клеточных элементов в межалвеолярной ткани отмечены все указанные клоны иммунных клеток. Очагово в межалвеолярной ткани выявлялись признаки абсцедирования в виде некротических изменений

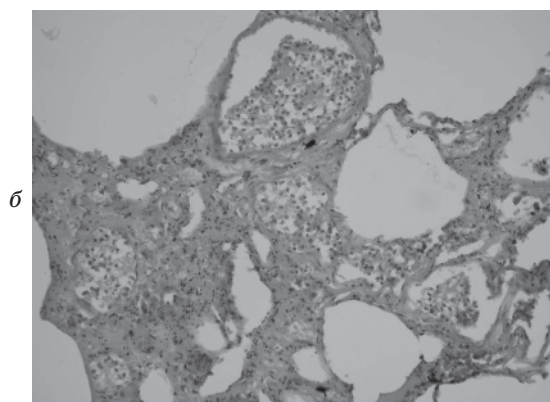
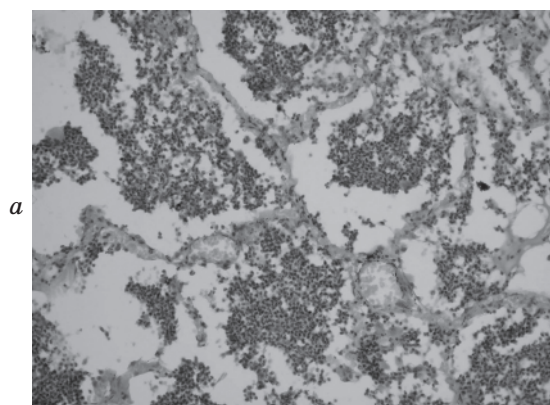


Рис. 1. Серозно-гнойная (а) и серозно-десквамативная (б) пневмония при ХСН. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

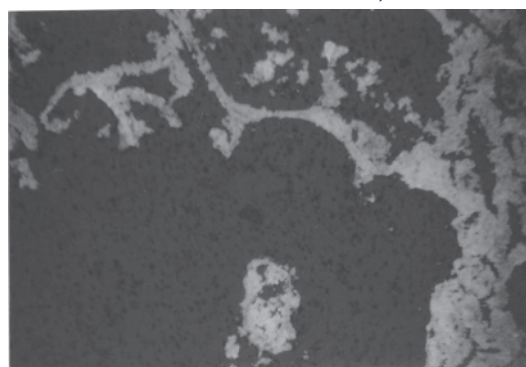


Рис. 2. Обилие CD18 (нейтрофильных гранулоцитов) в экссудате и межалвеолярных перегородках при серозно-гнойной пневмонии. Непрямой метод Кунса с МКА к CD18,  $\times 100$

элементов межалвеолярных перегородок и скопления CD18 с примесью других иммунных клеток, в том числе CD56.

Вокруг зон воспаления располагались альвеолы, находящиеся в состоянии эмфизематозного вздутия, а также зоны ателектазов. В более отдаленных от зон воспаления отделах легких определялась относительно неизменная альвеолярная ткань. В этих альвеолах, а также в альвеолах с признаками эмфиземы пристеночно отмечались эози-

нофильные, плотноватые гомогенные массы, напоминающие так называемые гиалиновые мембраны. Слизистая оболочка мелких бронхов и стенки бронхиол были инфильтрованы CD18 с примесью CD56, CD3, CD22, IgM, IgA и IgG. Отмечалась выраженная десквамация бронхиального эпителия с локализацией последнего в просвете бронхов. Кроме десквамированного эпителия, в просвете мелких бронхов и бронхиол выявлялось очаговое скопление экссудата, изредка весь просвет бронхиолы был заполнен серозно-гнойным экссудатом. Описанная картина соответствует бактериальной пневмонии.

В других наблюдениях в легких отмечалась серозно-десквамативная бронхопневмония с вовлечением интерстициального компонента легких. При этом в стенках мелких бронхов и бронхиол, в межальвеолярной ткани отмечалась преимущественно макрофагально-лимфо-плазмодитарная инфильтрация (CD22, CD3, CD56, IgM, IgA, IgG) с небольшой примесью CD18. В просвете альвеол, бронхиол и мелких бронхов отмечено очаговое скопление серозно-десквамативного экссудата, состоящего из умеренно эозинофильного жидкого компонента и находящихся в нем клеточных элементов, в первую очередь десквамированных альвеолоцитов и бронхиальных эпителиоцитов, CD56, IgM, IgA, IgG, а также незначительного количества CD22, CD3 и CD18. Расстройство кровообращения было выражено в виде значительного полнокрывия сосудов, обширных диапедезных кровоизлияний. Со стороны эндотелиальной выстилки сосудов выявлялись дистрофические изменения, некроз и десквамация клеток. Данные морфологические признаки воспаления легких характерны для пневмонии, вызванной вирусным антигеном.

Имуногистохимическим исследованием выявлены некоторые особенности коллагенообразования в легочной ткани при пневмонии. В первую очередь эти изменения касались интерстициальных коллагенов в тех случаях, когда была диагностирована серозно-гнойная пневмония со склонностью к абсцедированию. Именно в этих случаях отмечалось достоверное уменьшение интенсивно-

сти свечения коллагена как I, так и III типа в препаратах легких (табл. 1, рис. 3), тогда как в случаях серозно-десквамативной пневмонии показатели интенсивности свечения коллагенов I и III типов практически не отличались от таковых при ХСН. В то же время в наблюдениях этой группы отмечались изменения со стороны эпителиальных и сосудистых базальных мембран, интенсивность свечения коллагена IV типа в их составе уменьшалась по сравнению с таковой при ХСН. При серозно-гнойной пневмонии этот показатель практически не изменялся и соответствовал таковому при ХСН. Возможно, разница между двумя видами пневмонии была связана с особенностями влияния вируса на эпителиальную и эндотелиальную выстилку, так как известно, что РНК- и ДНК-содержащие вирусы, чаще всего вызывающие развитие пневмонии, тропны именно к этим компонентам легких. По-видимому, именно с повреждением клеток, расположенных на базальных мембранах, связаны изменения и в самих базальных мембранах, ведь нельзя исключить и прямое воздействие вируса на базальные мембраны. Все это может привести как к снижению интенсивности синтеза коллагена IV типа, так и к разрушению уже имеющегося в составе базальных мембран коллагена IV типа.

Повреждающим действием, по-видимому, могут обладать и иммунные комплексы,

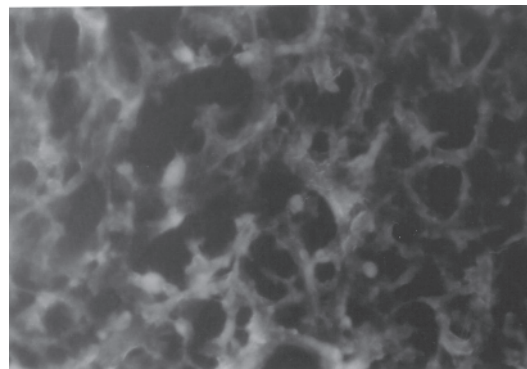


Рис. 3. Очаговое снижение интенсивности свечения коллагена III типа в зоне абсцедирования при серозно-гнойной пневмонии. Непрямой метод Кунса с МКА к коллагену III типа,  $\times 200$

Таблица 1. Интенсивность свечения коллагенов в препаратах легких ( $n=9$ ) при ХСН и гипостатической пневмонии, возникшей на фоне ХСН, ( $M \pm t$ ) мкА

Группа	Коллаген типов		
	I	III	IV
ХСН	19,60 $\pm$ 0,98	34,00 $\pm$ 1,10	13,00 $\pm$ 1,00
Пневмония на фоне ХСН			
серозно-десквамативная	19,00 $\pm$ 1,50	35,00 $\pm$ 1,40	9,10 $\pm$ 0,40
серозно-гнойная	13,00 $\pm$ 1,40*	21,00 $\pm$ 0,87*	12,90 $\pm$ 0,90

\*  $p < 0,05$ .

откладывающиеся как на эпителиальных, так и на сосудистых базальных мембранах. Нами не установлена существенная разница в составе указанных комплексов: как при серозно-гнойной, так и при серозно-десквамативной пневмонии в составе иммунных комплексов выявлялись IgM, IgA и IgG. По сравнению с группой ХСН последний отмечался значительно чаще. Как результат, при анализе относительных объемов иммунопродуцирующих клеток было отмечено, что по сравнению с группой ХСН увеличились относительные объемы всех названных продуцентов иммуноглобулинов. Если в отношении IgM и IgA отмечалась тенденция к увеличению, то продукция IgG возрастала достоверно (табл. 2).

Таблица 2. Иммуногистохимические показатели в препаратах легких ( $n=9$ ) при ХСН, ( $M \pm m$ ) %

Показатель	ХСН	Пневмония на фоне ХСН
Клетки, экспрессирующие рецепторы		
CD3	49,0±3,8	27,0±1,1*
CD4	64,0±4,6	76,0±3,6 <sup>#</sup>
CD8	37,0±1,9	30,0±2,0 <sup>#</sup>
CD22	44,0±4,4	46,8±3,9
CD56	6,0±0,7	12,3±1,1*
CD18	4,20±0,08	23,0±2,7 <sup>^</sup>
CD4/CD8	1,72±0,05	2,50±0,08
Продуцирующие		
ИЛ-1	7,5±0,4	17,0±1,0 <sup>^</sup>
ИЛ-6	13,0±0,9	7,0±0,3 <sup>^</sup>
IgM	17,0±2,0	19,0±2,6
IgA	11,0±1,7	14,0±1,9
IgG	1,500±0,003	7,0±0,6 <sup>^</sup>

Примечание. \*  $p < 0,05$ ; <sup>#</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>^</sup>  $p < 0,001$ .

Анализ данных табл. 2 свидетельствует о том, что в целом при пневмонии в легких достоверно увеличивался относительный объем нейтрофильных гранулоцитов, возрастала популяция макрофагов и В-клеток и достоверно уменьшалось содержание Т-лимфоцитов.

Полученные нами результаты совпадают с данными авторов [12], которые утверждают, что при антигенной стимуляции в БАЛТ в первую очередь увеличивается популяция В-лимфоцитов, в том числе иммуноглобулин-синтезирующих клеток, и в меньшей степени это касается Т-лимфоцитов.

Среди Т-лимфоцитов отмечались как CD4, так и CD8. При этом при пневмонии увеличивалось по сравнению с контролем количество CD4, вследствие чего возрастал иммунорегуляторный индекс (табл. 2).

Выявляются некоторые особенности и со стороны изменений количества цитокинпро-

дуцирующих клеток. По сравнению с ХСН при пневмонии нарастала продукция ИЛ-1, о чем свидетельствовало достоверное увеличение относительного объема ИЛ-1 продуцентов, тогда как относительный объем клеток, экспрессирующих рецепторы к ИЛ-6, достоверно уменьшался (табл. 2).

Таким образом, в легочной ткани при ХСН, осложненной пневмонией, отмечались признаки двух видов экссудативного воспаления: серозно-гнойного с явлениями абсцедирования и серозно-десквамативного, обусловленных, по-видимому, различной микрофлорой: в первом случае бактериальной, а во втором – вирусной. В зависимости от вида экссудативного воспаления изменялось коллагенообразование в интерстиции легких

и базальных мембран эпителия и сосудов. При серозно-гнойном воспалении по сравнению с ХСН отмечался дефицит интерстициальных коллагенов как III, так и I типа, тогда как при серозно-десквамативной пневмонии отмечалась недостаточность со стороны коллагена IV типа, локализирующегося в составе эпителиальных и сосудистых базальных мембран. Для местных иммунных реакций легких было характерно усиление нейтрофильного компонента на фоне некоторой активации макрофагального и В-клеточно-го звеньев и угнетения Т-клеточного звена. Среди Т-лимфоцитов резко возрастала хелперная активность. Кроме того, отмечалась активация со стороны плазмобластов-продуцентов не только IgM, IgA, но и IgG, с отложением иммунных комплексов на эпителиальных и сосудистых базальных мембранах. Изменялся и цитокиновый профиль местных иммунных реакций при пневмонии по

сравнению с ХСН. При этом увеличивалась популяция клеток-продуцентов ИЛ-1 и уменьшалась – ИЛ-6.

#### Выводы

1. При гипостатической пневмонии, возникшей на фоне ХСН, отмечается экссудативное воспаление двух типов: серозно-гнойное с дефицитом в ткани легких интерстициальных коллагенов как III, так и I типа и серозно-десквамативное с недостатком коллагена IV типа, локализирующегося в составе эпителиальных и сосудистых базальных мембран.

2. Местные иммунные реакции в легких при гипостатической пневмонии на фоне ХСН характеризовались усилением нейтро-

фильного компонента на фоне активации макрофагального и В-клеточного звеньев и угнетения Т-клеточного звена. Среди Т-лимфоцитов резко возрастала хелперная активность и соответственно иммунорегуляторный индекс.

3. В ткани легких при гипостатической пневмонии на фоне ХСН по сравнению с ХСН без пневмонии отмечалась активация со стороны плазмобластов-продуцентов не только IgM, IgA, но и IgG, с отложением иммунных комплексов на эпителиальных и сосудистых базальных мембранах. Изменялся и цитокиновый профиль местных иммунных реакций – увеличивалась популяция клеток-продуцентов ИЛ-1 и уменьшалась – ИЛ-6.

#### Литература

1. Кокосов А.Н. Пневмонии: аналитический очерк. Междунар. мед. журн. 1998; 1: 46–50.
2. Сильвестров В.П. О диагностике и лечении пневмонии. Терап. архив 1998; 9: 45–49.
3. Сильвестров В.П. О диагнозе и современных классификациях пневмонии. Рос. мед. журн. 2004; 5: 40–43.
4. Meyer K.C., Rosenthal N.S., Soergel P., Peterson K. Neutrophils and low-grade inflammation in these emingly normal aging human lung. Emerg. Infect. Dis. 1998; 4, 3: 416–420.
5. Hein W.R. Organization of mucosal lymphoid tissue. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1999; 236: 1–15.
6. Tscherning T., Pabst R. Bronchus associated lymphoid tissue (BALT) is not present in the normal adult lung but in different diseases. Pathobiology 2000; 68: 1–8.
7. Moyron-Quiroz J.E., Rangel-Moreno J., Kusser K. et al. Role of inducible bronchus associated lymphoid tissue (iBALT) in respiratory immunity. Nat. Med. 2004; 10: 927–934.
8. Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P. et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. Circulation 2000; 102: 3060–67.
9. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. 224 с.
10. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 272 с.
11. Клименко Н.А., Павлова Е.А., Сорокина И.В. Морфофункциональные особенности ткани легкого при острой сердечной недостаточности. Эксперим. і кліні. медицина 2008; 2: 23–27.
12. Plesch B.E., Gamelkoorn G.J., van de Ende M. Specific antibody – forming cell in bronchus associated lymphoid tissue (iBALT) and lung of the rat after intratracheal challenge with horseradish. J. Virchow's Archiv B-cells pathology 1985; 49: 269–276.

#### МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ТКАНИНИ ЛЕГЕНЬ ПРИ ГІПОСТАТИЧНІЙ ПНЕВМОНІЇ, ЯКА ВИНИКЛА НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

*М.О. Клименко, О.О. Павлова, І.В. Сорокіна*

Встановлено, що при гіпостатичній пневмонії на тлі хронічної серцевої недостатності (ХСН) в базальних мембранах епітелію легень знижується синтез колагену IV типу при серозно-десквамативному запаленні, а в інтерстиції виражений дефіцит колагену III типу і в меншому ступені зрілого колагену I типу у випадку серозно-гнійного запалення на фоні ХСН. В тканині легень виявлено посилення нейтрофільного компонента на фоні активації макрофагального та В-клітинного ланцюгів і пригнічення Т-клітинного з різким підвищенням хелперної активності, а також активацію з боку плазмобластів-продуцентів не тільки IgM, IgA, а й IgG та збільшення популяції клітин-продуцентів ІЛ-1 і зменшення ІЛ-6.

**Ключові слова:** гіпостатична пневмонія, хронічна серцева недостатність, бронхоасоційована лімфоїдна тканина, імунокомпетентні клітини.

#### MORPHOFUNCTIONAL PARTICULARITIES OF LUNG TISSUE DURING HYPOSTATIC PNEUMONIA WHICH ACCOMPANIED CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY

*N.A. Klimentko, Ye.A. Pavlova, I.V. Sorokina*

In hypostatic pneumonia during chronic cardiac insufficiency it is established that in the basal membranes of the lung epithelium the type IV collagen synthesis is decreased at serodesquamative inflammation, in interstices there is expressed deficit of young type III collagen and in lesser degree of type I collagen in case of suppurative inflammation. There is activation of neutrophilic component in combination with activation of macrophages, B-lymphocytes and depression of T-lymphocytes with increase of helper activity; increased plasmoblasts activity, not only producents of IgM and IgA, but also IgG; increasing of population of IL-1 producents, and decreasing of IL-6 producents number.

**Key words:** hypostatic pneumonia, chronic cardiac insufficiency, broncho-associated lymphoid tissue, immunocompetent cells.

Поступила 31.07.08

## РОЛЬ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ В ВОССТАНОВЛЕНИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ У КРЫС ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ

*Е.В. Кузьменко*

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

Представлены данные о восстановлении системы крови после однократного общего облучения крыс в дозе 4 Гр в зависимости от индивидуальной реактивности животных. Показано, что индивидуальные различия реактивности животных проявляются в степени пострadiационных нарушений в костном мозге. У гипореактивных животных, облученных в 20:00, выявлено минимальное повреждающее действие радиации на кроветворение.

**Ключевые слова:** *иммобилизационный стресс, ионизирующая радиация, реактивность, кроветворение.*

Индивидуальный подход в оценке реакций организма на действие как радиационных, так и нерадиационных факторов в наше время имеет особую актуальность. Важность такого подхода вызвана необходимостью прогнозирования осложнений, которые возникают, в частности, со стороны системы крови в процессе использования радиации в онкологической практике, а также в условиях радиационного воздействия на организм вследствие аварийных ситуаций на предприятиях ядерной энергетики.

Согласно экспериментальным данным, радиочувствительность является частным проявлением индивидуальных особенностей реактивности организма [1, 2]. Одной из классических моделей оценки общей реактивности организма является действие стресс-фактора. По мнению ряда авторов, изменения, характеризующие реактивность организма на воздействие стрессового фактора, определяют степень его адаптации и имеют определенное отражение в изменении морфологического состава костного мозга [3, 4]. Реакция органов кроветворения на облучение происходит в короткий промежуток времени прежде всего из-за того, что активно пролиферирующие ткани, к которым принадлежит костный мозг, являются критическими в проявлении реакций, особенно ранних [5, 6].

Целью данной работы явилось определение степени выраженности восстановления кроветворения после однократного общего облучения крыс в дозе 4 Гр в зависимости от индивидуальной реактивности животных.

**Материал и методы.** Эксперимент проведен на 80 крысах-самцах линии Вистар мас-

сой 180–220 г, которые находились в условиях стандартного светового и пищевого режима (вода и еда *ad libitum*). Исследования проводили в соответствии с «Общими этическими принципами проведения экспериментов на животных» (Украина, 2001 г.), что согласуется с положениями Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986 г.).

Для оценки механизма индивидуальных реакций на радиационное воздействие животных предварительно (за две недели до облучения) подвергали стресс-воздействию – 3-часовой иммобилизации в положении лежа на животе. Определяли реактивность крыс путем подсчета формулы крови до и после стресса и определения коэффициента отношения содержания лимфоцитов (л) к содержанию нейтрофилов (н) у каждого животного. По данному коэффициенту крыс разделили на гиперреактивных – л/н = (0,47±0,01) % и гипореактивных – л/н = (1,02±0,08) %. Кровь забирали из латеральной хвостовой вены. Количество лейкоцитов определяли общепринятым методом в камере Горяева. Относительное содержание нейтрофилов и лимфоцитов определяли путем подсчета формулы крови по общепринятому методу.

Животных облучали в двух временных точках: в 8:00 – период наибольшей физиологической активности крыс (1-я группа – гиперреактивные, 3-я группа – гипореактивные), и в 20:00 – период наименьшей физиологической активности крыс (2-я группа – гиперреактивные, 4-я группа – гипореактивные) в дозе 4 Гр на рентгеновском аппарате

РУМ-17 при напряжении 190 кВ, силе тока 10 мА, фильтрах 0,5 мм Cu + 1 мм Al. Мощность дозы составляла 0,216 Гр/мин. В каждой группе было по 20 крыс.

Сразу и через 24 часа после вызывания стресса, а также на 3, 7, 14, 21 и 30-е сутки после радиационного воздействия определяли клеточный состав костного мозга из бедренной кости. Статистическую достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента и непараметрическому критерию Манна-Уитни [7].

**Результаты и их обсуждение.** При анализе миелограмм сразу после иммобилизации (таблица) у гиперреактивных животных (1-я и 2-я группы) наблюдалось увеличение количества лимфоцитов практически вдвое по сравнению с их количеством у интактных животных; у гипореактивных животных (3-я и 4-я группы) этот показатель был достоверно ниже. Увеличение количества лимфоцитов в костном мозге, по-видимому, связано с миграцией их из периферической крови и лимфоидных органов, в частности из тимуса. По данным ряда авторов, в костном мозге наблюдается некоторое снижение общего количества клеток, минимальное их количество наблюдалось через 24 часа после иммобилизации [8, 9].

В работе [9] приводятся четкие доказательства возможной миграции лимфоцитов в костный мозг в ответ на иммобилизационный стресс, что может определять кратковременность «лимфоидного пика». Развитие «лимфоидного пика» в костном мозге сопровождается активацией гранулоцитопоза, выражающейся в увеличении количества незрелых форм миелоидного ряда [10]. Согласно нашим данным, к 24 часам наблюдалась тенденция к нормализации содержания лимфоцитов в костном мозге и периферической крови у гипер- и гипореактивных животных. Это согласуется с данными литературы [8, 10] о том, что неспецифические реакции носят характер «срочной защиты» организма и нивелируются к концу первых суток после иммобилизации.

На 3-и сутки после лучевого воздействия у гиперреактивных животных (1-я и 2-я группы) наблюдалось более резкое уменьшение клеточности костного мозга по сравнению с гиперреактивными животными (3-я и 4-я группы). На 7-е сутки у гиперреактивных животных (1-я группа), облученных в 8:00, наблюдалась тенденция к восстановлению клеточного состава костного мозга, в частности за счет активизации гранулоцитопоза. Это можно объяснить поступлением Т-лимфоцитов в костный мозг, что приводит к изменению направления дифференциации

стволовых клеток в сторону гранулоцитопоза. Как отмечается в работе [11], это может зависеть от преобладания симпатикотонической (эрготропной) фазы у гиперреактивных животных, в то время как для гипореактивных характерна значительно более выраженная парасимпатическая (трофотропная) реакция. В работе [12] установлены отличия в пролиферативной активности клеток костного мозга после облучения в линиях мышей по радиочувствительности, а ранний пролиферативный ответ на радиационное воздействие рассматривался как основной фактор в динамике пострадиационного восстановления кроветворения. С этой точки зрения выявленная нами активная пролиферация в костном мозге гиперреактивных крыс может способствовать активному и более раннему восстановлению пула кровяных клеток.

На 14-е сутки в костном мозге гиперреактивных животных наблюдалось снижение клеточности костного мозга. Данное снижение во 2, 3 и 4-й группах было менее выраженным. Объяснение выявленных нами отличий в раннем восстановлении клеточности костного мозга у гиперреактивных животных (1-я и 2-я группы) следует искать на уровне особенностей нейроэндокринной регуляции этих процессов у разных индивидуумов. Следует отметить, что реакции кроветворения на радиационное воздействие однонаправленные как у гиперреактивных, так и у гипореактивных животных. Разница заключается во времени проявления данных реакций. Более интенсивная первичная реакция на повреждающее действие у гиперреактивных животных может стать губительной для организма. Это подтверждается и выживаемостью животных при данных условиях эксперимента. Гибель животных составила 10 % для гипо- и гиперреактивных животных, облученных в 20:00 (3-я и 2-я группы), и гипореактивных животных, облученных в 8:00 (4-я группа), а для гиперреактивных животных, облученных в 8:00 (1-я группа), – 30 %. Это совпадает с данными [13] относительно уровня летальности для данного вида животных (крысы) при облучении в дозе 4 Гр.

Таким образом, независимо от времени проведения общего рентгеновского облучения в дозе 4 Гр и реактивности животных, не наблюдалось полного восстановления клеточного состава костного мозга до конца наблюдения (30-е сутки). Снижение клеточности костного мозга у гипореактивных животных, облученных в 20:00, не имело такого глубокого характера в течение всего периода наблюдения. Это может быть связано

Таблица 1. Клеточный состав костного мозга гипер- и гипореактивных животных

Клеточный состав	Группа крыс	Интактные крысы	Крысы после иммобилизации	
			сразу после нее	через 24 ч
Промиелоциты и миелоциты	1-я	4,00±0,32	3,00±0,64*	3,00±0,42*
	2-я		4,22±0,15	4,35±0,10
	3-я		2,88±0,55*	3,88±0,35* <sup>#</sup>
	4-я		3,11±0,70	6,11±0,60*
Метамиелоциты	1-я	5,00±0,42	3,40±0,36*	3,80±0,55
	2-я		2,50±1,50	3,50±0,50
	3-я		4,20±0,66*	5,20±1,22*
	4-я		4,90±1,00	4,90±2,10
Палочкоядерные	1-я	20,00±0,95	21,50±1,06	20,50±2,06
	2-я		19,40±0,90	17,40±1,90*
	3-я		21,00±2,50	23,00±1,50*
	4-я		22,40±2,00*	19,40±1,00
Сегментоядерные	1-я	26,00±0,95	23,10±0,66*	25,10±0,78
	2-я		20,00±2,10	22,00±1,15*
	3-я		22,70±1,50	26,70±2,50
	4-я		24,00±3,80*	21,00±1,80
Лимфоциты	1-я	6,00±0,64	11,20±1,21* <sup>#</sup>	12,20±1,55
	2-я		13,50±0,50	9,50±0,80* <sup>#</sup>
	3-я		8,44±0,99*	10,40±1,33
	4-я		9,00±0,34	10,00±0,38*
Плазматические клетки	1-я	2,00±0,36	2,80±0,40	2,80±0,60
	2-я		3,00±0,21* <sup>#</sup>	3,50±0,31* <sup>#</sup>
	3-я		1,88±0,11	2,88±0,12
	4-я		2,00±0,66	3,00±0,60*
Эритроциты	1-я	27,00±1,19	26,70±1,70	22,70±1,50* <sup>#</sup>
	2-я		34,88±0,90*	28,80±1,00
	3-я		23,90±1,55	21,90±1,55*
	4-я		25,94±0,77	28,97±0,77
Другие	1-я	10,00±0,58	8,30±1,02*	4,90±0,05
	2-я		7,50±0,50*	10,95±1,50*
	3-я		10,00±0,78	6,04±0,08
	4-я		6,65±1,00*	6,62±1,10*

Примечание. Отличия достоверны при сравнении: \*с показателями интактных животных,

не только с реактивностью животных, но и с ритмическими изменениями клеточной пролиферации в кроветворной ткани. Известно, что суточные колебания клеток костного мозга различных экспериментальных животных привязаны к ритму физиологической активности последних и отражают циклич-

ность процессов пролиферации и распределение клеток крови.

Проведенные экспериментальные исследования дают возможность считать, что гипореактивные животные имеют более высокую радиопоражаемость по сравнению с гипореактивными. Облучение крыс в вечер-

после иммобилизации и облучения в дозе 4 Гр в разное время суток ( $x \pm Sx$ )

Крысы после облучения в период суток				
3-и	7-е	14-е	21-е	30-е
1,71±0,47*	4,22±0,77	1,55±0,55*	2,80±0,66	2,89±1,11
1,60±0,24	3,00±0,50	2,00±0,88*	3,00±0,97* <sup>#</sup>	4,00±1,05
2,00±0,55	2,70±0,09*	2,11±1,00	2,67±0,51*	2,88±0,59*
1,88±0,30*	3,23±0,07	1,90±0,08*	3,01±0,70	5,00±1,22
3,28±0,60*	4,80±0,06*	1,28±0,65*	2,80±0,36*	3,30±0,36*
3,00±0,80	2,11±0,54	3,20±0,50	3,11±0,84	2,50±1,50
4,00±0,90	2,00±0,08	3,06±0,43* <sup>#</sup>	4,00±0,58	4,20±0,66*
3,33±0,55*	2,56±0,22*	3,00±0,50*	3,56±1,12*	3,12±1,00
18,55±1,45	20,60±1,08*	16,55±1,56	21,33±0,78*	32,80±0,06*
15,66±0,90*	18,80±1,00	19,70±2,11*	15,88±1,00*	17,50±2,11
20,44±1,22*	22,00±2,11	20,00±0,98	19,54±1,56	20,00±1,50
17,76±1,00	19,00±0,98*	17,76±0,54	23,88±0,55*	24,40±1,00*
22,80±1,44*	28,40±2,33	17,33±1,22	19,00±2,13	19,10±1,66*
26,60±2,12	30,00±1,43*	19,87±0,77*	19,87±2,00	30,00±2,00
21,80±1,05	25,55±0,99	16,66±0,66* <sup>#</sup>	22,00±3,11	18,70±1,50
24,44±1,09*	33,22±1,46*	22,00±1,11*	24,48±2,87	25,00±0,80*
4,14±1,55	10,60±2,00	3,18±0,05*	9,88±0,60	7,20±0,21* <sup>#</sup>
3,00±1,22*	8,88±1,77	4,44±0,11	8,00±0,22*	6,50±0,80
5,70±0,88*	11,55±0,87*	2,89±0,21*	10,00±1,00*	11,44±1,12*
6,11±0,56* <sup>#</sup>	9,55±0,67* <sup>#</sup>	7,76±0,55* <sup>#</sup>	8,67±0,07	10,00±0,35
3,00±0,55*	1,88±0,55	1,65±0,07	2,21±0,45*	2,66±0,50
4,11±1,00	2,00±0,08*	2,22±0,09*	2,00±0,55	2,88±0,31* <sup>#</sup>
3,11±0,90*	1,67±0,42	3,00±1,00*	3,11±0,76*	1,65±0,15
3,78±0,67*	2,21±0,12*	1,90±0,05	3,90±1,00	4,10±0,69
28,70±1,60* <sup>#</sup>	31,55±2,18	20,88±2,18	25,00±2,00*	23,70±0,70
38,80±2,00	28,77±1,11*	22,44±1,00	32,22±3,00	32,89±0,90*
27,90±1,05*	34,42±2,23	23,60±0,95*	20,90±1,88	30,90±3,55
35,97±1,77	25,66±3,00* <sup>#</sup>	21,88±2,43	26,00±2,00	26,60±1,77*
17,82±1,23	2,95±0,06*	26,58±1,22	16,98±0,94	8,35±0,56
5,23±0,98*	6,44±0,04	26,13±2,11	15,92±1,11	3,73±0,43*
17,05±2,11	2,11±0,05	28,68±1,15	17,78±2,13	10,23±0,76
6,73±0,78*	4,57±1,11	23,80±1,00	6,50±0,88*	1,78±0,55

\* между группами.

нее время (20:00) оказывает меньший повреждающий эффект на костный мозг.

#### Выводы

1. Установлена большая толерантность экспериментальных животных (крыс) к радиационному воздействию в 20:00 по сравнению с облучением в 8:00.

2. Меньшую радиочувствительность со стороны системы крови проявили гипореактивные крысы, облученные в 20:00.

3. Гиперреактивные животные по отношению к гипореактивным оказались более чувствительными к повреждающему действию радиации на костный мозг.

### Литература

1. Даренская Н.Г., Короткевич А.О., Малютина Т.С., Насонова Т.А. Возможности прогнозирования индивидуальной тяжести поражения при лучевых воздействиях в сверхлетальных дозах. Прогнозирование по ранней реакции на облучение. Рад. биол. Радэкологія 2001; 41, 2: 165-170.
2. Шихевич С.Г., Оськина И.Н., Плюскина И.З. Реакция гипофизарно-надпочечниковой системы на стрессорные и иммунные стимулы у серых крыс, селекционируемых по поведению. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова 2002; 88, 6: 781-789.
3. Лозинская И.Н., Никифорова Н.А., Москаленко И.П. Индивидуальные особенности пострадиационной реакции циклических нуклеотидов тимоцитов крыс. Радиобиология 1992; 32, 2: 218-221.
4. Kovalev S.M., Smirnova L.E. Estimation of radiation risk based on the concert of individual variability of radiosensitivity. AFRR1 Contact Report 2006; 96, 1: 202.
5. Бебешко В.Г., Базыка Д.А., Логановский К.Н. Биологические маркеры ионизирующих излучений. Укр. мед. часопис 2004; 1 (39): 11-14.
6. Mossad A.M., Abou-Seif, Mohamadd M. et al. Amelioration of radiation-induced oxidative stress and biochemical alternation by SOD model compounds in pre-treated  $\gamma$ -irradiated rats. J. Clinica Chimica Acta 2003; 337: 23-33.
7. Стентон Гланц. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.
8. Давтян Т.К., Аванесян Л.А. О взаимоотношении иммунного и адаптивного ответов. Успехи соврем. биол. 2001; 121, 3: 275-286.
9. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. М.: Медицина, 1983. 824 с.
10. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. М: Наука, 1986. 824 с.
11. Зимин Ю.И. Иммуноцитет и стресс. Иммунология: Патология иммунной системы; Т. 7. М.: Медицина, 1979: 173-198.
12. Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б. Эмоциональный стресс и проблемы радиационной медицины. Рад. биол. Радэкологія 2002; 42, 1: 5-11.
13. Горбань С.М., Топольникова Н.В. Вплив хронічного ситуаційного стресу на психофізичні показники дорослих та старих щурів за умов хронічного опроміювання. Бук. мед. вісн. 2003; 7, 1-2: 31-32.

### РОЛЬ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ РЕАКТИВНОСТІ У ВІДНОВЛЕННІ КРОВОТВОРЕННЯ ЩУРІВ ПІСЛЯ ОПРОМІНЕННЯ

**О.В. Кузьменко**

Наведені дані щодо відновлення кровотворення після одноразового загального опромінення щурів у дозі 4 Гр в залежності від індивідуальної реактивності тварин. Показано, що індивідуальні розходження реактивності тварин проявляються в ступені пострадіаційних порушень у кістковому мозку. У гіпореактивних тварин, опромінених о 20:00, виявлена мінімальна ушкоджуюча дія радіації на кровотворення.

**Ключові слова:** іммобілізаційний стрес, іонізуюча радіація, реактивність, кровотворення.

### ROLE INDIVIDUAL REACTIONS IN RECONSTRUCTION HEMOPOIESIS RATS AFTER IRRADIATION

**Ye.V. Kuzmenko**

To investigate hemopoiesis restoration in rats with various individual reactivity exposed to a single total dose of 4 Gy. It is shown that individual differences reactivity animal manifestations in degree irradiation breaches in bone marrow. Minimal damage of the radiation to the bone marrow revealed in hyporeactive animals irradiated at 8 p. m.

**Key words:** immobilization stress, ionizing radiation, reactivity, hemopoiesis.

Поступила 11.07.08

## РОЛЬ ОПИОИДНЫХ $\sigma$ -РЕЦЕПТОРОВ В РЕАКЦИЯХ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

*Н.А. Клименко, Е.Ю. Литвиненко*

*Харьковский национальный медицинский университет*

На модели карагиненового острого асептического воспаления у крыс с использованием селективного антагониста опиоидных  $\sigma$ -рецепторов ICI показаны эффекты эндогенных опиоидов: усиление моноцитарной и ослабление нейтрофильной и лимфоцитарной реакций очага воспаления, костного мозга и периферической крови в виде соответствующих изменений аккумуляции лейкоцитов в очаге и их дегрануляции, выхода из костного мозга в кровь, количества и функциональной активности лейкоцитов крови. В природных условиях воспаления опиоидные  $\sigma$ -рецепторы опосредуют обратные эффекты эндогенных опиоидов – усиление нейтрофильной и лимфоцитарной и снижение моноцитарной реакций.

**Ключевые слова:** асептическое воспаление, система крови, опиоидные  $\sigma$ -рецепторы.

Ранее нами с использованием неселективного антагониста опиоидных рецепторов налоксона было показано, что эндогенные опиоиды уменьшают поступление нейтрофилов и особенно моноцитов и увеличивают выход лимфоцитов из крови в очаг воспаления и из костного мозга в кровь, то есть являются модуляторами реакций системы крови при воспалении и воспаления в целом [1]. Введение синтетического аналога эндогенных опиоидов (лей-энкефалина) даларгина (неселективного лиганда периферических  $\mu$ - и  $\sigma$ -опиоидных рецепторов) дает еще больший эффект, по крайней мере в отношении нейтрофильной реакции, чем только действие эндогенных опиоидов, выявленное с использованием налоксона [2].

При изучении роли опиоидных  $k$ -рецепторов в эффектах эндогенных опиоидов на реакции системы крови при воспалении установлено, что усиление опиоидами лимфоцитарной и угнетение моноцитарной реакций во многом опосредуется  $k$ -рецепторами. Вместе с тем нейтрофильная реакция через  $k$ -рецепторы не только не уменьшается, но, напротив, несколько увеличивается [3]. Это дало возможность предполагать, что ее уменьшение опосредуется опиоидными  $\mu$ - и/или  $\sigma$ -рецепторами. И действительно, установлено, что опиоидные  $\mu$ -рецепторы опосредуют снижение моноцитарной и нейтрофильной и усиление лимфоцитарной реакций при воспалении [4].

Целью данного исследования явилось выяснение роли опиоидных  $\sigma$ -рецепторов в реакциях системы крови при воспалении.

**Материал и методы.** Опыты проведены на 54 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Моделью воспаления служил острый

асептический перитонит, вызываемый внутрибрюшинным введением 5 мг  $\lambda$ -карагинена («Sigma», США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [5]. В динамике воспаления начиная с 3-го часа и по 10-е сутки подсчитывали общее количество лейкоцитов и состав их популяций в экссудате и периферической крови, общее количество кариоцитов в костном мозге бедра и миелограмму. Маркерами функционального состояния нейтрофилов очага и крови были активность миелопероксидазы (МПО; К.Ф. 1.11.1.7) и кислот фосфатазы (КФ; К.Ф. 3.1.3.2), моноцитов-макрофагов и лимфоцитов – активность  $\alpha$ -нафтилацетат-эстеразы ( $\alpha$ -НАЭ), которые определяли цитохимическими методами Грэхема–Кнолля, Берстона и Леффлера соответственно и выражали в средних цитохимических коэффициентах, за исключением активности  $\alpha$ -НАЭ в лимфоцитах, которую выражали в относительном количестве клеток, содержащих  $\alpha$ -НАЭ [6]. Роль опиоидных  $\sigma$ -рецепторов устанавливали на основании применения их селективного блокатора – ICI 174,864, который вводили субплантарно в дозе 10 мкг в 0,1 мл изотонического раствора NaCl за 15 мин до воспроизведения воспаления [7].

Статистическую обработку результатов производили по непарному критерию Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** При воспалении на фоне действия ICI 174,864 (далее ICI) общее количество лейкоцитов в экссудате было увеличено по сравнению с контролем во все сроки исследования с пиком на 12-й час и дальнейшим постепенным возвращением к исходному количеству, однако на 10-е сутки оно еще оставалось достоверно больше,

чем в контроле. Динамика общего количества лейкоцитов в целом была сходна с таковой при естественном течении воспаления, однако оно было достоверно меньше уже в кон-

троле, а также на 6-й час и 10-е сутки и имело тенденцию к снижению на 3-й час, 3-и и 5-е сутки, а пик его сдвигался с 6-го на 12-й час, то есть в целом оно было меньше (рис. 1, а).

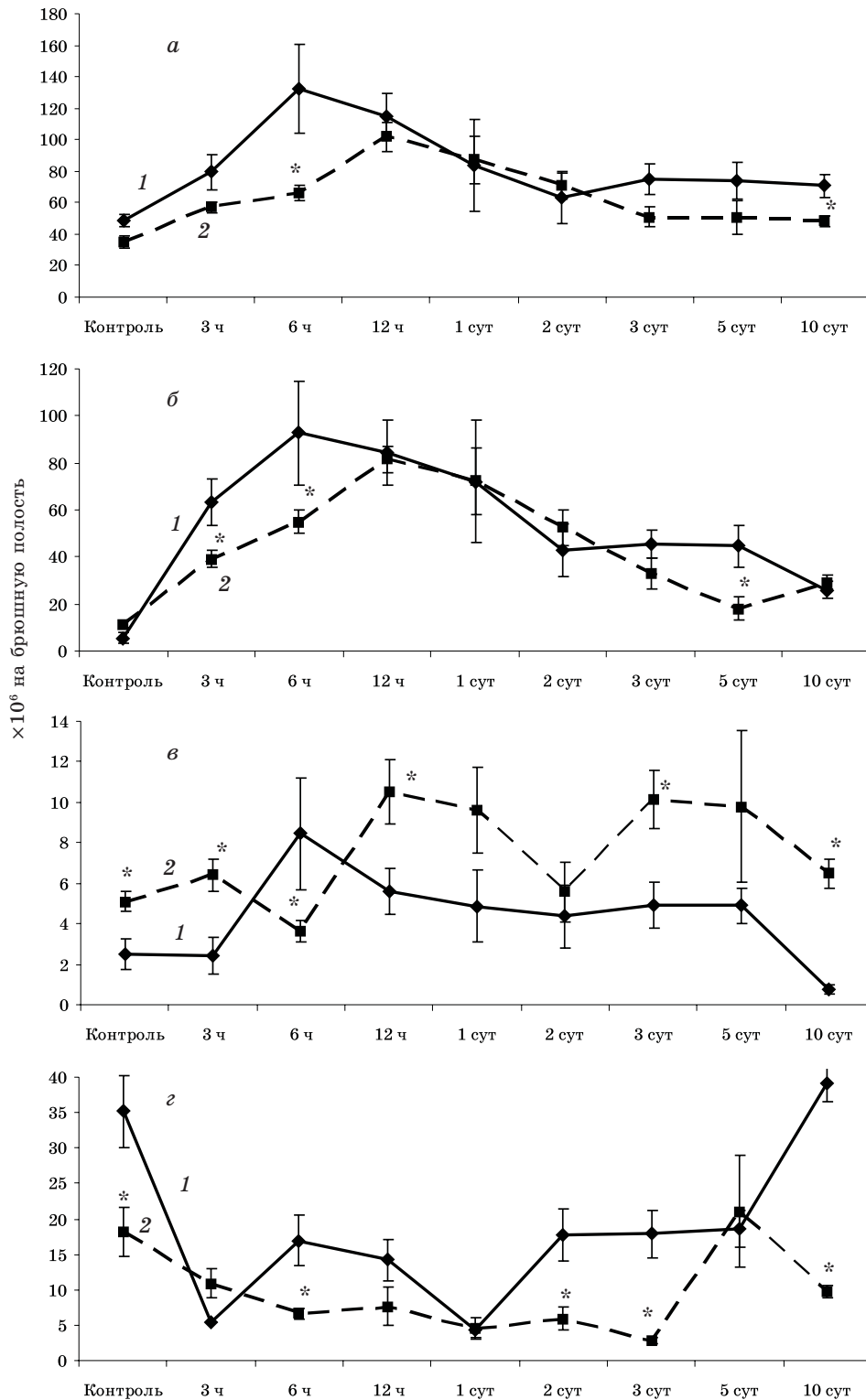


Рис. 1. Общее количество лейкоцитов (а) и содержание сегментоядерных нейтрофилов (б), моноцитов (в) и лимфоцитов (г) в экссудате у крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии воспаления (1) и на фоне действия ICI (2), \*  $p \leq 0,05$

Содержание сегментоядерных нейтрофилов в экссудате также было увеличено по сравнению с контролем практически во все сроки исследования с пиком на 12-й час. По сравнению с таковым при естественном течении воспаления оно было достоверно меньше на 3-й и 6-й час и 5-е сутки, а пик его сдвигался с 6-го на 12-й час, то есть в целом оно снижалось, а динамика снижения была весьма сходной с динамикой снижения общего количества лейкоцитов (рис. 1, б).

Количество моноцитов-макрофагов в экссудате по сравнению с контролем изменялось волнообразно – достоверно увеличивалось к 12-му часу (первый пик) и 3-м суткам (второй пик). По сравнению с таковым при естественном течении воспаления оно было достоверно больше уже в контроле, а также на 3-й и 12-й час, 3-и и 10-е сутки, меньше – на 6-й час и имело тенденцию к превышению в остальные сроки, то есть в целом было заметно больше (рис. 1, в).

Количество лимфоцитов в экссудате по сравнению с контролем снижалось почти в 3 раза к 6-му часу и затем колебалось в близких к этому числу пределах с минимумом содержания на 3-и сутки, восстанавливалось на 5-е и вновь снижалось на 10-е сутки. По сравнению с таковым при естественном течении воспаления оно было достоверно меньше уже в контроле, на 6-й час, 2-е, 3-и и 10-е сутки и в целом было намного ниже (рис. 1, г).

Что касается функциональной активности миелопероксидазы в нейтрофилах, по сравнению с контролем она несколько возрастала к 3-му часу, достоверно снижалась к 12-му, затем постоянно восстанавливалась к 2-м суткам и на 5-е вновь несколько превышала исходную. По сравнению с таковой при естественном течении процесса она было достоверно больше во все сроки исследования, что может свидетельствовать об уменьшении дегрануляции, то есть функциональной активности нейтрофилов (рис. 2, а).

Активность кислой фосфатазы в нейтрофилах по сравнению с контролем сначала (на 3-й и 6-й час) несколько снижалась, затем восстанавливалась и на 3-и сутки достоверно превышала исходную, на 5-е сутки вновь несколько уменьшалась, а на 10-е возвращалась к контрольной. По сравнению с наблюдаемой при обычном течении воспаления она была ниже почти во все сроки исследования, достоверно – на 3-й, 6-й, 12-й час и 5-е сутки, что может быть связано с уменьшением поступления «свежих» нейтрофилов из костного мозга в кровь и далее в очаг, при этом фазная направленность в изменениях активности кислой фосфатазы и миелопероксидазы может объясняться тем, что секреция ки-

слей фосфатазы, возможно, больше, чем миелопероксидазы, поскольку последняя более необходима в клетках для осуществления фагоцитоза (рис. 2, б). В целом, с учетом уменьшения аккумуляции нейтрофилов в очаге, можно говорить о снижении их функциональной активности.

Активность  $\alpha$ -НАЭ в моноцитах-макрофагах по сравнению с контролем несколько возрастала к 3-му и 6-му часу, снижалась к 12-му, затем постепенно восстанавливалась, так что превышала исходную на 5-е сутки и возвращалась к контрольной на 10-е. По сравнению с отмеченной при естественном течении воспаления она была ниже практически во все сроки исследования, достоверно – с первых по 5-е сутки, что с учетом увеличенного накопления моноцитов-макрофагов в очаге свидетельствовало об усилении их дегрануляции, то есть функциональной активности (рис. 2, в).

Количество лимфоцитов, содержащих  $\alpha$ -НАЭ, по сравнению с контролем несколько снижалось к 3-му часу, достоверно увеличивалось на 6-й, 12-й час, 1-е и 5-е сутки с пиками на 6-й час и 5-е сутки и не отличалось в остальные сроки. По сравнению с обычным течением воспаления оно имело тенденцию к отставанию на 3-й час и 3-и сутки, к превышению на 6-й, 12-й час и было достоверно больше на 5-е сутки, то есть в целом выше, что с учетом уменьшения аккумуляции лимфоцитов в очаге свидетельствует о снижении их дегрануляции, то есть функциональной активности (рис. 2, г).

При воспалении на фоне действия ICI общее количество кариоцитов в костном мозге не отличалось от контроля на 3-й час, значительно снижалось на 6-й и восстанавливалось на 12-й час, затем постепенно несколько уменьшалось на 2-е–3-и сутки, возвращалось к исходному к 5-м и достоверно превышало контроль на 10-е сутки. По сравнению с естественным течением воспаления было выше во все сроки исследования, что указывает на снижение выхода кариоцитов из костного мозга в кровь и, как видно, далее в очаг (рис. 3, а).

Количество незрелых нейтрофилов по сравнению с контролем снижалось к 3-му–6-му часу, несколько восстанавливалось к 12-му, вновь уменьшалось к 1-м суткам и затем постепенно к 5-м–10-м. По сравнению с естественным течением воспаления было достоверно больше в контроле и на 3-й час, несколько меньше на 5-е–10-е сутки и практически не отличалось в остальные сроки (рис. 3, б).

Содержание зрелых нейтрофилов по сравнению с контролем также быстро уменьшалось к 3-му–6-му часу, полностью восстанавли-

ливалось к 1-м–2-м суткам, вновь несколько снижалось к 3-м, а на 5-е–10-е сутки даже превышало исходное. При сравнении с обычным течением воспаления было больше в кон-

троле и меньше в большинстве сроков исследования с 6-го часа по 10-е сутки. Уменьшение количества нейтрофилов в очаге указывает на снижение образования зрелых нейтро-

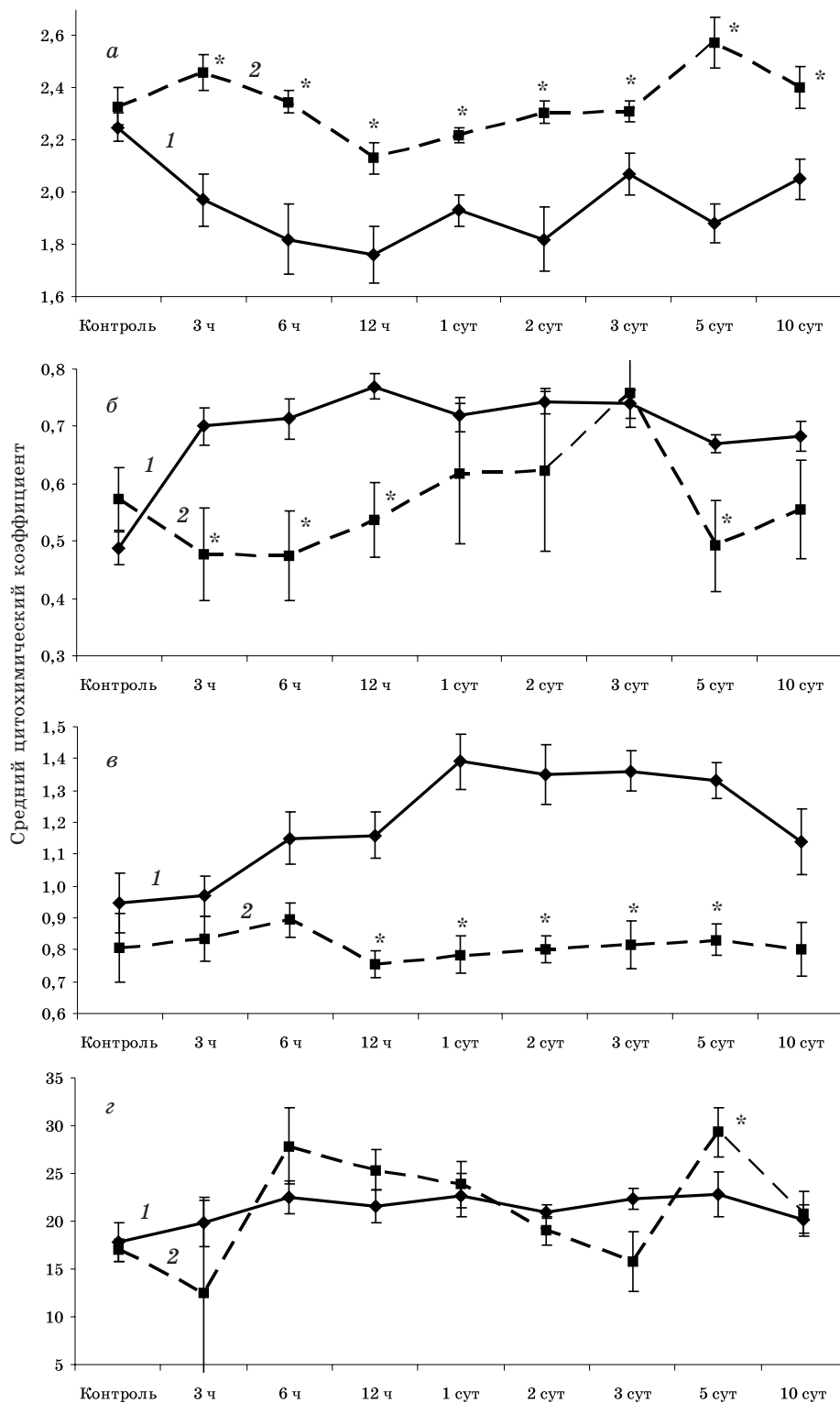


Рис. 2. Активность миелопероксидазы (а) и кислой фосфатазы (б) в нейтрофилах,  $\alpha$ -НАЭ в моноцитах (в) и лимфоцитах (г) экссудата у крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии воспаления (1) и на фоне действия ICI (2), \*  $p \leq 0,05$

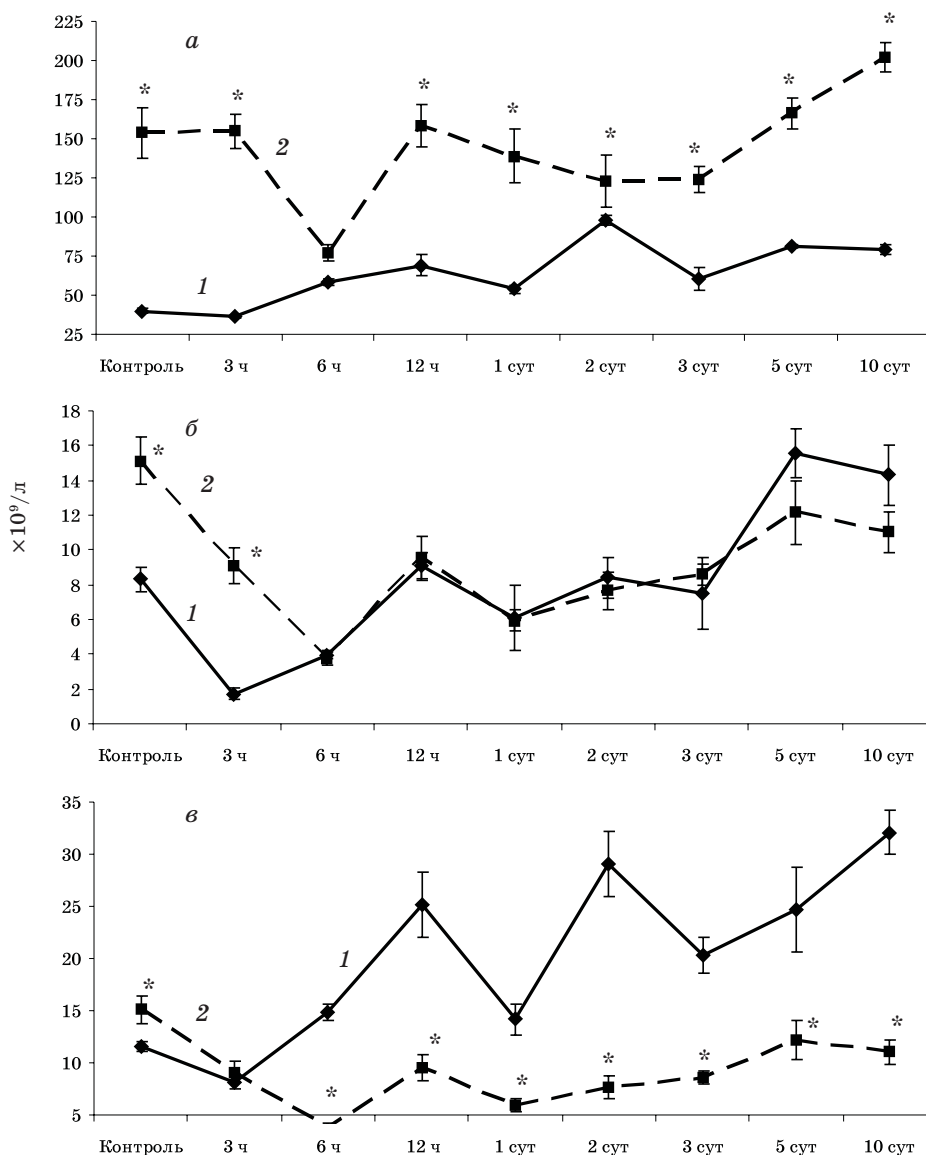
филов в костном мозге и соответственно выхода их в кровь и далее в очаг (рис. 3, в).

Количество моноцитов в костном мозге по сравнению с контролем постепенно уменьшалось к 6-му часу, затем восстанавливалось к 1-м суткам, вновь уменьшалось ко 2-м суткам, оставалось достоверно сниженным на 3-и и 5-е и возвращалось к исходному к 10-м суткам. По сравнению с обычным течением воспаления было достоверно больше в контроле, на 3-й час и 10-е сутки, меньше – на 6-й и 12-й час и не отличалось в остальные сроки, что с учетом повышенного накопления моноцитов в очаге указывает на увеличение их выхода из костного мозга в кровь и далее в очаг на фоне усиления моноцитопоза (рис. 3, з).

Количество лимфоцитов по сравнению с контролем несколько возрастало к 3-му ча-

су, снижалось к 6-му, восстанавливалось к 12-му, было достоверно меньше на 1-е–3-и сутки, возвращалось к исходному на 5-е и значительно превышало контроль на 10-е сутки. По сравнению с естественным течением воспаления было намного больше во все сроки исследования, что с учетом уменьшения количества лимфоцитов в очаге свидетельствует о снижении их выхода из костного мозга в кровь и далее в очаг (рис. 3, д).

В периферической крови общее количество кариоцитов по сравнению с контролем имело выраженную тенденцию к увеличению к 3-му часу, а затем к 12-му часу и 1-м суткам и практически не отличалось на 6-й час и со 2-х по 10-е сутки. По сравнению с естественным течением воспаления характеризовалось тенденцией к превышению с 3-го часа по 1-е сутки и отставанию на 2-е и 3-и су-



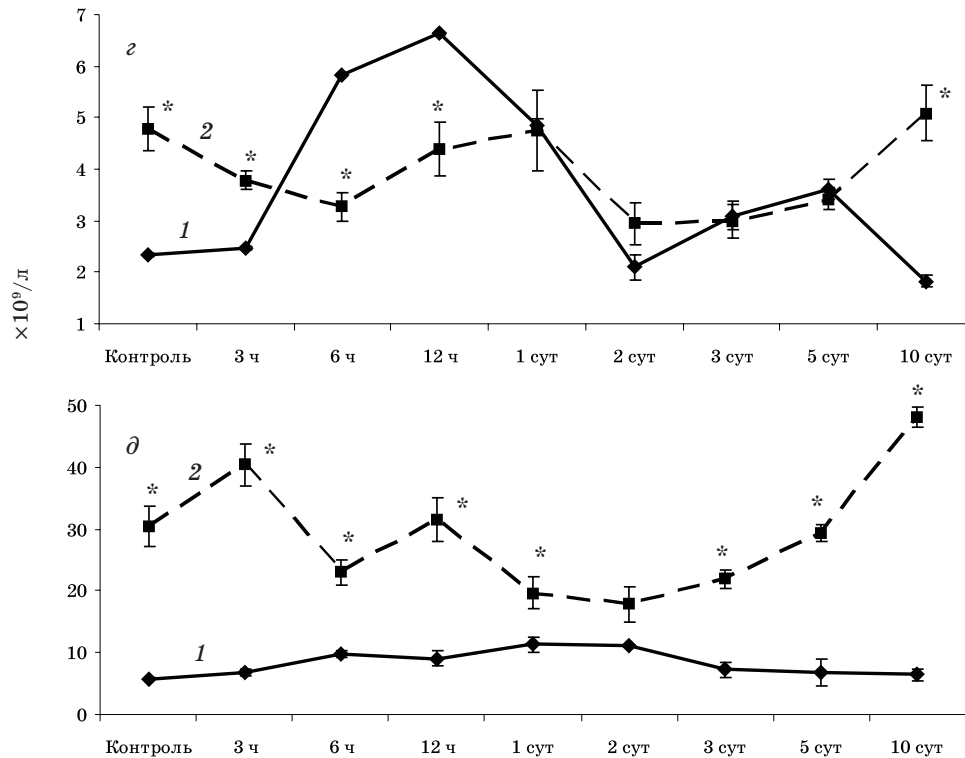


Рис. 3. Общее количество кариоцитов (а) и содержание незрелых (б) и зрелых (в) гранулоцитов, моноцитов (г) и лимфоцитов (д) в костном мозге бедра крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии воспаления (1) и на фоне действия ICI (2), \*  $p \leq 0,05$

тки и было достоверно меньше на 10-е, что отражало сначала уменьшение эмиграции клеток из крови в очаг, а затем поступления из костного мозга в кровь (рис. 4, а).

Количество сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с контролем постепенно возрастало, достоверно – на 12-й час с пиком на 1-е сутки, а затем практически не отличалось от исходного. По сравнению с естественным течением воспаления имело заметную тенденцию к превышению на 1-е сутки и было достоверно меньше на 2-е и 3-и сутки; пик сдвигался на 1-е сутки со 2-х, что было связано, по-видимому, со снижением эмиграции нейтрофилов в очаг (рис. 4, б).

Содержание моноцитов по сравнению с контролем несколько снижалось к 3-му часу, постепенно восстанавливалось к 12-му часу–1-м суткам, заметно увеличивалось к 3-м и постепенно снижалось к 10-м суткам. По сравнению с естественным течением воспаления было достоверно больше в контроле, на 12-й час, 3-и и 5-е сутки и меньше на 10-е сутки, что соответствовало усиленному поступлению моноцитов из костного мозга в кровь и далее в очаг (рис. 4, в).

Количество лимфоцитов по сравнению с контролем постепенно несколько снижалось к 12-му часу, затем практически восстанавли-

валось к 5-м суткам и вновь несколько уменьшалось к 10-м. По сравнению с естественным течением воспаления имело тенденцию к превышению на 6-й и 12-й час, к уменьшению со 2-х по 5-е сутки и было достоверно меньше на 10-е сутки, то есть главным образом снижалось, что отражает уменьшение выхода лимфоцитов из костного мозга в кровь и далее в очаг (рис. 4, г).

Что касается функционального состояния лейкоцитов крови, то активность миелопероксидазы в нейтрофилах по сравнению с контролем достоверно возрастала к 3-му часу, возвращалась к исходной к 6-му, затем постепенно снижалась ко 2-м суткам, вновь повышалась на 5-е сутки и восстанавливалась на 10-е. По сравнению с естественным течением воспаления была достоверно выше на 3-й час и 5-е сутки, имела тенденцию к превышению на 6-й час и 3-и сутки и была ниже на 2-е сутки, то есть в основном была больше, что свидетельствует о снижении дегрануляции, то есть функциональной активности нейтрофилов (рис. 5, а).

Активность кислой фосфатазы в нейтрофилах по сравнению с контролем несколько снижалась к 3-му часу, восстанавливалась к 6-му, повторно уменьшалась к 5-м суткам и возвращалась к исходной к 10-м. По срав-

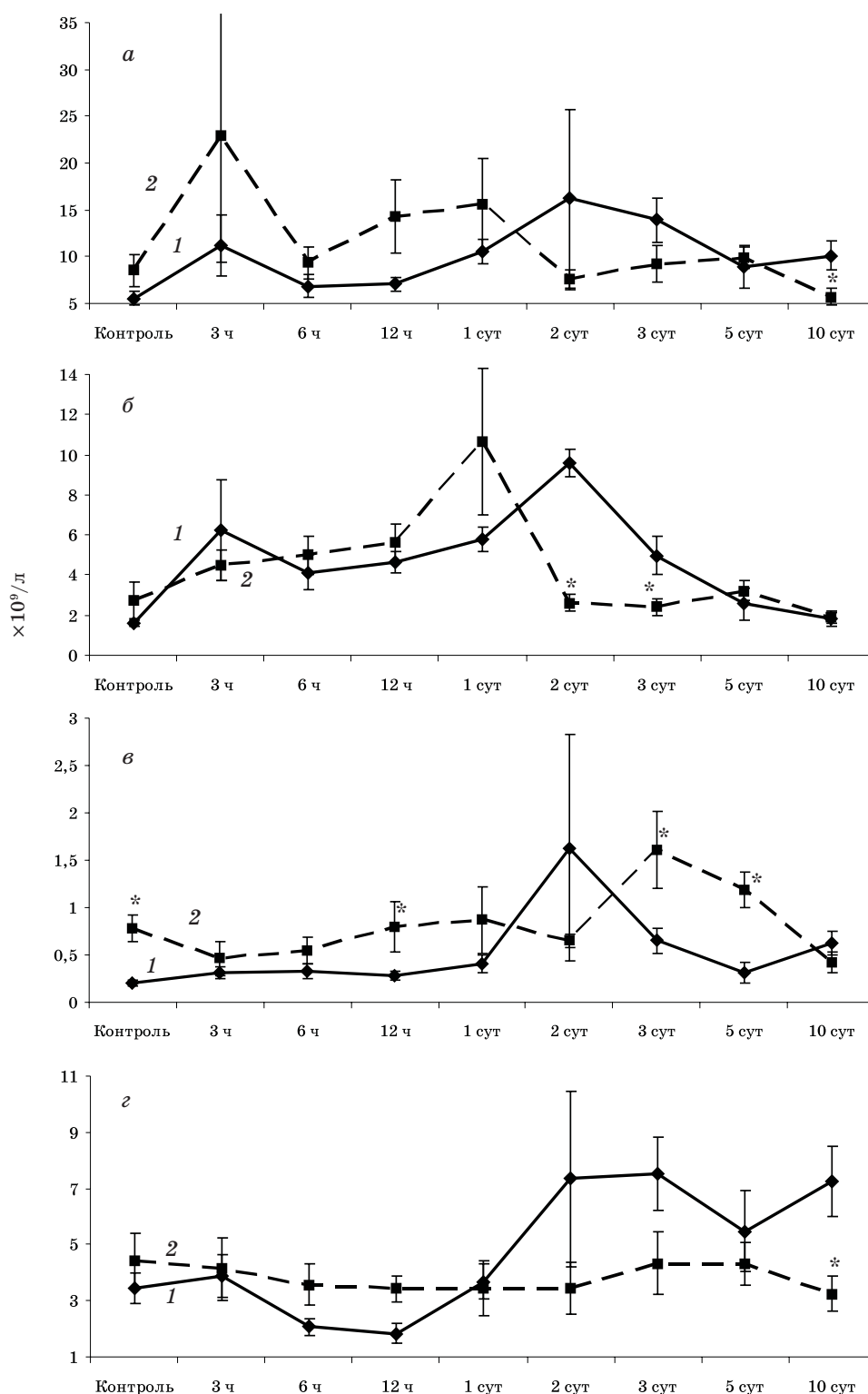


Рис. 4. Общее количество лейкоцитов (а) и содержание сегментоядерных нейтрофилов (б), моноцитов (в) и лимфоцитов (г) в периферической крови крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии воспаления (1) и на фоне действия ICI (2), \*  $p \leq 0,05$

нению с естественным течением воспаления была достоверно больше в контроле, на 6-й час и 10-е сутки, что также указывает на снижение дегрануляции нейтрофилов (рис. 5, б).

Активность  $\alpha$ -НАЭ в моноцитах по сравнению с контролем достоверно возрастала к 3-му часу, восстанавливалась ко 2-м суткам и вновь несколько повышалась к 10-м. По

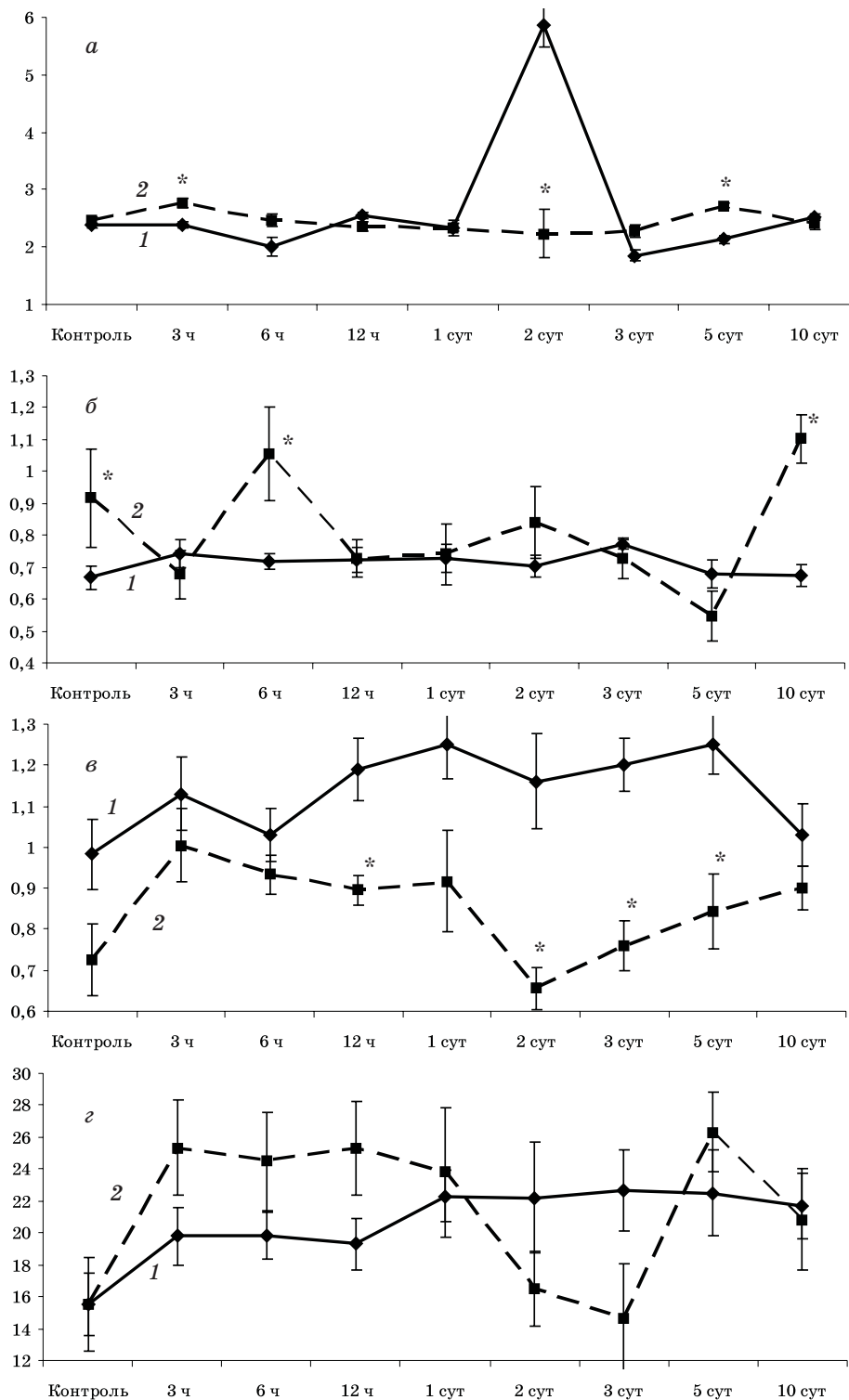


Рис. 5. Активность миелопероксидазы (а) и кислой фосфатазы (б) в нейтрофилах, α-НАЭ в моноцитах (в) и лимфоцитах (г) периферической крови крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии воспаления (1) и на фоне действия ICI (2), \* p<0,05

сравнению с естественным течением воспаления была ниже во все сроки исследования, достоверно – на 12-й час и со 2-х по 5-е сутки, что указывает на усиление дегрануля-

ции, то есть функциональной активности моноцитов (рис. 5, в).

Количество лимфоцитов, содержащих α-НАЭ, по сравнению с контролем увеличи-

лось с 3-го часа по 1-е сутки и повторно на 5-е сутки с тенденцией к восстановлению на 10-е. По сравнению с естественным течением воспаления имело тенденцию к превышению с 3-го часа по 1-е сутки и на 5-е сутки, к отставанию – на 2-е и 3-и сутки, то есть в основном было больше, что свидетельствует о снижении дегрануляции, то есть функциональной активности лимфоцитов (рис. 5, г).

Таким образом, при воспалении на фоне действия ICI происходит угнетение нейтрофильной и лимфоцитарной и усиление моноцитарной реакций в виде соответствующих изменений аккумуляции лейкоцитов в очаге и их дегрануляции, выхода из костного мозга в кровь, количества и функциональной активности лейкоцитов крови. Результаты свидетельствуют о том, что в естественных условиях воспаления опиоидные  $\sigma$ -рецепторы опосредуют обратные эффекты эндогенных опиоидов – усиление нейтрофильной и лимфоцитарной и угнетение моноцитарной реакций.

### Литература

1. Клименко Н.А., Литвиненко Е.Ю. Влияние налоксона на реакции системы крови при воспалении. Медицина сьогодні і завтра 2004; 4: 76–80.
2. Клименко Н.А., Литвиненко Е.Ю. Влияние даларгина на реакции системы крови при воспалении. Медицина сьогодні і завтра 2007; 2: 4–11.
3. Клименко Н.А., Литвиненко Е.Ю. Роль опиоидных k-рецепторов в реакциях системы крови при воспалении. Медицина сьогодні і завтра 2007; 4: 4–11.
4. Клименко Н.А., Литвиненко Е.Ю. Роль опиоидных  $\mu$ -рецепторов в реакциях системы крови при воспалении. Эксперим. і клін. медицина 2008; 3: 21–28.
5. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления. Бюл. эксперим. биол. і мед. 1993; 116, 9: 249–253.
6. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. Под ред. В.В. Меншикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
7. Schafer M., Carter L., Stein C. Intrleukin 1 $\beta$  and corticotropin-releasing factor inhibit pain by releasing opioids from immune cells in inflamed tissue. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994; 91: 4219–23.

### РОЛЬ ОPIOЇДНИХ $\sigma$ -РЕЦЕПТОРІВ В РЕАКЦІЯХ СИСТЕМИ КРОВІ ПРИ ЗАПАЛЕННІ

*М.О. Клименко, О.Ю. Литвиненко*

На моделі карагіненового гострого асептичного запалення у щурів з використанням селективного антагоніста опіоїдних  $\sigma$ -рецепторів ICI показано ефекти ендогенних опіоїдів: посилення моноцитарної і ослаблення нейтрофільної та лімфоцитарної реакцій вогнища, кісткового мозку і периферичної крові у вигляді відповідних змін аккумуляції лейкоцитів у вогнищі і їх дегрануляції, виходу із кісткового мозку в кров, кількості і функціональної активності лейкоцитів крові. В природних умовах запалення опіоїдні  $\sigma$ -рецептори опосередковують зворотні ефекти ендогенних опіоїдів – посилення нейтрофільної і лімфоцитарної і зниження моноцитарної реакцій.

**Ключові слова:** запалення, система крові, опіоїдні  $\sigma$ -рецептори.

### ROLE OF OPIOID $\sigma$ -RECEPTORS IN REACTIONS OF BLOOD SYSTEM AT INFLAMMATION

*N.A. Klimenko, Ye.Yu. Litvinenko*

On the model of carragenan-induced acute aseptic inflammation in rats with use of the selective antagonist of opioid  $\sigma$ -receptors ICI is shown of effects of the endogenous opioids – strengthening of monocytic reaction and weakening of neutrophilic and lymphocytic reactions of inflammatory focus, bone marrow and peripheral blood and weakening of lymphocytic reaction. In the natural course of inflammation opioid  $\sigma$ -receptors mediate the opposite phenomena – a decrease of monocytic reaction and an increase of neutrophilic and lymphocytic ones.

**Key words:** inflammation, blood system, opioid  $\sigma$ -receptors.

Поступила 07.07.08

## ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА АЛЬДЕГИДОВ В СЕРДЦЕ КРЫС

*Е.Р. Грабовецкая, В.В. Давыдов*

*ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков АМНУ», г. Харьков*

Изучена активность ферментов катаболизма эндогенных альдегидов в субклеточных фракциях миокарда крыс в процессе онтогенеза. Выявлено характерное распределение глутатионтрансферазной, альдегиддегидрогеназной и альдегидредуктазной активности в митохондриальной и постмитохондриальной фракции миокарда и установлены возрастные особенности их изменения. Характер возникающих сдвигов предопределяет высокую эффективность утилизации эндогенных альдегидов в сердце крыс в 24-месячном возрасте и ее ограничение в 1,5-месячном возрасте в цитозоле, а в 12-месячном – в митохондриях миокардиальных клеток.

**Ключевые слова:** онтогенез, митохондрии, цитозоль, глутатионтрансфераза, альдегиддегидрогеназа, альдегидредуктаза.

В процессе онтогенеза изменяется устойчивость сердца к стрессорным повреждениям, важную роль в формировании которых играет стимуляция свободнорадикального окисления в миокарде [1–6]. Рядом авторов установлено, что в процессе свободнорадикального окисления происходит образование широкого спектра карбонильных соединений, в том числе альдегидов, обладающих выраженным цитотоксическим и генотоксическим действием [7, 8]. Внутриклеточная утилизация эндогенных альдегидов происходит в ферментативных реакциях, которые катализируются альдегидредуктазами, альдегиддегидрогеназами и глутатионтрансферазами, и существенно влияет на чувствительность кардиомиоцитов к свободнорадикальному повреждению [9, 10]. Ввиду того, что названные ферменты участвуют в защите клеток от свободнорадикального повреждения, можно предположить существование взаимосвязи между устойчивостью сердца к стрессу и возрастным изменением эффективности их функционирования.

С целью расширения представлений о механизмах возрастного изменения устойчивости сердца к стрессу изучали активность ферментов катаболизма эндогенных альдегидов в субклеточных фракциях миокарда крыс в процессе онтогенеза.

**Материал и методы.** Работа выполнена на 48 крысах-самцах линии Вистар четырех возрастных групп: 1,5-месячных (раннего пубертатного периода); 2-месячных (позднего пубертатного периода); 12-месячных (половозрелых) и 24-месячных (старых), которых содержали на стандартном рационе питания вивария. Эвтаназию осуществляли путем декапитации под легким эфирным наркозом. Извлекали сердце и помещали в ох-

лажденный изотонический раствор хлористого натрия. Ткань сердечной мышцы измельчали ножницами и помещали в стеклянный гомогенизатор Поттера–Эльвегейма в соотношении 1:10 (масса/объем) с раствором, содержащим 0,25 М сахарозы и 0,01 М Трис (рН 7,4). Гомогенат фильтровали через 4 слоя марли и центрифугировали 10 мин при 1000 g. Супернатант повторно центрифугировали 20 мин при 10000 g. Полученную надосадочную жидкость использовали в качестве постмитохондриальной фракции, а осадок повторно промывали средой гомогенизации при том же режиме центрифугирования. Отмытый осадок суспензировали в среде гомогенизации и использовали в качестве грубой митохондриальной фракции. Все процедуры проводили при температуре 4–6 °С. В митохондриальной и постмитохондриальной фракциях сердечной мышцы определяли активность NAD(P)H-зависимой альдегидредуктазы (КФ 1.1.1.21) [11], NAD(P)<sup>+</sup>-зависимой альдегиддегидрогеназы (КФ 1.2.1.4) [12] и глутатион-S-трансферазы (КФ 2.5.1.18) [13]. Концентрацию белка в пробах определяли по методу Лоури.

Результаты исследований подвергали статистической обработке с использованием непараметрического метода Вилкоксона–Манна–Уитни.

**Результаты.** В постмитохондриальной фракции миокарда у крыс всех возрастных групп из всех исследованных ферментов метаболизма альдегидов наибольшую активность проявляет глутатионтрансфераза. В процессе онтогенеза начиная с 1,5-месячного возраста глутатионтрансферазная ГТ-активность постепенно повышается и достигает максимального значения при старении (табл. 1).

Таблица 1. Активность ферментов утилизации альдегидов в постмитохондриальной фракции миокарда крыс разного возраста, ( $M \pm t$ ) нмоль/мг белка мин

Альдегид	Крысы (n=5-6) в возрасте, мес			
	1,5	2	12	24
Альдегиддегидрогеназа				
NAD <sup>+</sup> -зависимая	1,19±0,07	0,97±0,07	1,17±0,11	1,21±0,15
NADP <sup>+</sup> -зависимая	0,21±0,02	0,38±0,04*	1,30±0,24*	0,77±0,06*
Альдегидредуктаза				
NADH-зависимая	0,28±0,04	0,30±0,05	0,82±0,22*	0,80±0,17*
NADPH-зависимая	0,95±0,07	0,09±0,02*	0,27±0,06*	0,41±0,08*
Глутатионтрансфераза	1,80±0,10	2,00±0,10	2,40±0,20*	5,20±0,40*

Примечание. \*  $p < 0,05$ , по отношению к 1,5-месячным. Здесь и в табл. 2.

Сходная динамика активности характерна и для NADH-зависимой альдегидредуктазы постмитохондриальной фракции миокарда. Активность этого фермента оказывается минимальной в пубертатном возрасте. У 12-месячных животных она становится в 2,7 раза выше, чем у 2-месячных, к 24-месячному возрасту сохраняется на этом же уровне. В отличие от NADH-зависимого фермента активность NADPH-зависимой альдегидредуктазы оказывается максимальной у животных в раннем пубертатном возрасте. В 2-месячном возрасте она резко понижается, затем постепенно повышается вплоть до 24-месячного возраста, однако при этом остается вдвое меньшей, чем у 1,5-месячных животных.

Активность NAD<sup>+</sup>-зависимой альдегиддегидрогеназы в постмитохондриальной фракции миокарда в процессе онтогенеза не изменяется. В то же время активность NADP<sup>+</sup>-зависимой альдегиддегидрогеназы оказывается минимальной у 1,5-месячных крыс, с увеличением возраста она постепенно повышается, достигая максимального значения у взрослых животных, в дальнейшем, к 24-месячному возрасту, понижается и становится на 41 % ниже, чем у 12-месячных крыс.

В митохондриальной фракции миокарда у животных всех исследованных возрастных групп ГТ-активность более низкая, чем активность ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные превращения

альдегидов (табл. 2). При этом у крыс 1,5-, 12- и 24-месячного возраста активность NADH-зависимой альдегидредуктазы значительно превышает активность NAD<sup>+</sup>-зависимой альдегиддегидрогеназы. Активность NADH-зависимой альдегидредуктазы максимальная в митохондриях миокарда у 1,5-месячных крыс. У 2-месячных животных она становится в 4,2 раза ниже, чем у 1,5-месячных. Активность NADH-зависимой альдегидредуктазы в митохондриях взрослых животных соответствует таковой 2-месячных крыс, однако к 24-месячному возрасту повышается и приближается к таковой у 1,5-месячных животных.

**Обсуждение.** Результаты проведенных исследований указывают на неодинаковую роль глутатионтрансферазы, альдегиддегидрогеназы и альдегидредуктазы в утилизации эндогенных альдегидов в цитозоле и митохондриях миокардиальных клеток. Судя по суммарной величине ГТ-активности в постмитохондриальной фракции, в цитозоле кардиомиоцитов формируются условия для преимущественного вовлечения альдегидов в реакцию конъюгации с глутатионом. Это укладывается в рамки существующих представлений о ведущей роли данного метаболического пути в утилизации эндогенных альдегидов в клетках [10, 14, 15]. В процессе онтогенеза значение этого пути повышается и достигает максимального уровня при старении.

Таблица 2. Активность ферментов утилизации альдегидов в митохондриальной фракции миокарда крыс разного возраста, ( $M \pm t$ ) нмоль/мг белка мин

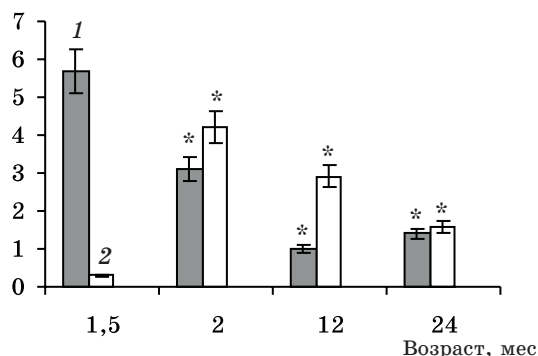
Альдегид	Крысы (n=5-6) в возрасте, мес			
	1,5	2	12	24
NADH-зависимая альдегидредуктаза	7,20±0,50	1,70±0,50*	1,70±0,10*	5,60±1,10
NAD <sup>+</sup> -зависимая альдегиддегидрогеназа	1,50±0,14	2,55±0,11*	0,42±0,08*	1,57±0,32
Глутатионтрансфераза	1,30±0,20	1,20±0,10	0,47±0,05*	0,30±0,10*

В митохондриях миокардиальных клеток глутатионтрансферазная реакция не играет той ведущей роли в катаболизме альдегидов, которая характерна для нее в цитозоле. В процессе онтогенеза значение этого пути постепенно уменьшается и становится минимальным при старении, когда ГТ-активность митохондриальной фракции миокарда достигает минимального уровня. Оценивая причины неодинакового вклада глутатионтрансферазного пути в утилизацию эндогенных альдегидов в цитозоле и митохондриях кардиомиоцитов, можно предположить его взаимосвязь с особенностями внутриклеточного распределения изоферментов глутатионтрансферазы, а также восстановленного глутатиона и ферментов глутатионредуктазной системы [16, 17].

Основной вклад в утилизацию эндогенных альдегидов в митохондриях вносят альдегидредуктаза и альдегиддегидрогеназа как энзимы, катализирующие их окислительно-восстановительные превращения. При этом, судя по активности данных ферментов, особое значение приобретают альдегидредуктазы, катализирующие восстановление альдегидов в спирты.

В процессе онтогенеза происходит изменение активности альдегиддегидрогеназы и альдегидредуктазы в митохондриях миокарда. Так, в 12-месячном возрасте возникает их частичное ингибирование. Однако и в этом случае активность альдегидредуктазы оказывается выше, чем последних. В раннем пубертатном возрасте и при старении активность альдегиддегидрогеназы и альдегидредуктазы в митохондриях оказывается максимальной. В постмитохондриальной фракции миокарда крыс разного возраста возникают разнонаправленные сдвиги со стороны активности альдегиддегидрогеназы и альдегидредуктазы. Однако при этом в процессе онтогенеза происходит постепенное повышение вклада NADP-зависимого фермента в альдегиддегидрогеназную активность и, наоборот, NADH-зависимого энзима в альдегидредуктазную активность постмитохондриальной фракции сердца (рисунок).

Возрастная модуляция активности глутатионтрансферазы, альдегидредуктазы и альдегиддегидрогеназы предполагает изменение скорости катаболизма эндогенных альдегидов в цитозоле и митохондриях миокардиальных клеток. В позднем онтогенезе, для которого характерна высокая концентрация альдегидов, формируются предпосылки для их эффективной утилизации в кардиомиоцитах. В то же время в раннем пубертатном возрасте возникают условия для ограничения скорости превращения эндоген-



Активность NAD- и NADP-зависимых альдегиддегидрогеназ (1), NADH- и NADPH-зависимых альдегидредуктаз (2) в постмитохондриальной фракции миокарда крыс разного возраста. \*  $p < 0,05$

ных альдегидов в цитозоле, в 12-месячном – в митохондриях миокардиальных клеток. При состояниях, сопровождающихся стимуляцией процессов свободнорадикального окисления (стресс, ишемия), это будет способствовать торможению метаболизма карбонильных продуктов обмена в миокардиальных клетках, следствием чего может быть усиление проявления их цитотоксического действия, а значит и увеличение чувствительности сердца к оксидативному стрессу. Выяснению роли возрастных сдвигов со стороны активности исследованных энзимов в изменении скорости утилизации эндогенных альдегидов в миокарде будут посвящены наши дальнейшие исследования.

#### Выводы

1. Глутатионтрансфераза – наиболее активный фермент утилизации карбонильных продуктов метаболизма цитозоля, который обеспечивает основной путь утилизации альдегидов в кардиомиоцитах. В митохондриях активность глутатионтрансферазы ниже активности ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные превращения альдегидов. Большая активность в митохондриях характерна для альдегидредуктазы. Ее значение в катаболизме альдегидов понижается только в 2-месячном возрасте.

2. Активность большинства ферментов, катализирующих превращения эндогенных альдегидов, в постмитохондриальной фракции миокарда повышается в процессе онтогенеза, становясь максимальной при старении. При этом возрастает доля NADP-зависимого энзима в альдегиддегидрогеназной и NADH-зависимого энзима в альдегидредуктазной активности постмитохондриальной фракции сердца.

3. Активность ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные превращения альдегидов в митохондриальной фракции миокарда, понижается в 12-месячном возрасте и возрастает при старении.

**Литература**

1. Фролькис В.В., Безруков В.В., Кульчицкий О.К. Старение и экспериментальная возрастная патология сердечно-сосудистой системы. К.: Наук. думка, 1994. 320 с.
2. Lakatta E.G. Heart aging: a fly in the ointment. *Circ. Res.* 2001; 88: 984–986.
3. Sahin E., Gumuslu S. Immobilization stress in rat tissues: alteration of protein oxidation, lipid peroxidation and antioxidant defense system. *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.* 2007; 144, 4: 324–342.
4. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984. 270 с.
5. Sahin E., Gumuslu S. Stress-dependent induction of protein oxidation, lipid peroxidation and antioxidants in peripheral tissues of rats: comparison of three stress models. *Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007; 34, 5–6: 425–431.
6. Davydov V.V., Shvets V.N. Age-dependent differences in the stimulation of lipid peroxidation in the heart of rats during immobilization stress. *Exp. Gerontol.* 2003; 38, 6: 693–698.
7. Uchida K. Role of reactive aldehyde in cardiovascular disease. *Free Radical. Biol. Med.* 2000; 28, 12: 1685–96.
8. Spiteller G. Lipid peroxidation in aging and age-dependent diseases. *Experim. Gerontol.* 2001; 36, 9: 1425–57.
9. Davydov V.V., Dobaeva N.M., Bozhkov A.N. Possible role of alteration of aldehyde's scavenger enzymes during aging. *Exp. Gerontol.* 2004; 39, 1: 11–16.
10. Esterbauer H., Schaur R.J., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol. Med.* 1991; 1, 1: 81–128.
11. Srivastava S., Liu S.Q., Conklin D.J. et al. Involvement of aldose reductase in the metabolism of atherogenic aldehydes. *Chem. Biol. Interact.* 2001; 130–132, 1–3: 563–571.
12. Пирожков С.В., Панченко Л.Ф. Роль альдегиддегидрогеназ в метаболизме малонового диальдегида в печени крыс. *Биохимия* 1988; 53, 9: 1443–48.
13. Mannervik B., Guthenberg C. Glutathione transferase. *Methods Enzymology* 1981; 77: 231–235.
14. Srivastava S., Chandra A., Wang L. et al. Metabolism of the Lipid Peroxidation Product, 4-Hydroxy-trans-2-nonenal, in Isolated Perfused Rat Heart. *J. Biol. Chem.* 1998; 273, 18: 10893–900.
15. Volkel W., Alvarez-Sanchez R., Weick I. et al. Glutathione conjugates of 4-Hydroxy-2(E)-nonenal as markers of hepatic oxidative stress-induced lipid peroxidation in rats. *Free Radic. Biol. Med.* 2005; 38, 11: 1526–36.
16. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases. *Ann. Rev. Toxicol.* 2005; 45: 51–88.
17. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И. Глутатионтрансферазы. *Успехи соврем. биологии* 1989; 107, 2: 179–184.

**ВІКОВА ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ МЕТАБОЛІЗМУ АЛЬДЕГІДІВ У СЕРЦІ ЩУРІВ****Є.Р. Грабовецька, В.В. Давидов**

Вивчено активність ферментів катаболізму ендогенних альдегідів у субклітинних фракціях міокарда щурів у процесі онтогенезу. Виявлено характерний розподіл глутатионтрансферазної, альдегіддегідрогеназної та альдегідредуктазної активності в мітохондріальній і постмітохондріальній фракції міокарда та встановлено вікові особливості їх зміни. Характер змін, що виникли, визначає високу ефективність утилізації ендогенних альдегідів у серці в 24-місячному віці та її обмеження в 1,5-місячному віці в цитозолі, а в 12-місячному – в мітохондріях міокардіальних клітин.

**Ключові слова:** онтогенез, мітохондрії, цитозоль, глутатионтрансфераза, альдегіддегідрогеназа, альдегідредуктаза.

**AGE-RELATED DYNAMIC ACTIVITY OF ALDEHYDE'S SCAVENGER ENZYMES IN THE RAT'S HEART****E.R. Grabovetskaya, V.V. Davydov**

This study was designed to estimate the activity of aldehyde's scavenger enzymes in subcellular fraction of the rat's heart in the process of ontogenesis. Our studies have shown peculiarities of subcellular distribution activity of glutathione transferase, aldehyde dehydrogenase and aldehyde reductase in myocardial cells as well as age-related changes. Such changes in enzyme activity promote high effective utilization of endogenous aldehyde in the myocardium of old rats and its decrease in cytosole of 1,5-months age rats and in mitochondria of 12-months age animals.

**Key words:** ontogenesis, mitochondria, cytosole, glutathione transferase, aldehyde dehydrogenase, aldehyde reductase.

Поступила 28.10.08

## МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ДЕЙСТВИЮ НИТРОБЕНЗОЛА В УСЛОВИЯХ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА

*И.В. Завгородний, Р.О. Бачинский,  
Я.А. Бачинская\*, Н.И. Завгородняя*

*Харьковский национальный медицинский университет  
\*Харьковский торгово-экономический институт КНТЭУ*

Приведены результаты сравнительных морфологических и гистохимических исследований внутренних органов экспериментальных животных, подвергавшихся действию нитробензола в условиях как холодового стресса, так и температурного комфорта. Показаны более глубокие изменения со стороны структуры ряда важнейших внутренних органов животных, подвергавшихся воздействию нитробензола в условиях холодового стресса. Это указывает на возможность использования морфологических критериев в качестве маркеров потенцирующего действия холодового стресса на токсичность нитробензола.

**Ключевые слова:** *холодовой стресс, воздействие нитробензола и низких температур, потенцирующее действие.*

Нитробензол широко используется в различных отраслях промышленности для синтеза красителей, лекарственных препаратов и других соединений [1]. Известно, что данное соединение относится к сильнодействующим ядовитым веществам [2], а потому может стать причиной возникновения тяжелых острых и хронических отравлений при производственном контакте с ним, в том числе в холодное время года (то есть в условиях холодового стресса).

Высокая токсичность и широкое применение нитробензола обуславливают интерес к нему как к потенциальному объекту токсиколого-гигиенических исследований. Весьма важным для оценки потенциальной токсичности нитробензола в условиях холодового стресса является выявление патоморфологических изменений, возникающих в организме, что позволит расширить представление о морфологическом и биохимическом субстрате интоксикации нитробензола и выявить глубинные механизмы сочетанного действия его и низких температур на организм.

Целью настоящей работы явилось морфологическое и гистохимическое исследование внутренних органов (печени, почек, надпочечников, селезенки, семенников, щитовидной железы) экспериментальных животных, подвергавшихся воздействию нитробензола в условиях температурного комфорта и холодового стресса. Морфологические

исследования проводились на кафедре патологической анатомии ХНМУ\*.

**Материал и методы.** На 24 беспородных половозрелых белых крысах-самцах был проведен подострый токсикологический эксперимент с 30-кратным введением нитробензола в желудок в дозе  $1/10$  ЛД<sub>50</sub> и экспозицией животных в двух различных термических режимах по 4 часа в день, 5 раз в неделю. Нитробензол вводили в желудок специальным зондом в виде 1%-ного раствора на подсолнечном масле, а животным контрольных групп – соответственно подсолнечное масло в таких же количествах. Холодовой стресс моделировали в условиях затравочной камеры общего назначения [3], дополнительно оборудованной ячейками для изолированного свободного размещения животных, а также термоэлектрическим охлаждающим устройством типа воздух-воздух (модель 180-24-АА) инженерно-производственной фирмы «Криотерм» (г. Санкт-Петербург), обеспечивающим охлаждение воздушной среды в диапазоне температур  $(4 \pm 2)^\circ\text{C}$ .

Животные были разбиты на 4 группы по 6 особей в каждой. Животные 1-й группы подвергались воздействию нитробензола при температуре воздуха  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  (нормальная температура окружающей среды), животные 2-й – изолированному воздействию только температуры  $-(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ , то есть являлись контролем по отношению к животным 1-й группы. Животные 3-й группы подвергались

\* Консультант – Н.И. Горголь.

сочетанному воздействию нитробензола и низкой температуры воздуха –  $(4 \pm 2)^\circ\text{C}$ ; животные 4-й группы – изолированному воздействию только низкой температуры –  $(4 \pm 2)^\circ\text{C}$ , то есть служили контролем для 3-й группы.

Животных выводили из эксперимента на 30-е сутки декапитацией с предварительным введением в эфирный наркоз, после чего забирали образцы тканей печени, селезенки, почек, надпочечников, семенников, щитовидной железы. Полученный материал фиксировали в 10%-ном водном растворе нейтрального формалина. По окончании спиртовой 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 фукселеном на эластические волокна по Вейгерту с докрасиванием пикрофусином по методу ван Гизон использовали для выявления и дифференцировки соединительнотканых структур. Для суждения о функциональной активности структурных компонентов органов применяли комплекс гистохимических методик. ДНК выявляли реакцией по Фельгену–Россенбеку (контроль – гидролиз с HCl). РНК выявляли окраской по методу Браше (контроль с кристаллической рибонуклеазой). С помощью PAS-реакции по Мак-Манусу–Хочкису (контроль с амилазой) выявляли нейтральные мукополисахариды (НМПС). Гистологические методики выполняли по прописям, изложенным в руководствах по гистологической технике и гистохимии [4–7]. Изучение микропрепаратов проводили на микроскопе Olympus BX-41 (Япония) с последующим микроскопическим фотографированием.

**Результаты и их обсуждение.** При морфологическом исследовании внутренних органов животных 1-й группы, которые подвергались воздействию нитробензола в условиях температурного комфорта, в печени дольки четко выражены, имеют балочное строение, лишь в одном наблюдении имеет место дисконфлексация гепатоцитов. Отмечается уменьшение количества купферовых клеток, некоторые из них имеют пикнотичные ядра. Выявленные некробиотические изменения в купферовых клетках ведут к снижению их фагоцитарной активности и торможению клиринговой функции данных клеточных элементов. Цитоплазма гепатоцитов – с явлениями гидропической дистрофии, местами значительно вакуолизована. Также встречаются гепатоциты с призна-

ками жировой дистрофии. В некоторых случаях дистрофические изменения сочетаются с очаговым цитолизом гепатоцитов (рис. 1).

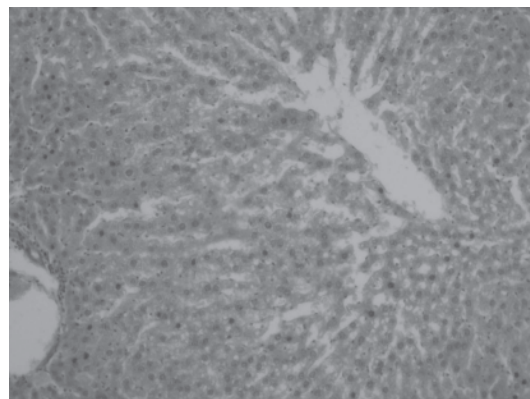


Рис. 1. Воздействие нитробензола в условиях температурного комфорта. Цитоплазма гепатоцитов с явлениями гидропической и жировой дистрофии, местами значительно вакуолизована. Дистрофические изменения сочетаются с очаговым цитолизом гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

Полиплоидные гепатоциты встречаются редко, что свидетельствует о снижении регенераторной активности в органе [8]. В отдельных случаях отмечают признаки интенсификации процессов массовой гибели гепатоцитов путем апоптоза. В части гепатоцитов появляются признаки истощения функций в виде так называемого феномена маргинации хроматина, который рассматривают как морфологический эквивалент одной из стадий апоптоза [9–12].

В почках животных 1-й группы в условиях токсического действия нитробензола отмечается мезангиопролиферативный гломерулонефрит токсического генеза в сочетании с интерстициальным нефритом. Очагово определяются некробиотические и некротические изменения эпителия почечных канальцев без признаков тубулорексиса, что предполагает возможность регенерации эпителия канальцев при условии обратимости изменений от действия повреждающего фактора (рис. 2).

При морфологическом изучении надпочечников животных 1-й группы клубочковая зона прерывистая, узкая, в ней преобладают малообъемные клетки с эозинофильной цитоплазмой и темными гиперхромными ядрами, что свидетельствует о подавленной активности клеток (рис. 3). В небольшом количестве встречаются клетки со слабо вакуолизированной цитоплазмой. Такие морфологические изменения могут свидетельствовать о снижении функциональной активности клубочковой зоны, в частности о снижении

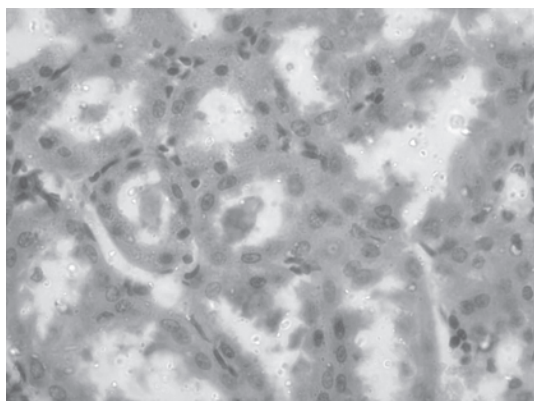


Рис. 2. Воздействие нитробензола в условиях температурного комфорта. Цитоплазма эпителия канальцев с признаками гиалиново-капельной дистрофии. Очагово определяются некротические изменения эпителия без признаков тубулорексиса. В просветах канальцев – белковые массы. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

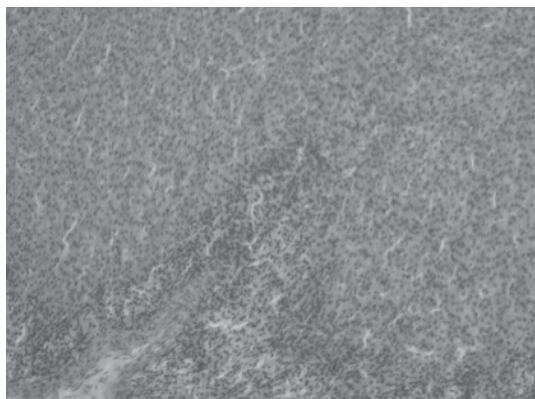


Рис. 3. Воздействие нитробензола в условиях температурного комфорта. В надпочечнике преобладают группы неактивных малообъемных клеток с темными гиперхромными ядрами и эозинофильной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

синтеза минералокортикоидов. Пучковая зона более широкая, ее клетки малообъемные, с темным ядром. Цитоплазма небольшой части клеток вакуолизирована. Эти изменения могут свидетельствовать о снижении адаптационных резервов пучковой зоны, о невозможности формирования адекватной стресс-реакции и трудностях восстановления гомеостаза. В связи с универсальной адаптогенной ролью гормонов коры надпочечников при гигиенической оценке действия химических факторов окружающей среды представляется чрезвычайно важным определение морфофункционального состояния клеток коркового вещества этой железы [13]. Мозговой слой представлен крупными клетками овальной формы, с эозинофиль-

ной цитоплазмой и крупным светлым ядром. Клетки группируются вокруг многочисленных полнокровных капилляров.

В селезенке животных, подвергавшихся воздействию нитробензолом при нормальной температуре окружающей среды (1-я группа), отмечается гиперплазия белой пульпы и усиленная макрофагальная и плазмоцитарная реакция в ответ на антигенное воздействие (рис. 4).

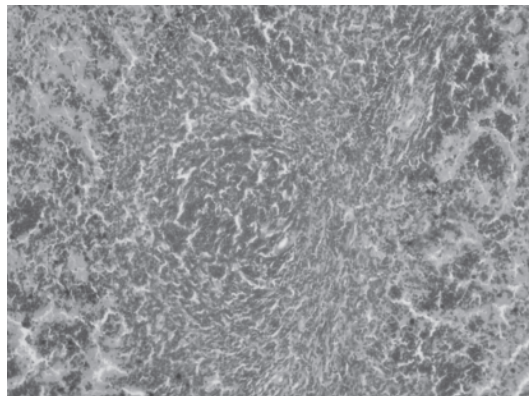


Рис. 4. Воздействие нитробензола в условиях температурного комфорта. Белая пульпа селезенки формирует лимфатические фолликулы. Преобладают крупные и средние лимфоидные фолликулы с широкими В-зонами. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

Морфологическое исследование семенников показало, что у животных этой группы слой сперматогенного эпителия истончен, сперматогенные клетки и клетки Сертоли немногочисленны. В аблюминальной зоне обнаруживаются делящиеся клетки (сперматоциты, сперматиды, а также сперматозоиды), рис. 5. В межканальцевой зоне выявляются признаки отека и полнокровие сосудов, интерстициальные клетки немногочисленные.

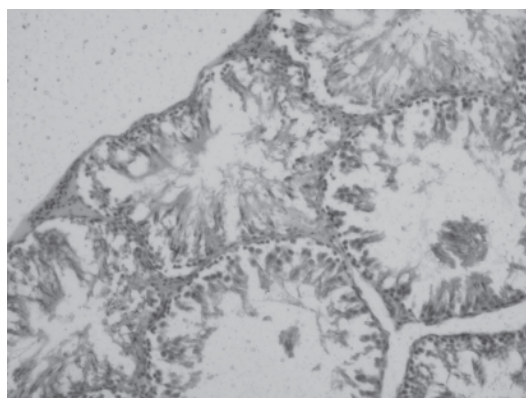


Рис. 5. Воздействие нитробензола в условиях температурного комфорта. Слой сперматогенного эпителия истончен, в аблюминальной зоне находятся единичные делящиеся сперматоциты. Окраска по ван Гизон,  $\times 100$

Паренхима щитовидной железы животных, подвергавшихся воздействию нитробензола в условиях температурного комфорта, представлена тесно прилежащими друг к другу фолликулами, разделенными небольшим количеством соединительной ткани. Фолликулы в основном средних размеров, с неравномерно распределенным коллоидом. Стенки фолликулов образованы уплотненным фолликулярным эпителием. Очагово в фолликулярном эпителии отмечается вакуолизация цитоплазмы. В щитовидной железе усиливается пролиферация экстрафолликулярного эпителия – В- и С-клеток, а также отмечаются признаки очагового аутоиммунного тиреоидита. Такие морфологические изменения сопровождаются усилением продукции серотонина и кальцитонина. Как известно, серотонин участвует в повышении сосудистой проницаемости и разворачивании воспалительной реакции. Кальцитонин регулирует содержание кальция в крови и костях: вызывает снижение содержания кальция в крови, тормозит или блокирует резорбтивные процессы в костях [14]. Гистохимические реакции на РНК и ДНК характеризуются умеренной интенсивностью.

Особый интерес представляли результаты морфологических и гистохимических исследований внутренних органов животных 3-й группы, подвергавшихся воздействию нитробензола в условиях температуры воздуха  $(4 \pm 2)^\circ\text{C}$ , то есть находившихся в условиях холодового стресса.

Сочетанное воздействие нитробензола и низкой температуры воздуха –  $(4 \pm 2)^\circ\text{C}$ , приводило к более выраженным дистрофическим и некротическим изменениям в печени в сочетании с усилением апоптоза и ослаблением регенераторного потенциала органа. Дольки печени сохраняют балочное строение лишь в 1/3 наблюдений, в остальных случаях имеет место дисконфлексация гепатоцитов. Отмечается еще более заметное уменьшение количества купферовых клеток, в большей части которых ядра пикнотичные. В 2/3 наблюдений дистрофические изменения сочетаются с очаговым цитолизом гепатоцитов (рис. 6). Полиплоидные гепатоциты единичные. В большей части наблюдений отмечаются признаки интенсификации процессов массовой гибели гепатоцитов путем апоптоза. Воспалительные изменения в печени можно расценивать как проявления активного гепатита.

Дистрофические и некротические изменения в почках у этих животных также более выражены. Так, отмечается мезангиопролиферативный гломерулонефрит с тубулоинтерстициальным компонентом, однако в части

канальцев определяются участки нефронекроза с очагами тубулолексиса, что свидетельствует о глубоких и необратимых деструктивных процессах в канальцах (рис. 7 и 8).

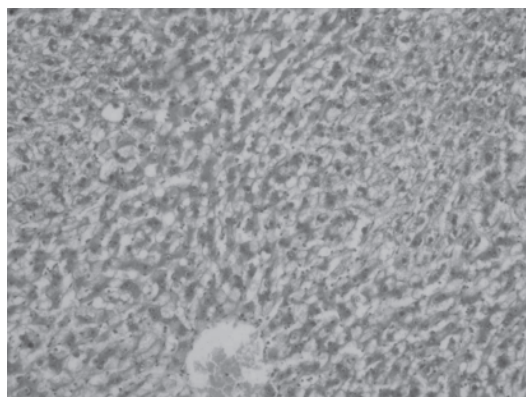


Рис. 6. Сочетанное воздействие нитробензола и низкой температуры. Дистрофические изменения гепатоцитов сочетаются с очаговым цитолизом. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

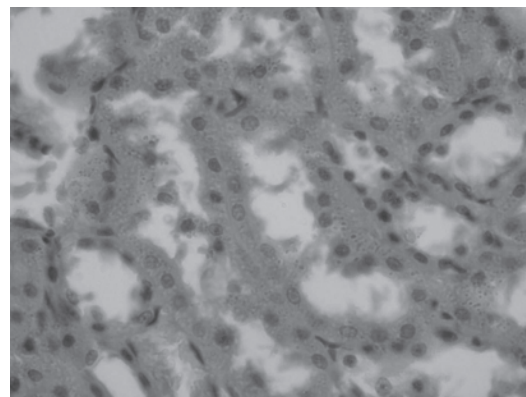


Рис. 7. Сочетанное воздействие нитробензола и низкой температуры. Цитоплазма эпителия канальцев интенсивно эозинофильная, набухшая, в ней определяется гиалиново-капельная дистрофия. В части канальцев определяются участки нефронекроза. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

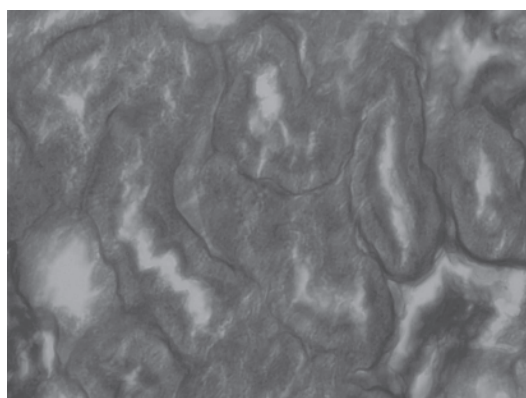


Рис. 8. Сочетанное воздействие нитробензола и низкой температуры. Очаговый тубулолексис почечных канальцев. PAS-реакция,  $\times 400$

Во всех слоях надпочечника встречаются многочисленные клетки в состоянии дистрофии, чего не обнаруживалось при изолированном воздействии нитробензола.

Реакция селезенки животных этой группы характеризовалась усилением гиперпластических процессов, макрофагальной и плазмоцитарной реакций, что свидетельствует об активации иммунных реакций на различные антигены, в том числе и на продукты распада гепатоцитов и эпителия почечных канальцев. В ряде наблюдений антигенная нагрузка ведет к истощению лимфоидного компонента селезенки (преобладание мелких фолликулов, истощение В-компонента; в фолликулах на месте В-зон имеет место разрастание молодой соединительной ткани), чего не наблюдается у животных 1-й группы (воздействие нитробензола в условиях температурного комфорта), рис. 9.

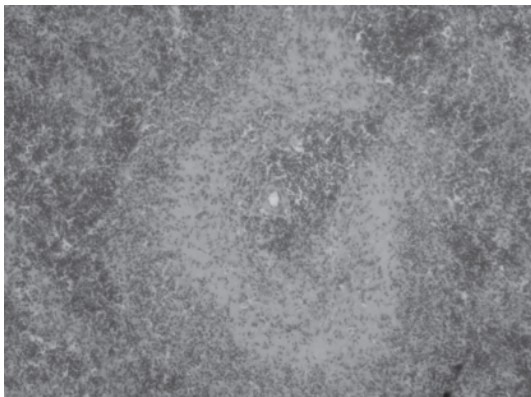


Рис. 9. Сочетанное воздействие нитробензола и низкой температуры. Истощение В-компонента и разрастание молодой соединительной ткани в селезенке; красная пульпа густоклеточная, определяются многочисленные скопления Т-лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

При морфологическом исследовании семенников у животных 3-й группы сперматогенные клетки и клетки Сертоли представлены одним, реже двумя слоями клеток, встречаются каналцы с тотальным опустошением и обнаженной PAS-позитивной базальной мембраной (рис. 10). В условиях холодового стресса интоксикация нитробензола приводит к тому, что сперматоциты находятся в состоянии тяжелой дистрофии, сперматозоиды нередко лишены жгутиков, имеют гиперхромные пикнотичные и деформированные ядра. В строме выявляются признаки отека и полнокровия сосудов, интерстициальные клетки немногочисленные, дистрофически изменены. Гистохимические реакции на РНК и ДНК заметно снижены.

Паренхима щитовидной железы представлена тесно прилежащими друг к другу

фолликулами, разделенными небольшим количеством соединительной ткани. Фолликулы в основном средних размеров, с неравномерно распределенным коллоидом. Стенки фолликулов образованы уплотненным фолликулярным эпителием. Отмечается пролиферация экстрафолликулярного эпителия и очаговая лимфоплазмоцитарная инфильтрация стромы органа. Гистохимические реакции на РНК и ДНК заметно снижаются.

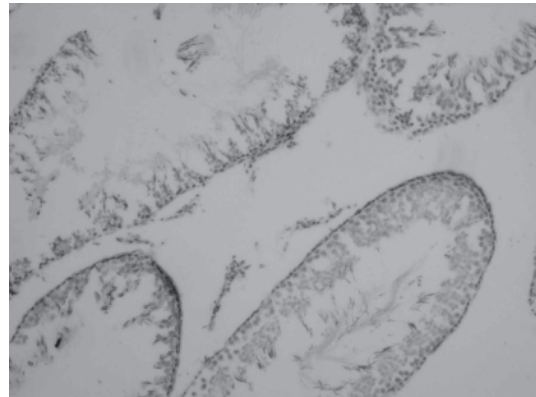


Рис. 10. Сочетанное воздействие нитробензола и низкой температуры. В семенниках слой сперматогенного эпителия истончен, сперматогенные клетки и клетки Сертоли немногочисленны. Встречаются каналцы с тотальным опустошением и обнажением PAS-позитивной базальной мембраны. PAS-реакция,  $\times 400$

При исследовании внутренних органов животных контрольной группы (условия температурного комфорта – 2-я группа) в них обнаружено неравномерное полнокровие сосудов, высокая активность всех функциональных компонентов, достаточный уровень обменно-синтетических и репаративных процессов, что подтверждено как морфологическими, так и гистохимическими методами.

При морфологическом исследовании внутренних органов животных 4-й группы, которые подвергались воздействию только низкой температуры –  $(4 \pm 2)^\circ\text{C}$ , характерны умеренно выраженные дисциркуляторные расстройства в виде неравномерного кровенаполнения и стазов, изменения в паренхиматозных элементах печени в виде истощения «гликогенного депо» печени, зернистости цитоплазмы гепатоцитов. Наличие полиплоидных клеток в печени подтверждает сохраненный регенераторный потенциал в органе. Цитоплазма эпителия почечных канальцев набухшая, интенсивно эозинофильная, с выраженной зернистостью. Наличие небольшого количества вакуолей в цитоплазме клеток пучкового и сетчатого слоев надпочечников свидетельствует о частичной исчерпанности исходных продуктов для син-

теза кортикостероидов – стресс-реализующих гормонов. Следует думать, что холодовой фактор, являясь стрессором, приводит к истощению запасов липидов в коре надпочечников, а также «энергетических запасов» в печени. Описанные изменения в органах отражают состояние функционального напряжения, которое является ответом организма на холодное воздействие, и носят обратимый характер.

Таким образом, проведенные сравнительные морфологические исследования экспериментальных животных 1-й и 3-й групп позволили выявить во внутренних органах сходные по характеру, но различные по степени выраженности патологические изменения.

Так, у животных, подвергавшихся сочетанному воздействию нитробензола и низкой температуры воздуха, обнаружены более выраженные дистрофические и некротические изменения в печени и почках; усиленные гиперпластические процессы в селезенке отражают активацию иммунных реакций в ответ на действие антигенов, в том числе и на продукты распада гепатоцитов и эпителия почечных канальцев, и, в большей части наблюдений, завершаются истощением лимфоидного компонента селезенки. Морфофунк-

циональные изменения в надпочечниках свидетельствуют о снижении продукции гормонов коркового вещества желез. В семенниках резкое истончение сперматогенного эпителия и дегенеративные изменения делящихся клеток сочетаются с полным опустошением семенных канальцев.

#### Выводы

Данные морфологических исследований полностью согласуются с представленными нами ранее результатами экспериментального изучения особенностей токсикодинамики нитробензола в условиях холодного стресса с оценкой комплекса гематологических и интегральных показателей, которые свидетельствуют о потенцирующем действии холодного стресса на токсичность нитробензола [15].

Анализ полученных результатов, свидетельствующих о более глубоких изменениях в структуре ряда важнейших внутренних органов у животных, которые подвергались интоксикации нитробензолом в условиях холодного стресса, с нашей точки зрения, указывает на возможность использования морфологических критериев в качестве маркеров потенцирующего действия холодного стресса на токсичность нитробензола.

#### Литература

1. *Василенко Н.М.* Токсикология ароматических аминов и нитросоединений бензольного ряда продуктов анилиноокрасочной промышленности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1980. 45 с.
2. *Курляндский Б.А., Сидоров К.К.* Сильнодействующие ядовитые вещества (СДЯВ): понятия, смысл, целесообразность. Токсикол. вестник 1996; 4: 2–4.
3. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. Под ред. И.В. Санюцкого. АМН СССР. М.: Медицина, 1970: 70–73.
4. *Лили Р.* Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М.: Мир, 1960. 648 с.
5. *Меркулов Г.А.* Курс патолого-гистологической техники. М.: Медицина, 1961. 339 с.
6. Микроскопическая техника: Руководство. Под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. М.: Медицина, 1996. 544 с.
7. *Пирс Э.* Гистохимия (теоретическая и прикладная). М.: Иностран. лит-ра, 1962. 962 с.
8. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство. Под ред. Д.С. Саркисова. АМН СССР. М.: Медицина, 1987. 448 с.
9. *Белушкина Н.Н., Северин С.Е.* Молекулярные основы патологии апоптоза. Архив патол. 2001; 1: 51–60.
10. *Бойчук С.В., Мустафин И.Г., Фассахов Р.С.* Апоптоз: характеристика, методы изучения и его роль в патогенезе атопических заболеваний. Казанск. мед. журн. 2000; 3: 217–222.
11. *Туманский В.А.* Селективная гибель специализированных клеток. Патология 2005; 1: 10–18.
12. *Владимирская Е.Б.* Апоптоз и его роль в регуляции клеточного равновесия. Клини. лаб. диагностика. 2002; 11: 25–32.
13. *Бонашевская Т.И., Беляева Н.Н., Кумпан Н.Б., Панасюк Л.В.* Морфофункциональные исследования в гигиене. М.: Медицина, 1984. 160 с.
14. *Бомаш Н.Ю.* Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. М.: Медицина, 1981. 176 с.
15. *Завгородний И.В., Бачинский Р.О., Грабовецкая Е.Р., Завгородняя Н.И.* Особенности токсикодинамики нитробензола при его сочетанном действии с низкими температурами. Укр. журн. з проблем медицини праці 2007; 1 (9): 24–30.

#### МОРФОЛОГІЧНІ І ГІСТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН, ЩО ПІДДАВАЛИСЯ ДІЇ НІТРОБЕНЗОЛУ В УМОВАХ ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ

*І.В. Завгородній, Р.О. Бачинський, Я.О. Бачинська, Н.І. Завгородня*

Наведені результати порівняльних морфологічних і гістохімічних досліджень внутрішніх органів експериментальних тварин, що піддавалися дії нитробензолу в умовах як холодного стресу, так і

температурного комфорту. Показано більш глибокі зміни у структурі деяких найважливіших внутрішніх органів тварин, які піддавалися дії нітробензолу в умовах холодного стресу. Це вказує на можливість використання морфологічних критеріїв як маркерів потенціуючої дії холодного стресу на токсичність нітробензолу.

**Ключові слова:** *холодовий стрес, дія нітробензолу і низьких температур, потенціуюча дія.*

**MORPHOLOGICAL AND HISTOCHEMICAL INVESTIGATIONS OF INTERNAL ORGANS OF EXPERIMENTAL ANIMALS WHICH WERE UNDERGONE TO NITROBENZENE INFLUENCE UNDER COLD STRESS CONDITIONS**

***I.V. Zavgorodniy, R.O. Bachinskiy, Ya.A. Bachinskaya, N.I. Zavgorodnyaya***

Results of comparative morphological and histochemical investigations of internal organs of experimental animals which have been undergone to nitrobenzene influence under cold stress and comfort temperature conditions are submitted in the article. Experimental data analysis indicates deep changes in internal organs structure of experimental animals which have been undergone to nitrobenzene influence under cold stress conditions. This fact gives ability to use morphological criteria as markers of intensifying action of a cold stress on nitrobenzene toxicity.

**Key words:** *cold stress, action of nitrobenzene and positive low temperatures, intensifying action.*

*Поступила 09.07.08*

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕЛЕЗЕНКИ В ДИНАМИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

*Н.А. Клименко, С.В. Татарко, И.В. Сорокина*

*Харьковский национальный медицинский университет*

При хроническом иммунном воспалении по сравнению с неиммунным в селезенке менее выражены гиперплазия, экспрессия CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов, в большей степени снижена хелперная и повышена супрессорная активность, также более выражена макрофагальная реакция. По количеству CD45RA<sup>+</sup>-, IgE<sup>+</sup>- и IgG<sup>+</sup>-клеток В-клеточная реакция выражена гораздо сильнее, тогда как по количеству IgM<sup>+</sup>-клеток – заметно меньше.

**Ключевые слова:** хроническое иммунное воспаление, селезенка, гистологическая структура, иммуногистохимический статус лимфоидной популяции.

В предыдущих работах [1–3] нами было описано морфофункциональное состояние селезенки в динамике острого инфекционного и первично и вторично хронического асептического неиммунного воспаления у крыс. Показано, что при первично хроническом воспалении по сравнению со вторично хроническим в селезенке более выражены гиперплазия, макрофагальная реакция, экспрессия CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов, меньше снижена хелперная и повышена супрессорная активность. По количеству IgE<sup>+</sup>-клеток В-клеточная реакция выражена меньше, но по числу IgG<sup>+</sup>- и IgM<sup>+</sup>-клеток – заметно больше.

Целью данного исследования было изучить морфофункциональное состояние селезенки в динамике хронического иммунного воспаления у крыс.

**Материал и методы.** Опыты поставлены на 66 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Хроническое иммунное воспаление типа адьювантного артрита вызывали субплантарным введением полного адьюванта Фрейнда в дозе 0,1 мл [4]. Начиная с 6-го часа и по 28-е сутки воспаления исследовали селезенку на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм с помощью обзорной окраски гематоксилином и эозином, по ван Гизон (выявление коллагенизации), PAS-реакции (на нейтральные мукополисахариды), по Маллори (выявление волокнистых структур соединительной ткани), реакции Хейла (на гликозаминопротеогликаны), по Фельгену–Россенбеку (на ДНК), по Браше (на РНК) [5]. Иммуногистохимические исследования проводили методом Кунса по методике Brosnan [6]. Иммунные клетки и иммуноглобулины дифференцировали с помощью крысиных моноклональных антител (МКА), меченных ФИТЦ, к антигенам CD3 (общие Т-лимфоциты), CD4 (Т-лимфоциты-хелперы), CD8 (Т-лимфоциты-супрессоры), CD45RA

(В-лимфоциты), ED1 (макрофаги), а также к IgE, IgG, IgM («Serotec», Великобритания). Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2 с использованием светофильтров ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3.

Статистическую обработку результатов исследования проводили согласно методам, описанным в работе [7].

**Результаты и их обсуждение.** В ранние сроки воспаления гистологическая картина селезенки соответствовала таковой в контроле (интактные крысы). В органе четко выявлялись белая и красная пульпа, относительные объемы которых были близки к контрольным показателям. Существенно не отличалась от контроля и плотность лимфоцитов, расположенных в периартериальных зонах фолликулов, равно как и в светлых центрах (табл. 1).

Первые признаки гиперплазии белой пульпы появляются на 5-е сутки воспаления и нарастают до 28-х суток включительно. При этом увеличивается относительный объем фолликулов, нарастает плотность лимфоцитов в Т-зоне фолликулов и в светлых центрах – достоверно на 14-е–28-е и 21-е–28-е сутки соответственно (табл. 1). Преобладают крупные фолликулы с активными светлыми центрами, среди клеточных элементов которых определяются многочисленные клетки-продуценты IgM и IgG, а также макрофаги (ED1) и В-лимфоциты (CD45RA), тогда как Т-лимфоциты (CD3, CD4, CD8) располагаются преимущественно в периартериальных зонах фолликулов и красной пульпе. Обилие CD45RA определялось в мантийных зонах фолликулов и красной пульпе селезенки. Увеличена популяция клеток-продуцентов интерлейкинов – ИЛ-1β, ИЛ-2RL, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО. Выявляется тенденция к увеличению апоптозного индекса.

Таблица 1. Морфометрическая характеристика селезенки в динамике хронического иммунного воспаления у крыс ( $n = 6, M \pm t$ )

Срок исследования	Плотность лимфоцитов в 1 мм <sup>2</sup> площади фолликула, экз.		Относительный объем, %	
	Т-зона	светлый центр	фолликулов	красной пульпы
Контроль	9567±146	6123±111	42±10	58±12
6 ч	9589±150	6198±121	41±11	59±13
1-е сут	9433±148	6098±138	42±9	58±14
2-е сут	9321±139	6034±111	42±13	58±15
3-и сут	9634±160	6188±134	43±13	57±16
5-е сут	9765±148	6299±129	44±15	56±16
7-е сут	9790±154	6137±130	44±14	56±18
10-е сут	9822±129	5986±142	45±13	55±15
14-е сут	10236±153 <sup>#</sup>	6124±124	46±12	54±13
21-е сут	11240±148 <sup>^</sup>	6900±148 <sup>#</sup>	48±14	52±16
28-е сут	11765±147 <sup>^</sup>	7321±131 <sup>^</sup>	49±12	51±17

Примечание. \*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,01$ ; ^  $p < 0,001$  по сравнению с контролем (интактные крысы). Здесь и в табл. 2.

Пролиферативные процессы в белой пульпе нарастают и максимально выражены на 28-е сутки, о чем свидетельствуют показатели ее относительного объема и плотности клеточных элементов как в Т-зоне, так и в светлом центре фолликулов. Продолжают нарастать к 28-м суткам эксперимента и остальные показатели морфофункциональной активности селезенки, такие как степень выраженности макрофагальной реакции, образование плазмобластов и плазматических клеток, а также появление все большего числа клеток-продуцентов интерлейкинов. Обращает на себя внимание и усиливающийся апоптоз со стороны лимфоидного компонента селезенки. Следовательно, при хрониче-

ском иммунном воспалении с 6-го часа по 2-е сутки морфометрические показатели не отличаются от таковых в контроле. С 5-х суток выявляются признаки антигенной стимуляции, проявляющиеся невыраженной гиперплазией белой пульпы с формированием активных светлых центров на фоне усиливающейся макрофагальной реакции, реакции плазматизации и продукции интерлейкинов. Гиперплазия белой пульпы нарастает и на 28-е сутки выражена максимально.

При количественном иммуногистохимическом исследовании установлено, что экспрессия CD3<sup>+</sup>-клеток имела тенденцию к снижению со 2-х до 28-х суток с минимумом на 7-е (табл. 2). Количество CD4<sup>+</sup>-клеток бы-

Таблица 2. Относительные объемы основных клонов иммунных клеток в селезенке

Срок исследования	Клетки, экспрессирующие			
	CD3	CD4	CD8	CD45RA
Контроль	36,00±2,50	78,00±7,50	26,00±2,60	58,00±5,50
6 ч	36,00±2,50	77,00±6,30	26,00±2,30	57,00±5,20
1-е сут	37,00±2,60	79,00±6,00	25,00±2,20	58,00±5,10
2-е сут	34,00±2,35	77,00±6,20	28,00±2,10	59,00±5,20
3-и сут	34,00±2,30	75,00±6,10	29,00±2,25	59,00±5,40
5-е сут	33,00±2,30	74,00±6,10	30,00±2,30	60,00±5,00
7-е сут	30,00±2,10	72,00±6,20	32,00±2,20	61,00±5,70
10-е сут	32,00±2,30	70,00±6,50	34,00±2,10*	60,00±5,30
14-е сут	31,00±2,10	74,00±6,70	30,00±2,30	62,00±5,50
21-е сут	33,00±2,30	71,00±6,80	34,00±2,20*	61,00±5,50
28-е сут	32,00±2,40	72,00±6,10	32,00±2,10	60,00±5,80

ло несколько сниженным с 3-х суток и до конца исследования с минимумом на 10-е сутки. Количество CD8<sup>+</sup>-клеток, напротив, было выше исходного со 2-х суток и до конца эксперимента с достоверными пиками на 10-е и 28-е сутки. Экспрессия CD45RA<sup>+</sup>-клеток также была несколько повышена в период со 2-х до 28-х суток с максимумом на 14-е сутки. Содержание ED1<sup>+</sup>-клеток было достоверно повышено со 2-х до 21-х суток с максимумом на 10-е. Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) снижался со 2-х суток и до конца исследования, достоверно с 7-х до 28-х суток с минимумом на 10-е.

Экспрессия IgE<sup>+</sup>-клеток отсутствовала в контроле и на 6-й час, с 1-х до 3-х суток обнаруживались следы IgE, а в последующем экспрессия была значительно выражена с максимумом на 7-е сутки (табл. 2). Количество IgG<sup>+</sup>- и IgM<sup>+</sup>-клеток было достоверно повышено с 5-х до 21-х суток и на 7-е–10-е сутки соответственно с пиками на 7-е–10-е сутки.

Особенности морфофункционального состояния селезенки при хроническом иммунном воспалении состоят в том, что в ней плотность лимфоцитов, расположенных в Т-зоне фолликулов и светлых центрах, была достоверно выше, чем в контроле на 14-е–28-е и 21-е–28-е сутки соответственно, в то время как при неиммунном первично хроническом воспалении это повышение отмечалось значительно раньше – на 5-е–28-е и 7-е–28-е сутки соответственно. По-видимому, это объясняется тем, что иммунное воспаление (адьювантный артрит) развивается не сразу, а спустя некоторое время после субплантарного введения адьюванта Фрейнда, то есть по мере сенсибилизации организма, так как флогогеном в данной модели является иммунная реакция – антиген–Т-лимфоцит [4, 8].

Количество макрофагов (ED1<sup>+</sup>-клеток) при хроническом иммунном и неиммунном воспалении было сходным, однако в первом случае его увеличение наблюдалось раньше и было более продолжительным, что, по-видимому, объясняется тем, что это воспаление начинается с макрофагальной реакции в очаге, поскольку нейтрофильная реакция отсутствует, и тем, что оно может рассматриваться как продолжающееся первично хроническое воспаление в отличие от неиммунного, поскольку в первом случае имеет место длительная сенсибилизация организма, а во втором из-за невозможности элиминации гранул сефадекса воспаление вокруг них завершается раньше [8, 9].

При хроническом иммунном воспалении экспрессия CD3<sup>+</sup>-клеток имела тенденцию к снижению, тогда как при неиммунном – повышалась. Количество CD4<sub>i</sub>-клеток в обоих случаях было несколько сниженным, более значительно при иммунном. Количество CD8<sup>+</sup>-клеток, напротив, в обоих случаях было выше исходного, при этом при иммунном воспалении увеличение наблюдалось позже, но было более выраженным. Индекс CD4/CD8 также снижался в обоих случаях, при иммунном воспалении со 2-х суток и до конца исследования, достоверно с 7-х до 28-х суток, тогда как при неиммунном воспалении его снижение отмечалось раньше, но было менее значительным. Все это указывает на более заметное вовлечение Т-системы при иммунном воспалении.

При иммунном воспалении содержание В-лимфоцитов (CD45RA<sup>+</sup>-клеток) было несколько повышено в период со 2-х до 28-х суток, тогда как при неиммунном – несколько снижено во все сроки исследования. Количество IgE<sup>+</sup>-клеток в первом случае было зна-

*в динамике хронического иммунного воспаления у крыс (n = 6, M ± m) %*

рецепторы		Имуноглобулинпродуцирующие клетки		
ED1	CD4/CD8	Е	G	М
6,00±0,40	3,00±0,24	–	9,00±0,95	6,00±0,55
6,00±0,30	2,96±0,12	–	9,00±0,60	5,00±0,45
6,50±0,35	3,16±0,25	Следы	9,50±0,70	5,50±0,40
7,00±0,20*	2,75±0,18	Следы	10,00±0,91	6,00±0,40
7,50±0,25 <sup>#</sup>	2,58±0,15	3,00±0,24 <sup>^</sup>	11,00±0,70	7,00±0,50
7,00±0,15*	2,46±0,09	6,00±0,20 <sup>^</sup>	13,00±0,80 <sup>#</sup>	7,50±0,53
7,50±0,23 <sup>#</sup>	2,25±0,09*	9,00±0,35 <sup>^</sup>	14,00±1,02 <sup>#</sup>	8,00±0,50*
8,00±0,30 <sup>#</sup>	2,05±0,06 <sup>#</sup>	8,00±0,40 <sup>^</sup>	14,00±0,90 <sup>#</sup>	8,00±0,67*
7,00±0,20*	2,46±0,06*	6,00±0,03 <sup>^</sup>	13,00±0,86 <sup>#</sup>	7,00±0,39
7,00±0,17*	2,08±0,04 <sup>#</sup>	6,00±0,10 <sup>^</sup>	12,00±0,80*	7,00±0,40
6,00±0,30	2,25±0,07*	5,00±0,27 <sup>^</sup>	10,00±0,75	7,00±0,50

чительно выше и появлялись они несколько раньше (в 1-е сутки против третьих), что может отражать более высокий уровень сенсибилизации организма в целом. Повышение количества IgG<sup>+</sup>-клеток в обоих случаях наблюдалось с 5-х суток, однако при иммунном воспалении увеличение было несколько большим и продолжалось до 21-х суток, тогда как при неиммунном – до 14-х суток. Количество IgM<sup>+</sup>-клеток в первом случае повышалось несколько позже (на 7-е–10-е сутки), и увеличение было менее продолжительным, чем во втором (с 5-х до 14-х суток). Приведенные данные показывают, что при хроническом иммунном воспалении, как основанном на аллергической реакции замедленного типа [4],

по-видимому, имеет место немедленный компонент, причем больше по цитотоксическому, связанному преимущественно с IgG, чем по иммунокомплексному (с IgM) типу.

#### Выводы

При хроническом иммунном воспалении по сравнению с неиммунным в селезенке менее выражены гиперплазия, экспрессия CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов, в большей степени снижена хелперная и повышена супрессорная активность, более выражена макрофагальная реакция. По количеству CD45RA<sup>+</sup>-, IgE<sup>+</sup>- и IgG<sup>+</sup>-клеток В-клеточная реакция выражена гораздо сильнее, тогда как по количеству IgM<sup>+</sup>-клеток – заметно меньше.

#### Литература

1. Клименко Н.А., Татарко С.В., Сорокина И.В. Морфофункциональное состояние селезенки при остром инфекционном воспалении. *Эксперим. і клін. медицина*. 2008; 2: 17–22.
2. Клименко Н.А., Татарко С.В., Сорокина И.В. Морфофункциональное состояние селезенки в динамике вторично хронического воспаления. *Эксперим. і клін. медицина*. 2008; 3: 17–20.
3. Клименко Н.А., Татарко С.В., Сорокина И.В. Морфофункциональное состояние селезенки в динамике первично хронического воспаления. *Укр. морфол. альманах*. 2008; 6, 4: 52–54.
4. Чернух А.М. Воспаление: Очерки патологии и экспериментальной терапии. М.: Медицина, 1979. 448 с.
5. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Л.: Медгиз, 1961. 340 с.
6. Brosman M. Immunofluorescence vysetrovane formalinovego materialu. *Čs. Patol.* 1979; 15, 4: 215–220.
7. Кулаичев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows STADIA. М.: Информатика и компьютеры, 1999. 341 с.
8. Клименко Н.А., Татарко С.В., Шевченко А.Н., Губина-Вакулик Г.И. Иммуногистохимические особенности очага хронического иммунного воспаления. *Эксперим. і клін. медицина* 2008; 1: 5–9.
9. Клименко Н.А., Татарко С.В., Шевченко А.Н., Губина-Вакулик Г.И. Иммуногистохимические особенности очага хронического гранулематозного воспаления. *Эксперим. і клін. медицина* 2007; 4: 28–31.

#### МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕЛЕЗІНКИ В ДИНАМІЦІ ХРОНІЧНОГО ІМУННОГО ЗАПАЛЕННЯ М.О. Клименко, С.В. Татарко, І.В. Сорокіна

При хронічному імунному запаленні в порівнянні з неімунним у селезінці менш виражені гіперплазія, експресія CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів, більш знижена хелперна і підвищена супресорна активність, також більш виражена макрофагальна реакція. За кількістю CD45RA<sup>+</sup>-, IgE<sup>+</sup>- і IgG<sup>+</sup>-клітин В-клітинна реакція виражена набагато сильніше, тоді як за кількістю IgM<sup>+</sup>-клітин – помітно менше.

**Ключові слова:** хронічне імунне запалення, селезінка, гістологічна структура, імуногістохімічний статус лімфоїдної популяції.

#### MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL STATE OF SPLEEN IN DYNAMICS OF IMMUNE CHRONIC INFLAMMATION

N.A. Klimentko, S.V. Tatarko, I.V. Sorokina

At immune chronic inflammation in comparison with non-immune chronic inflammation in spleen hyperplasia and CD3<sup>+</sup>-lymphocyte expression are less expressed, helper activity is more decreased and suppressor activity is more increased, at the same macrophage reaction is higher. According to CD45RA<sup>+</sup>-, IgE<sup>+</sup>- and IgG<sup>+</sup>-cell number B-cell reaction is much stronger, while according to IgM<sup>+</sup>-cell content it is much weaker.

**Key words:** immune chronic inflammation, spleen, histological structure, immunohistochemical state of lymphoid population.

Поступила 28.08.08

## ВПЛИВ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ ПЛАЗМОВОГО ПРОТЕОЛІЗУ У МОРСЬКИХ СВИНОК З ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ

*О.Л. Кухарчук, А.Б. Кебало*

*Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України, м. Київ  
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ*

Дослідження впливу трансплантації стовбурових клітин кордової (пуповинної) крові на плазмову протеолітичну активність проведено на 232 статевозрілих морських свинках з експериментальним панкреонекрозом. Встановлено, що панкреонекроз у морських свинок характеризується прогресивним зростанням лізису низько-, високомолекулярних білків і колагену, що досягає максимуму через 72 год після моделювання некрозу підшлункової залози. Введення неозонованих клітин кордової крові суттєво зменшує амплітуду приросту лізису азоальбуміну і азоказеїну та усуває перманентність збільшення плазмового колагенолізу. Трансплантація озонованих стовбурових клітин кордової крові стабілізує протеолітичну активність плазми крові при найменших показниках інтенсивності лізису низько-, високомолекулярних білків і колагену. Серед нелікованих морських свинок з некрозом підшлункової залози кількість загинув тварин прогресивно зростає (на 72-гу годину до 45 %). Уведення неозонованих клітин кордової крові знижує смертність морських свинок з панкреонекрозом (через 72 год в 1,3 раза). При трансплантації озонованих стовбурових клітин кордової крові через 24 і 48 год після моделювання панкреонекрозу всі тварини залишаються живими, а через 72 год смертність становить лише 15 %.

**Ключові слова:** панкреонекроз, експеримент, протеоліз, кордова кров, стовбурові клітини, трансплантація.

При деструктивних формах панкреонекрозу смертність у післяопераційному періоді досягає 20–40 % [1], що обумовлено розвитком поліорганної недостатності внаслідок генералізованих порушень гемодинаміки і гемостазу. Патогенез панкреонекрозу пов'язаний з надмірною активацією протеолізу і процесів ліпопероксидації, внутрішньосудинною гемокоагуляцією, тяжким ендотоксикозом і гнійно-некротичними ускладненнями як у самому органі, так і в оточуючих тканинах [2–4].

Провідну роль у механізмах розвитку ускладнень при некрозі підшлункової залози відіграє надмірна активація протеолітичних ферментів, що призводить до локальних і системних структурних і функціональних порушень, пригнічення та спотворення процесів репаративної регенерації [5]. Можливості впливу на потенціал репарації тканин з корекцією надмірно активованого протеолізу при некротичному ураженні підшлункової залози вивчені недостатньо, що стримує процес оптимізації лікування панкреонекрозу в клініці. З цієї точки зору особливого значення набувають останні досягнення біотехнологій, заснованих на використанні репаративних потенцій стовбурових клітин кордової крові [6, 7].

Метою роботи було з'ясувати вплив трансплантації стовбурових клітин кордової

(пуповинної) крові на плазмову протеолітичну активність при експериментальному панкреонекрозі.

**Матеріал і методи.** У роботі використано 232 статевозрілі морські свинки (самці і самиці) з масою тіла 0,45–0,55 кг, у яких моделювали панкреонекроз, і 50 вагітних самиць морських свинок, яких використовували для отримання стовбурових клітин кордової крові. Досліджувані морські свинки були розподілені на такі групи: контроль (інтактні тварини) – 10, контрольна група (несправжня операція) – 27, панкреонекроз – 50, панкреонекроз + внутрішньочеревинне введення 0,9%-вого розчину натрію хлориду – 45, панкреонекроз + трансплантація неозонованих клітин кордової крові – 50, панкреонекроз + трансплантація озонованих клітин кордової крові – 50 тварин. У серії досліджень з пуповинною кров'ю неозоновані або озоновані стовбурові клітини кордової крові вводились тваринам внутрішньочеревно через 12 год після моделювання панкреонекрозу.

Усі операційні втручання проводились відповідно до основних вимог Ванкуверських конференцій (1979, 1994) про біомедичні експерименти щодо гуманного відношення до лабораторних тварин, в асептичних умовах, під уретаноефірним наркозом. Після сере-

динної лапаротомії вдовж білої лінії живота некротичне ураження підшлункової залози досягалось шляхом накладання двох лігатур на ліву (селезінкову) її частку при відстані між лігатурами 8 мм з наступним введенням в тканину підшлункової залози між лігатурами розчину тромбіну (500 Од НН/мл – по 0,1 мл на відстані 1,5 мм, усього 10 ін'єкцій). На розріз черевної порожнини пошарово накладали вузлові шви. Тварини контрольної групи зазнавали несправжньої операції: перев'язку підшлункової залози не виконували, а замість тромбіну вводили 0,9%-вий розчин натрію хлориду.

Для виділення стовбурових клітин кордової крові самкам морських свинок в останні 2 дні вагітності проводили кесарів розтин, виділяли пуповину і плаценту, виконували пункцію пуповинної вени і збирали кров у шприц. Дефібринацію проводили на скляних кульках, після чого кров розводили вдвічі шляхом додавання рівного об'єму 0,9%-вого розчину натрію хлориду. Мононуклеарну фракцію клітин кордової крові виділяли методом двохетапного центрифугування. Життєздатність клітин визначали шляхом забарвлення трипановим синім. У середньому загальна кількість ядровмісних клітин, отримана за таким способом, становила  $20 \pm 3 \cdot 10^6$ , при життєздатності 96 %. Неозоновані клітини кордової крові вводили у 4,0 мл 0,9%-вого розчину натрію хлориду. Озонацію клітин виконували шляхом додавання їх мононуклеарної фракції до 4,0 мл озонованого (20 мкг/мл) 0,9%-вого розчину натрію хлориду.

Дослідження змін плазмового протеолізу проводили через 24, 48 і 72 год після операції за стандартизованими методиками: активність нейтральних протеїназ у плазмі крові визначали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу (Simko Ltd, Україна). Принцип методу полягає в тому, що при інкубації білкових азосполук у присутності активаторів та інгібіторів необмеженого протеолізу, які містяться в плазмі крові, відбувається лізис азоальбуміну (деградація низькомолекулярних протеїнів), азоказеїну (лізис високомолекулярних білків) і азоколу (колагеноліз), інтенсивність якого оцінюється за ступенем забарвлення інкубаційного середовища.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методом варіаційного аналізу з визначенням критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** Через 24 год після моделювання панкреонекрозу інтенсивність плазмового лізису низько- і високомолекулярних білків зростала вдвічі, колагенолітична активність плазми крові підвищувалась у 2,7 раза (таблиця). Введення 0,9%-вого розчину натрію хлориду в черевну

порожнину тварин з панкреонекрозом не впливало на протеолітичну активність крові, яка залишалась значно вищою за контроль.

У групі морських свинок, яким проводили трансплантацію неозонованих стовбурових клітин кордової крові, інтенсивність плазмового розпаду низькомолекулярних білків зменшувалась відносно контролю на 29,3 %, високомолекулярних білків – не змінювалась, тоді як колагенолітична активність плазми крові знижувалась на 40,6 %. Такі самі зміни відмічались й при порівнянні показників протеолізу з даними у тварин з панкреонекрозом, яким вводили 0,9%-вий розчин натрію хлориду.

Трансплантація озонованих стовбурових клітин кордової крові суттєво знижувала плазмовий лізис азоальбуміну: на 46,1 % відносно такого у нелікованих тварин з некрозом підшлункової залози, на 46,8 % у порівнянні з показниками морських свинок з панкреонекрозом, які отримували 0,9%-вий розчин натрію хлориду, та на 23,9 % відносно даних у тварин з панкреонекрозом, яким вводили неозоновану кордову кров. Проте трансплантація озонованих стовбурових клітин кордової крові не впливала на інтенсивність протеолізу високомолекулярних білків, яка залишалась на 51,7 % більшою за контрольні величини. Водночас лізис азоколу знижувався вдвічі у порівнянні з таким у морських свинок з панкреонекрозом, які не отримували лікування, та був у 2,1 раза меншим, ніж у тварин з панкреонекрозом, яким вводили 0,9%-вий розчин натрію хлориду.

Через 48 год після моделювання панкреонекрозу інтенсивність плазмового розпаду низькомолекулярних білків перевищувала контроль у 2,4 раза, лізис азоказеїну збільшувався в 2,6 раза, колагенолітична активність зростала відносно такої у морських свинок контрольної групи майже у 3 рази. У тварин, яким у черевну порожнину вводили 0,9%-вий розчин натрію хлориду, показники плазмового протеолізу також були високими: інтенсивність лізису азоальбуміну, азоказеїну і азоколу була більшою за контрольні величини відповідно у 2,4; 2,7 і 3,2 раза.

У тварин, яким трансплантували неозоновані стовбурові клітини кордової крові, лізис азоальбуміну був на 25,5 % меншим за контроль та на 27,4 % нижчим, ніж у групі морських свинок з панкреонекрозом, які отримували 0,9%-вий розчин натрію хлориду. Введення неозонованої кордової крові не впливало на інтенсивність плазмового лізису високомолекулярних білків і колагену, яка залишалась вищою за контрольні показники відповідно у 2,2 і 2,1 раза.

*Динаміка змін інтенсивності плазмового протеолізу (мкг азосполуки/1 мл за 1 год) у морських свинок з панкреонекрозом ( $\bar{x} \pm Sx$ )*

Лізіс	Групи				
	контрольна, несправжня операція	1-ша, панкреонекроз	2-га, панкреонекроз + 0,9 % розчин NaCl	3-тя, панкреонекроз + кордова кров	4-та, панкреонекроз + озонована кордова кров
<i>24 год після операції</i>					
Азоальбуміну	2,44±0,30 n=10	4,92±0,56 n=11 $p_k < 0,01$	4,98±0,41 n=13 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,9$	3,48±0,25 n=14 $p_k < 0,02$ $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,01$	2,65±0,22 n=15 $p_k > 0,5$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,02$
Азоказеїну	3,21±0,28 n=10	6,44±0,62 n=11 $p_k < 0,001$	6,42±0,76 n=13 $p_k < 0,01$ $p_1 > 0,9$	5,57±0,54 n=14 $p_k < 0,01$ $p_1 = 0,3$ $p_2 > 0,3$	4,87±0,51 n=15 $p_k < 0,05$ $p_1 > 0,06$ $p_2 > 0,09$ $p_3 > 0,3$
Азоколу	1,18±0,16 n=10	3,13±0,51 n=11 $p_k < 0,01$	3,23±0,55 n=13 $p_k < 0,01$ $p_1 > 0,8$	1,86±0,29 n=14 $p_k > 0,07$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	1,56±0,23 n=15 $p_k > 0,2$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,4$
<i>48 год після операції</i>					
Азоальбуміну	2,28±0,38 n=7 $p_{24} > 0,7$	5,38±0,55 n=11 $p_{24} > 0,5$ $p_k < 0,001$	5,52±0,51 n=10 $p_{24} > 0,4$ $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,8$	4,01±0,26 n=13 $p_{24} > 0,1$ $p_k < 0,01$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,02$	2,99±0,23 n=15 $p_{24} > 0,2$ $p_k > 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$
Азоказеїну	2,98±0,36 n=7 $p_{24} > 0,6$	7,89±0,66 n=11 $p_{24} > 0,1$ $p_k < 0,001$	8,11±0,87 n=10 $p_{24} > 0,1$ $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,8$	6,47±0,60 n=13 $p_{24} > 0,2$ $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$	5,49±0,56 n=15 $p_{24} > 0,4$ $p_k < 0,01$ $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,02$ $p_3 > 0,2$
Азоколу	1,07±0,18 n=7 $p_{24} > 0,9$	3,08±0,44 n=11 $p_{24} > 0,9$ $p_k < 0,01$	3,42±0,74 n=10 $p_{24} > 0,8$ $p_k < 0,05$ $p_1 > 0,6$	2,20±0,33 n=13 $p_{24} > 0,4$ $p_k < 0,05$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$	1,77±0,25 n=15 $p_{24} > 0,5$ $p_k > 0,08$ $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,3$
<i>72 год після операції</i>					
Азоальбуміну	1,84±0,23 n=10 $p_{24} > 0,1$ $p_{48} > 0,3$	6,79±0,48 n=15 $p_{24} < 0,02$ $p_{48} > 0,06$ $p_k < 0,001$	7,13±0,85 n=9 $p_{24} < 0,05$ $p_{48} > 0,1$ $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,7$	4,51±0,40 n=13 $p_{24} < 0,05$ $p_{48} > 0,3$ $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	3,22±0,22 n=17 $p_{24} > 0,07$ $p_{48} > 0,2$ $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$

Продовження таблиці

Лізіс	Групи				
	кнтрольна, несправжня операція	1-ша, панкреонекроз	2-га, панкреонекроз + 0,9 % розчин NaCl	3-тя, панкреонекроз + кордова кров	4-та, панкреонекроз + озонована кордова кров
Азоказеїну	2,56±0,27 n=10 p <sub>24</sub> >0,1 p <sub>48</sub> >0,3	11,86±1,25 n=15 p <sub>24</sub> <0,01 p <sub>48</sub> <0,02 p <sub>к</sub> <0,001	9,97±1,17 n=9 p <sub>24</sub> <0,02 p <sub>48</sub> >0,2 p <sub>к</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,3	7,61±0,73 n=13 p <sub>24</sub> <0,05 p <sub>48</sub> >0,2 p <sub>к</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,08	5,84±0,56 n=17 p <sub>24</sub> >0,2 p <sub>48</sub> >0,6 p <sub>к</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,06
Азоколу	0,78±0,11 n=10 p <sub>24</sub> >0,7 p <sub>48</sub> >0,1	6,18±0,59 n=15 p <sub>24</sub> <0,01 p <sub>48</sub> <0,001 p <sub>к</sub> <0,001	5,35±0,86 n=9 p <sub>24</sub> <0,05 p <sub>48</sub> >0,1 p <sub>к</sub> <0,001	2,55±0,34 n=13 p <sub>24</sub> >0,1 p <sub>48</sub> >0,4 p <sub>к</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01	2,03±0,25 n=17 p <sub>24</sub> >0,1 p <sub>48</sub> >0,4 p <sub>к</sub> <0,01 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,2

*Примітки:* 1. p<sub>к</sub> – ступінь достовірності різниць показників у порівнянні з контрольною групою; p<sub>24</sub>, p<sub>48</sub> – ступінь достовірності різниць показників відносно відповідного періоду спостереження; p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub>, p<sub>3</sub> – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у відповідній групі тварин.  
2. n – кількість тварин у групі.

Через 48 год після моделювання некрозу підшлункової залози у морських свинок, яким трансплантували озоновані стовбурові клітини кордової крові, плазмовий розпад низькомолекулярних білків виявився на 44,4 % меншим, ніж у нелікованих тварин, на 45,8 % нижчим за такий у морських свинок з панкреонекрозом, які отримували 0,9% -вий розчин натрію хлориду, та на 25,4 % меншим за відповідні показники у групі тварин, яким вводили неозоновані клітини кордової крові, не відрізняючись при цьому від контролю. Лізіс високомолекулярних білків був на 30,4 % меншим, ніж у нелікованих тварин, і на 32,3 % нижчим за такий у морських свинок з панкреонекрозом, які отримували 0,9% -вий розчин натрію хлориду, однак не відрізнявся від показників у групі тварин, яким трансплантували неозоновані стовбурові клітини кордової крові, й залишався вищим за контроль на 84,2 % . Колагенолітична активність плазми крові виявилась на 42,5 % меншою за таку у нелікованих тварин і була майже вдвічі нижчою за показники у морських свинок з некрозом підшлункової залози, яким вводили 0,9% -вий розчин натрію хлориду, відповідаючи при цьому контрольним величинам.

Через 72 год після моделювання некрозу підшлункової залози в плазмі крові морських свинок спостерігалась найвища протеолітична активність: лізіс азоальбуміну пе-

ревищував контроль у 3,7 раза, лізіс азоказеїну – у 4,6 раза, лізіс азоколу – в 7,9 раза. У морських свинок з панкреонекрозом, яким вводили 0,9% -вий розчин натрію хлориду, відмічались подібні зміни плазмового протеолізу – інтенсивність розпаду низько- і високомолекулярних білків була більшою за контрольні величини у 4 рази, колагенолітична активність плазми крові – у 7 разів. У тварин, яким трансплантували неозоновані стовбурові клітини кордової крові, лізіс азоальбуміну був меншим за такий у нелікованих морських свинок з панкреонекрозом на 33,6 % , лізіс азоказеїну – на 35,8 % , колагенолітична активність плазми крові знижувалась у 2,4 раза. Проте зазначені зміни не приводили до нормалізації плазмового протеолізу: лізіс низькомолекулярних білків залишався більшим за контрольні величини у 2,5 раза, лізіс азоказеїну – у 3 рази, лізіс азоколу – у 3,3 раза.

У морських свинок з панкреонекрозом, яким проводили трансплантацію озонованих стовбурових клітин кордової крові, протеолітичний розпад низькомолекулярних білків виявився у 2,1 раза меншим, ніж у нелікованих тварин, у 2,2 раза нижчим за такий у тварин, які отримували 0,9% -вий розчин натрію хлориду, і на 28,6 % меншим у порівнянні з показниками морських свинок, яким вводили неозоновані клітини кордової крові. Однак нормалізації плазмового лізісу

азоальбуміну не відбувалось – даний параметр протеолізу залишався більшим за контроль на 75,0 %. Плазмовий лізис високомолекулярних білків був вдвічі нижчим, ніж у нелікованих тварин, і на 41,4 % меншим за такий у морських свинок з панкреонекрозом, яким вводили 0,9%-вий розчин натрію хлориду, перевищуючи, тим не менш, контрольні величини у 2,3 раза. Колагенолітична активність плазми крові виявилась втричі нижчою за таку у нелікованих тварин і в 2,6 раза меншою за показники у морських свинок з панкреонекрозом, які отримували 0,9%-вий розчин натрію хлориду. Проте інтенсивність плазмового колагенолізу залишалась у 2,6 раза більшою за контрольні величини.

Динаміка змін протеолітичної активності плазми крові наведена у таблиці та на рис. 1–3, де показники порівнюються з даними попереднього періоду спостереження. На рисунках дані наведені у відсотках відносно показників плазмового протеолізу в інтактних морських свинок (лізис азоальбуміну –  $(1,95 \pm 0,29)$  мкг/1 мл за 1 год;  $n=10$ ; лізис азоказеїну –  $(2,11 \pm 0,25)$  мкг/1 мл за 1 год;  $n=10$ ; лізис азоколу –  $(0,73 \pm 0,11)$  мкг/1 мл за 1 год;  $n=10$ ).

Порівняльний аналіз динамічних змін плазмового протеолізу свідчить, що у тварин з панкреонекрозом інтенсивність протеолітичного розпаду низькомолекулярних білків (таблиця, рис. 1) прогресивно зростала і через 72 год після моделювання некрозу підшлункової залози становила 348 % від такої у інтактних морських свинок. Подібна динаміка спостерігалась й у тварин з панкреонекрозом, яким вводили 0,9%-вий розчин натрію хлориду. Незважаючи на те, що лізис азоальбуміну у морських свинок з некрозом

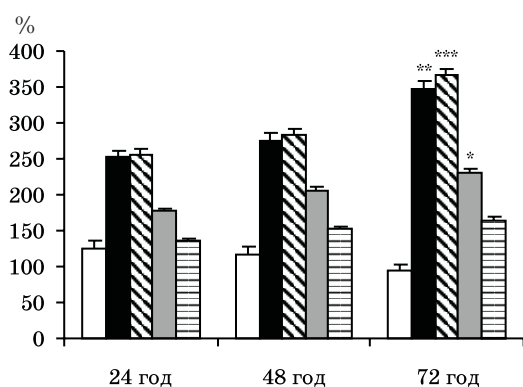


Рис. 1. Динаміка змін лізису азоальбуміну в досліджуваних групах тварин:

1 – контрольна (несправжня операція);  
2 – панкреонекроз; 3 – панкреонекроз + 0,9% розчин NaCl; 4 – панкреонекроз + кордова кров; 5 – панкреонекроз + озонована кордова кров. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,02$ ; \*\*\* $p < 0,01$ .

підшлункової залози, яким вводили неозоновані клітини кордової крові, також збільшувався, відсотковий приріст його інтенсивності був суттєво меншим, ніж у двох попередніх групах, і через 72 год складав 231 % від показників у інтактних тварин. У разі трансплантації озонованих стовбурових клітин кордової крові достовірної різниці між показниками динаміки протеолітичного розпаду низькомолекулярних білків не спостерігалось. Варто зазначити, що через 72 год після моделювання панкреонекрозу лізис азоальбуміну у тварин цієї групи становив лише 165 % від такого у інтактних морських свинок.

Інтенсивність плазмового лізису азоказеїну у морських свинок з некрозом підшлункової залози перманентно зростала (таблиця, рис. 2) і через 72 год становила 562 % від такої у інтактних тварин. Введення 0,9%-вого розчину натрію хлориду практично не впливало на динаміку протеолітичного розпаду високомолекулярних білків при експериментальному панкреонекрозі, так само як і трансплантація неозонованих клітин кордової крові. Проте, якщо при введенні 0,9%-вого розчину натрію хлориду на 72-гу годину спостереження інтенсивність лізису азоказеїну становила 473 % від такої у інтактних морських свинок, то при пересадці тваринам неозонованих стовбурових клітин кордової крові даний показник знижувався до 361 %. У морських свинок, яким трансплантували озоновані стовбурові клітини кордової крові, через 24 год після моделювання некрозу підшлункової залози плазмовий лізис високомолекулярних білків складав 231 % від такого у інтактних тварин, через 48 год – 260 %, через 72 год – 277 % при відсутності достовірної різниці

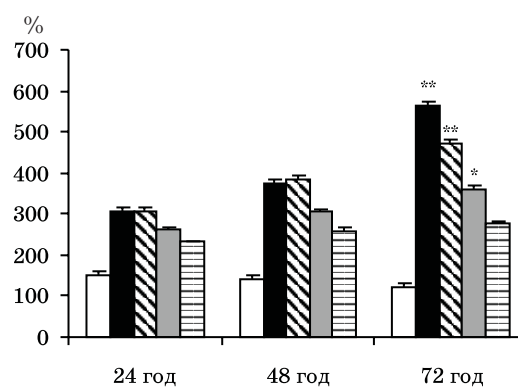


Рис. 2. Динаміка змін лізису азоказеїну в досліджуваних групах тварин:

1 – контрольна (несправжня операція);  
2 – панкреонекроз; 3 – панкреонекроз + 0,9% розчин NaCl; 4 – панкреонекроз + кордова кров; 5 – панкреонекроз + озонована кордова кров. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,02$ .

показників протеолізу у зазначені періоди спостереження. Тобто динаміка лізису азоказеїну в даному випадку характеризувалась відсутністю прогресивного зростання інтенсивності плазмового розпаду високомолекулярних білків.

Для динаміки колагенолітичної активності плазми крові у тварин з панкреонекрозом характерним було різке підвищення на 72-гу годину спостереження, коли інтенсивність плазмового лізису азоколу досягала 847 % від такої у інтактних морських свинок (таблиця, рис. 3). Подібні зміни відзначались й у тварин з некрозом підшлункової залози, яким вводили 0,9% -вий розчин натрію хлориду. У разі введення неозонованих клітин кордової крові інтенсивність плазмового колагенолізу через 24, 48 і 72 год після моделювання панкреонекрозу становила відповідно 255, 301 і 349 % від показників у інтактних морських свинок, а при трансплантації озонованих стовбурових клітин кордової крові – 214, 242 і 278 % відповідно. Всередині обох зазначених груп тварин не було виявлено достовірних різниць між показниками колагенолітичної активності у зазначені періоди спостереження.

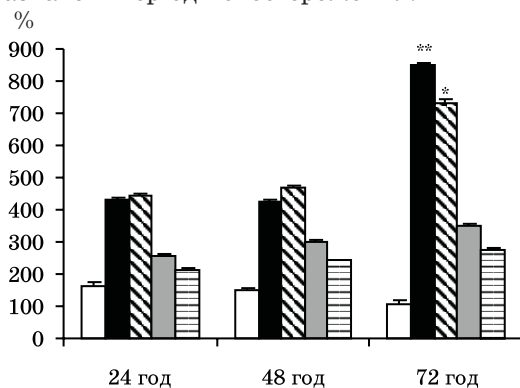


Рис. 3. Динаміка змін лізису азоколу в досліджуваних групах тварин: 1 – контрольна (несправжня операція); 2 – панкреонекроз; 3 – панкреонекроз + 0,9% розчин NaCl; 4 – панкреонекроз + кордова кров; 5 – панкреонекроз + озонована кордова кров. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

Важливим інтегральним показником терапевтичної ефективності є смертність тварин з експериментальним панкреонекрозом. Результати дослідження, наведені на рис. 4, свідчать, що серед нелікованих морських свинок з некрозом підшлункової залози кількість загіблених тварин прогресивно зростала й на 72-гу годину спостереження досягала 45 %. Динаміка смертності в експериментальній групі з введенням 0,9% -вого розчину натрію хлориду відповідала такій у нелікованих тварин. Уведення неозонованих клітин кордової крові знижувало смертність морських свинок

з панкреонекрозом: через 24 год у 2,2 раза, через 48 год у 2,5 раза, через 72 год у 1,3 раза. При трансплантації озонованих стовбурових клітин кордової крові через 24 і 48 год після моделювання панкреонекрозу всі тварини залишалися живими, а через 72 год смертність становила лише 15 %, що втричі менше, ніж у нелікованих морських свинок з некрозом підшлункової залози.

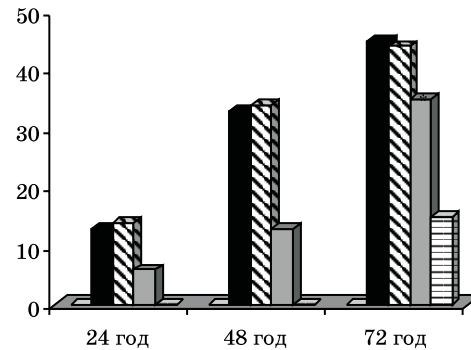


Рис. 4. Динаміка показників смертності тварин у досліджуваних групах: 1 – контрольна (несправжня операція); 2 – панкреонекроз; 3 – панкреонекроз + 0,9% розчин NaCl; 4 – панкреонекроз + кордова кров; 5 – панкреонекроз + озонована кордова кров.

Відомо, що некротичне ураження клітин розпочинається з плазматичної мембрани, коли пероксидне окиснення ліпідів та інтегральних білків викликає утворення кластерних каналів і сприяє активації протеїназ [8, 9], що призводить до зруйнування як інтегрованих, так і структурованих білків і значно поглиблює некротичні зміни в зоні запалення [8, 10]. Значне збільшення інтенсивності необмеженого протеолізу в плазмі крові слід вважати наслідком надходження протеолітичних ензимів у системний кровообіг, що надалі призводить до утворення великої кількості молекул середньої маси та викликає глибокі порушення регуляції агрегатного стану крові внаслідок активації плазмових факторів коагуляційного гемостазу, фібринолізу і тромбоцитів на тлі ушкодження ендотеліальних клітин [3, 11]. Оскільки після введення тваринам з панкреонекрозом клітин кордової крові протеолітична активність плазми крові зменшується, що підсилюється в разі трансплантації озонованих клітин, можна припустити, що серед біологічно активних речовин, які секретуються клітинами пуповинної крові, присутні системні інгібітори протеолізу.

#### Висновки

1. Панкреонекроз у морських свинок характеризується прогресивним зростанням плазмового лізису низько-, високомолекулярних білків і колагену, що досягає макси-

муму через 72 год після моделювання некрозу підшлункової залози. Введення неозонованих клітин кордової крові суттєво зменшує амплітуду приросту лізису азоальбуміну і азоказеїну та усуває перманентність збільшення плазматичного колагенлізу. Трансплантація озонованих стовбурових клітин кордової крові стабілізує протеолітичну активність плазми крові при найменших показниках інтенсивності лізису низько-, високомолекулярних білків і колагену.

2. Серед нелікованих морських свинок з некрозом підшлункової залози кількість за-

гиблих тварин прогресивно зростає й на 72-гу годину спостереження досягає 45 %. Уведення неозонованих клітин кордової крові знижує смертність морських свинок з панкреонекрозом: через 24 год у 2,2 раза, через 48 год у 2,5 раза, через 72 год в 1,3 раза. При трансплантації озонованих стовбурових клітин кордової крові через 24 і 48 год після моделювання панкреонекрозу всі тварини залишаються живими, а через 72 год смертність становить лише 15 %, що є втричі меншим, ніж у нелікованих морських свинок з некрозом підшлункової залози.

### Література

1. Демин Д.Б., Тарасенко В.С., Волков Д.В. и др. Прогностическое значение содержания продуктов липопероксидации в тканях при панкреонекрозе. Вестник хирургии 2003; 162, 5: 47–50.
2. Бурневич С.З., Игнатенко Ю.Н., Курсанов К.В. Прогноз и исходы хирургического лечения больных панкреонекрозом в свете современных представлений о танатогенезе заболевания (сообщение 1). Анналы хирургии 2004; 3: 30–32.
3. Криворучко И.А., Бойко В.В., Шевченко Р.С. и др. Патологические механизмы возникновения местных и системных осложнений острого панкреатита. Клин. хирургия 2003; 3: 58–62.
4. Молчанова Л.В., Чернышова Г.Г., Гридчик И.Е. Нарушения показателей гемостаза у больных с панкреонекрозом в стадии гнойных осложнений. Анестезиол. и реаниматол. 2004; 6: 23–26.
5. Иванов Ю.В., Алехнович А.В. Современные аспекты диагностики и лечения панкреонекроза. Анналы хирургии 2004; 2: 48–52.
6. Абдулкадыров К.М., Романенко Н.А. Заготовка плацентарной крови. Особенности ее клеточного состава и гемопоэтического потенциала. Трансфузиология 2003; 4, 1: 15–33.
7. Cornetta K., Laughlin M., Carter S. et al. Umbilical cord blood transplantation in adults: results of the prospective Cord Blood Transplantation (COBLT). Biol. Blood Marrow Transplant. 2005; 11, 2: 149–160.
8. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.А. Протеолиз в норме и при патологии. К.: Здоров'я, 1993. 277 с.
9. Миронов А.С. Этиология и патогенез острого панкреатита. Хирургия 2004; 8: 72–75.
10. Веремеенко К.Н. Белковые ингибиторы плазмы крови – регуляторы активности протеолитических ферментов. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения. К.: Морион, 2000: 21–53.
11. Козинец Г.И., Макарова В.А. Исследование системы крови в клинической практике. М.: Трида-Х, 1997. 480 с.

### ВЛИЯНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОРДОВОЙ КРОВИ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЛАЗМЕННОГО ПРОТЕОЛИЗА У МОРСКИХ СВИНОК С ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ

*А.Л. Кухарчук, А.Б. Кебкало*

Исследование влияния трансплантации стволовых клеток кордовой (пуповинной) крови на плазменную протеолитическую активность проведено на 232 половозрелых морских свинках с экспериментальным панкреонекрозом. Установлено, что панкреонекроз у животных характеризуется прогрессирующим возрастанием лизиса низко-, высокомолекулярных белков и коллагена, что достигает максимума через 72 часа после моделирования некроза поджелудочной железы. Введение неозонированных клеток кордовой крови существенно уменьшает амплитуду прироста лизиса азоальбумина и азоказеина и устраняет перманентность увеличения плазменного колагенлізу. Трансплантация озонированных стволовых клеток кордовой крови стабилизирует протеолитическую активность плазмы крови при самых низких показателях интенсивности распада низко-, высокомолекулярных белков и коллагена. Среди нелеченных морских свинок с некрозом поджелудочной железы количество погибших животных прогрессивно возрастает (на 72-й час до 45 %). Введение неозонированных клеток кордовой крови снижает смертность морских свинок с панкреонекрозом (через 72 часа в 1,3 раза). При трансплантации озонированных стволовых клеток кордовой крови через 24 и 48 часов после моделирования панкреонекроза все животные остаются живыми, а через 72 часа смертность составляет всего 15 %.

**Ключевые слова:** панкреонекроз, эксперимент, протеолиз, кордовая кровь, стволовые клетки, трансплантация.

### INFLUENCE OF CORD BLOOD STEM CELLS TRANSPLANTATION ON INTENSITY OF PLASMA PROTEOLYSIS IN THE GUINEA PIGS WITH A PANCREATONECROSIS

*A.L. Kuharchuk, A.B. Kebkalo*

The analysis of cord blood transplantation influence on plasma proteolysis intensity in researches on 232 puberal Guinea pigs with an experimental pancreatonecrosis was performed. It was detected the

Guinea pigs pancreatonecrosis characterized by progressive increased lysis of low- and highmolecular weight proteins and collagen that reaches a maximum in 72 hours after simulation of pancreatonecrosis. The injection of nonozonized cord blood cells essentially reduces voltage of azoalbumin and azocasein lysis accretion and eliminates permanence of increasing plasma collagenolysis. The transplantation of ozonized cord blood stem cells stabilises proteolytic activity of blood plasma at the lowest parameters of low- and highmolecular weight proteins and collagen disintegration intensity. The quantity of perished animal among not treated Guinea pigs with necrosis of pancreas progressively increases ( on 72 hour of observation reaches 45 % ). The injection of nonozonized cord blood cells a mortality of the Guinea pigs with a pancreatonecrosis (in 72 hours in 1,3 times). At a transplantation of ozonized cord blood stem cells all animal remain alive through 24 and 48 hours after simulation of pancreatonecrosis, and in 72 hours the mortality is only 15 % .

**Key words:** *pancreatonecrosis, experiment, proteolysis, cord blood, stem cells, transplantation.*

*Поступила 02.02.09*

## ПРОЯВ АНТАГОНІСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МІКРООРГАНІЗМІВ ПРИ АЕРОБНИХ І МІКРОАЕРОФІЛЬНИХ УМОВАХ ЇХ КУЛЬТИВУВАННЯ

**Т.А. Рижкова, Є.М. Бабич, С.В. Калініченко, Н.І. Скляр,  
Н.Ю. Шкодовська, Л.М. Дубова\*, С.С. Даниліна\*, Д.М. Матюніна\***  
ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України», м. Харків  
\*Санітарно-епідеміологічна станція Московського району м. Харкова

Досліджено вплив мікроаерофільних умов культивування на міжмікробні взаємовідношення коринебактерій із золотавими стафілококами та лактобактеріями. Встановлено, що представники роду *Corynebacterium* не впливають на життєдіяльність *S. aureus* та *Lactobacillus spp.* Вирощування золотавих стафілококів і лактобактерій в асоціаціях з коринебактеріями в мікроаерофільних умовах розширює спектр прояву антагоністичних властивостей зазначених бактерій та сприяє збільшенню показників зон затримки росту чутливих асоціантів в 1,9–2,2 рази. Визначено, що підґрунтям усіх зазначених змін у міжмікробних взаємовідношеннях під впливом мікроаерації є стимуляція конкурентних властивостей штамів-антагоністів без посилення чутливості тест-культур.

**Ключові слова:** коринебактерії, стафілококи, лактобактерії, мікробний антагонізм, умови культивування мікроорганізмів.

Переважає більшість біотопів становить складні системи, які відрізняються багатоконпонентністю та видовим різноманіттям представників мікробного світу. Загальновідомо, що між асоціантами утворюються різні форми взаємодії на метаболічному і генетичному рівнях. Однією з форм взаємодії є мікробний антагонізм – часткове чи повне пригнічення росту одного представника біоценозу іншим. Антагоністичні міжмікробні взаємодії можуть проявлятися по-різному: як конкуренція за рецептори прикріплення під час адгезії та колонізації чи за поживні речовини при подальшій персистенції або продукція речовин (органічні кислоти, перекис водню, антибіотикоподібні сполуки та літичні ферменти), які безпосередньо інгібують інші бактерії, подавляючи їх ріст і білковий синтез. Взаємодія такого роду є результатом еволюційного розвитку, який призвів до формування мікроорганізмів, більш пристосованих для існування в багатокомпонентних асоціаціях [1–3].

На підставі визначення антагоністичних властивостей щодо патогенної та умовно-патогенної мікрофлори створюються пробіотичні препарати з метою застосування в комплексній терапії різного виду бактеріальної патології.

Експериментально доведено, що завдяки певним умовам культивування можна значно змінювати процес утворення антибіотикоподібних сполук від значного збільшення виходу антибіотика до повного припинен-

ня його утворення при збереженні вихідної інтенсивності росту продуцента [3].

Епідемія дифтерії, розпал якої прийшовся на 90-ті роки, вже вщухла. На сьогоднішній день реалізація епідемічного процесу дифтерійної інфекції відбувається переважно у вигляді бактеріоносійства на тлі персистенції різноманітних представників умовно-патогенної мікрофлори, що може викликати запальні процеси у ротоглотці.

Попередні дослідження показали, що *Staphylococcus aureus* найчастіше є асоціантом природних біоценозів слизових оболонок і більш глибоких прошарків тканин мигдаликів, достатньо часто вказані біотопи заселяють також представники роду *Lactobacillus*, що підвищують резистентність організму до колонізації патогенами слизових оболонок біологічних ніш [4].

Метою роботи було дослідження міжмікробних взаємовідношень *Corynebacterium diphtheriae* з золотавими стафілококами та лактобактеріями в аеробних і мікроаерофільних умовах їх інкубації.

**Матеріал і методи.** Об'єктами дослідження були 26 штамів коринебактерій, з яких 12 вилучені від хворих на дифтерію та здорових носіїв патогену в Харківському регіоні впродовж 2006–2007 рр., 14 штамів отримані з філії музею патогенних мікроорганізмів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМНУ». За біологічними властивостями вони віднесені до *Corynebacterium diphtheriae gravis* токсигенний (17),

*Corynebacterium diphtheriae gravis* нетоксигенний (3), *Corynebacterium diphtheriae mitis* нетоксигенний (5), *Corynebacterium diphtheriae intermedius* нетоксигенний (1). Були використані також 22 штами *Staphylococcus aureus* (референс-штам *S. aureus* ATCC № 25923 і клінічні ізоляти (21), вилучені із слизових оболонок і тканин мигдаликів від хворих на хронічний тонзиліт). В експериментальні дослідження, крім того, включені 9 штамів лактобактерій, два з яких входять до складу пробіотичних препаратів «Лактобактерин» (*Lactobacillus acidophilus* і *Lactobacillus plantarum*), та 7 клінічних ізолятів *Lactobacillus* spp., вилучених з поверхні і тканин мигдаликів. Усі зазначені штами були типовими за своїми морфологічними, культуральними та біохімічними властивостями.

Міжмікробні взаємовідношення досліджували за допомогою методу відстроченого антагонізму (перпендикулярних штрихів) за здатністю подавляти життєдіяльність різної кількості тест-культур і значеннями зон затримки росту їх в асоціаціях. Тест-штами вважали нечутливими при зонах затримки росту 0–4 мм, малочутливими при зонах 5–10 мм і високочутливими при зонах більше 10 мм [3, 5–6].

Обсяг досліджень включав як визначення можливої конкурентної дії коринебактерій відносно стафілококів і лактобактерій, так і представників останніх таксономічних груп проти штамів збудника дифтерії.

Мікроаерофільні умови культивування створювали в мікроанаеростатах за допомогою газорегенеруючих пакетів Generator GEN-box microaer (bioMerieux, Франція) або газової суміші, що складалася з 5 % O<sub>2</sub>, 10 % CO<sub>2</sub> та 85 % N<sub>2</sub>.

Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин проводили за допомогою електронно-

го приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema, Чехія), свідоцтво про державну реєстрацію № 5303/2006, дійсно до 18 липня 2011 р., за шкалою McFarland [7]. Синхронізація культур перед проведенням дослідів досягалась одноразовим впливом низької температури (4–6 °C) впродовж 30 хв [8].

Досліди проводили у триразових повторюваннях. Результати обробляли статистично за допомогою t-критерію Стьюдента. Оцінку різниці між відносними величинами, вираженими у відсотках, проводили з використанням критерію згоди  $\chi^2$ . Різницю між показниками вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Дослідження показало, що представники роду *Corynebacterium* в умовах культивування при різних концентраціях кисню не впливали на життєдіяльність золотавих стафілококів і лактобактерій. Інший характер асоціативних відношень відмічений при визначенні антагоністичних властивостей супутньої мікрофлори. Референс-штам *S. aureus* ATCC № 25923 подавляв життєдіяльність коринебактерій в усіх випадках співкультивування, незважаючи на відмінності вмісту кисню в атмосфері інкубації асоціацій. Антагоністична активність клінічних ізолятів *S. aureus* в мікроаерофільних умовах проявлялась у 1,6 раза частіше, ніж в аеробних (табл. 1).

Для більшої зручності інтерпретації результатів досліджень усі штучно змодельовані асоціації умовно розподілили за спектром дії конкурентів на нейтральні (ріст тест-культур не пригнічується), зі слабкою активністю антагоністів (пригнічують ріст 1–5 тест-культур), з середньою (пригнічують ріст 6–10 тест-культур), сильною (пригнічують ріст 11–20 тест-культур) та дуже сильною (пригнічують ріст 21 та більше тест-культур) інгібуючою здатністю.

Таблиця 1. Антагоністична активність стафілококів і лактобактерій в асоціаціях з коринебактеріями при їх культивуванні в аеробних і мікроаерофільних умовах

Штами-антагоністи	Умови культивування асоціацій	Кількість асоціацій			Розподіл асоціацій за проявом антагоніст. активності відносно різної кількості чутливих тест-культур, (M±m) %			
		усього	із них із проявами антагоніст. активності					
			абс. ч.	%	1–5	6–10	11–20	21 та >
<i>S. aureus</i> ATC 25923	Аеробні	23	23	100	0	0	0	100
	Мікроаерофільні	23	23	100	0	0	0	100
<i>S. aureus</i> (клінічні ізоляти)	Аеробні	483	255	52,8	5,1±1,4	18,4±2,4	31,4±2,9	45,1±3,1
	Мікроаерофільні	483	416	86,1*	0 <sup>#</sup>	1,4±0,6*	16,8±1,8 <sup>#</sup>	81,7±1,9*
<i>Lactobacillus</i> spp. (клінічні ізоляти)	Аеробні	182	54	29,7	18,5±5,3	0	81,5±5,3	0
	Мікроаерофільні	182	141	77,5*	0*	0	7,8±2,3*	92,1±2,3*

\*  $p < 0,01$ ; <sup>#</sup>  $p < 0,05$ .

За вказаними параметрами оцінки еталонний штамп *S. aureus* ATCC № 25923, незалежно від газового складу атмосфери інкубації, віднесено до антагоністів із дуже сильною активністю. На відміну від еталонного штаму розподіл асоціацій *C. diphtheriae* з клінічними ізолятами золотавих стафілококів за спектром антагоністичної дії залежав від умов їх культивування.

Зниження концентрації кисню в атмосфері інкубації призвело до підсилення антагоністичної активності *S. aureus*, що проявилось як розширенням спектра впливу золотавих стафілококів, так і збільшенням зон затримки росту тест-культур. У мікроаерофільних умовах культивування бактеріальні асоціації зі слабкою антагоністичною активністю *S. aureus* не визначались, встановлено достовірне зменшення питомої ваги асоціацій з середньою та сильною активністю антагоністів (з 18,4 до 1,4 % та з 31,4 до 16,8 % відповідно). Кількість спільнот із дуже високою інгібуючою здатністю конкурентів збільшилась з 45,1 до 81,7% у порівнянні з контролем ( $p < 0,01$ ).

Введення лактобактерій у склад пробіотичних препаратів обумовлено насамперед тим, що їх зазвичай вважають досить сильними антагоністами відносно великої групи патогенних і умовно-патогенних бактерій. Тому доцільно було визначити перш за все конкурентні властивості окремих штамів пробіотичних препаратів. Дослідження показали, що асоціанти *Lactobacillus plantarum* та *Lactobacillus acidophilus* не впливали на життєдіяльність патогенних коринебактерій незалежно від концентрації кисню

в атмосфері зовнішнього середовища, тоді як із клінічних ізолятів лактобактерій тільки один штамп не пригнічував ріст тест-культур (табл. 1). Решта свіжовилучених представників *Lactobacillus spp.* змінювали спектр своєї дії в залежності від умов культивування подібно до золотавих стафілококів. Як видно із даних табл. 1, у мікроаерофільних умовах питома вага асоціацій, в яких лактобактерії проявляли антагоністичну активність щодо *C. diphtheriae*, була в 2,6 раза вищою, ніж в аеробних.

Спектр антагоністичного впливу лактобактерій при культивуванні зазначених асоціацій в атмосфері зниженого парціального вмісту кисню та підвищеного вмісту вуглекислого газу також змінився. Мікроаерація сприяла достовірному збільшенню кількості асоціацій, в яких лактобактерії виявляли себе як антагоністи з дуже високою інгібуючою активністю (до 92,1 %).

Конкурентні властивості золотавих стафілококів і лактобактерій оцінювали також за розмірами зон затримки росту коринебактерій. Результати оцінки (табл. 2) свідчать, що найбільш високі показники зон затримки росту були характерні для референс-штаму *S. aureus* ATCC № 25923. Незначні коливання в розподілі асоціацій за зонами пригнічення росту тест-культур коринебактерій в залежності від газового складу середовища інкубації не привели до достовірної зміни середніх показників зон затримки росту коринебактерій при співкультивуванні з еталонним штамом.

На відміну від еталонного штаму середні показники зон затримки росту тест-культур

Таблиця 2. Антагоністична активність стафілококів і лактобактерій до тест-культур коринебактерій по зонах затримки росту при аеробних і мікроаерофільних умовах культивування асоціації

Штами-антагоністи	Умови культивування асоціацій	Кількість асоціацій	Розподіл асоціацій по зонах затримки росту тест-культур, (M±m) %				Середні показники зон затримки росту, (M±m) мм
			0–5,0 мм	5,1–10,0 мм	10,1–15,0 мм	15,1 та > мм	
<i>S. aureus</i> ATC 25923	Аеробні	23	0	8,7±5,9	60,9±10,2	30,4±9,6	13,9±0,8
	Мікроаерофільні	23	0	21,7±8,6 <sup>#</sup>	30,4±9,6*	47,9±10,4 <sup>#</sup>	15,4±1,3
<i>S. aureus</i> (клінічні ізоляти)	Аеробні	483	47,2±2,3	32,7±2,1	19,5±1,8	0,6±0,4	6,0±0,2
	Мікроаерофільні	483	13,9±1,6*	30,8±2,1	24,6±1,9	30,7±2,1*	11,1±0,3*
<i>Lactobacillus spp.</i> (пробіотичні штами)	Аеробні	52	100	0	0	0	0,20±0,07
	Мікроаерофільні	52	100	0	0	0	0,4±0,2
<i>Lactobacillus spp.</i> (клінічні ізоляти)	Аеробні	182	70,3±3,4	29,1±3,4	0,6±0,6	0	3,9±0,2
	Мікроаерофільні	182	22,5±3,1*	35,7±3,6	37,9±3,6*	3,9±1,4 <sup>#</sup>	8,4±0,3*

\*  $p < 0,01$ ; <sup>#</sup>  $p < 0,05$ .

*C. diphtheriae* в асоціаціях із клінічними ізолятами золотавих стафілококів у мікроаерофільних умовах збільшились в 1,9 раза у порівнянні з аеробними ( $p < 0,01$ ) переважно за рахунок підвищення питомої ваги асоціацій із зонами пригнічення росту коринебактерій більше 15 мм. Подібна тенденція простежується і при вивченні впливу мікроаерофільних умов культивування на взаємодію лактобактерій і коринебактерій. Так, під впливом зниженого парціального тиску кисню на конкурентні властивості клінічних ізолятів лактобактерій середні зони затримки росту тест-культур у мікроаерофільних умовах збільшились у порівнянні з контрольними в 2,2 раза за рахунок збільшення кількості асоціацій, в яких ріст збудників дифтерії пригнічувався на відстань 10–15 мм та більше 15 мм від штамів-антагоністів.

Наведені результати дозволяють вважати достатньо аргументованою точку зору відносно стимулюючого впливу низьких концентрацій кисню на антагоністичні властивості циркулюючих штамів *S. aureus* та *Lactobacillus spp.*

Кінцевий результат конкурентних взаємовідношень між мікроорганізмами визначається як здатністю штаму-антагоніста продукувати деякі інгібуючі сполуки, так і чутливістю до них тест-культур. Для того, щоб визначити, за рахунок яких асоціантів мікроаерофільні умови змінюють характер міжмікробних взаємовідношень, проведені дослідження, в яких мікроби-антагоністи вирощували в аеробних умовах, а тест-штами коринебактерій після підсіву – в мікроаерофільних, і навпаки.

При аналізі отриманих даних усі штами-антагоністи за своєю інгібуючою активністю

стосовно кожної тест-культури розділили на неактивні (пригнічували ріст *C. diphtheriae* на 0–5 мм), малоактивні (5,1–10 мм) та високоактивні (більше 10 мм).

Мікроаерофільні умови культивування сприяли підвищенню антагоністичної активності стафілококів і лактобактерій і не впливали на рівень чутливості тест-культур коринебактерій (табл. 3). Так, розподіл золотавих стафілококів за ступенем прояву конкурентних властивостей залежно від газового складу атмосфери інкубації вказує на достовірне зменшення в 3,4 раза середньої кількості неактивних і збільшення в 2,4 раза високоактивних по відношенню до коринебактерій штамів-антагоністів під час їх мікроаерофільного вирощування.

Подібна тенденція простежується і для двокомпонентних асоціацій з участю лактобактерій та штамів збудника дифтерії. Зниження концентрації кисню при культивуванні представників *Lactobacillus spp.* стимулює їх конкурентну активність, що проявляється у зниженні (в 2 рази) кількості неактивних і появі високоактивних щодо *C. diphtheriae* штамів, у той час як різні умови вирощування тест-культур при однакових умовах росту штамів-антагоністів не призводять до суттєвих змін зазначених показників.

Критерієм оцінки чутливості тест-культур обрали кількість штамів-антагоністів, що здатні пригнічувати їх ріст на 5 мм та більше. Чутливість штамів коринебактерій до *S. aureus* оцінювали як низьку, коли антагоністичну активність щодо них проявляли 0–6, середню – 7–14, високу – 15–21 ізолятів золотавих стафілококів. Щодо лактобактерій високочутливими вважали штами кори-

Таблиця 3. Характер міжмікробних взаємовідносин золотавих стафілококів і лактобактерій з коринебактеріями залежно від умов культивування компонентів асоціацій

Умови культивування асоціацій	Розподіл штамів за їх активністю до <i>C. diphtheriae</i> , (M±m) %					
	<i>S. aureus</i>			<i>Lactobacillus spp.</i>		
	неактивні	малоактивні	високоактивні	неактивні	малоактивні	високоактивні
Аеробні для антагоністів і тест-культур	45,5±10,6	30,9±9,9	23,6±9,1	77,8±13,9	22,2±13,9	0
Аеробні для антагоністів і мікроаерофільні для тест-культур	45,0±10,6	31,8±9,9	23,2±9,0	81,1±13,1	18,9±13,1	0
Мікроаерофільні для антагоністів і тест-культур	13,2±7,2*	30,5±9,8	56,3±10,6*	38,9±16,3*	27,8±14,9	33,3±15,7*
Мікроаерофільні для антагоністів і аеробні для тест-культур	13,2±7,2*	30,0±9,6	56,8±10,6*	37,8±16,2*	37,8±16,2 <sup>#</sup>	24,4±14,3*

\*  $p < 0,05$ ; <sup>#</sup>  $p < 0,01$ .

небактерій, ріст яких пригнічують 5–6 культур *Lactobacillus spp.*, середньочутливими – 3–4, решту відносили до низькочутливих.

В аеробних умовах культивування асоціацій приблизно половина штамів коринебактерій виявляла середню чутливість до золотавих стафілококів. До лактобактерій більшість тест-культур були низькочутливими. Зміни питомої ваги тест-культур *C. diphtheriae* за чутливістю до штамів-антагоністів під впливом низьких концентрацій кисню мають однакові тенденції як для *S. aureus*, так і для *Lactobacillus spp.* Встановлено, що інкубація штамів-антагоністів у звичайних умовах з подальшим вирощуванням тест-культур в умовах зниженої концентрації кисню та підвищеного тиску вуглекислого газу не призводила до достовірних змін питомої ваги коринебактерій із різними проявами чутливості по відношенню до антагоністів у порівнянні з аеробним культивуванням усіх асоціантів (табл. 4).

Таблиця 4. Питома вага коринебактерій, які проявляють чутливість до золотавих стафілококів і лактобактерій при різних умовах культивування, ( $M \pm m$ ) %

Умови культивування асоціацій	Чутливість до <i>S. aureus</i>			Чутливість до <i>Lactobacillus spp.</i>		
	низька	середня	висока	низька	середня	висока
Аеробні для антагоністів та тест-культур	17,4±7,9	47,8±10,4	34,8±9,9	80,8±7,7	7,7±5,2	11,5±6,3
Аеробні для антагоністів та мікроаерофільні для тест-культур	13,0±7,0	52,2±10,4	34,8±9,9	76,9±8,3	15,4±7,1	7,7±5,2
Мікроаерофільні для антагоністів та тест-культур	0*	4,3±4,2*	95,7±4,2*	0*	0*	100*
Мікроаерофільні для антагоністів та аеробні для тест-культур	0*	4,3±4,2*	95,7±4,2*	0*	0*	100*

Примітки: 1. n=23 *C. diphtheriae* та 26 *Lactobacillus spp.*

2. \* p<0,01.

Варіанти асоціацій клінічних ізолятів *S. aureus* та *Lactobacillus spp.*, що підпали під вплив мікроаерації, та коринебактерій, вирощених у звичайних умовах, і мікробні угруповання, в яких штами-антагоністи та тест-культури вирощували в мікроаерофільних умовах, характеризувалися достовірно меншою питомою вагою нечутливих і більшою кількістю високочутливих тест-культур, порівняно з аеробними умовами культивування асоціацій.

Механізм стимуляції конкурентних властивостей *S. aureus* та *Lactobacillus spp.* у мікроаерофільних умовах культивування, можливо, пов'язаний з підвищенням продукції

антибіотикоподібних сполук і літичних ферментів, які безпосередньо інгібують коринебактерії, подавляючи їх ріст і білковий синтез, а не з посиленням чутливості тест-штамів до антагоністичної дії під впливом зазначеного фактора.

Отже, можна вважати, що підґрунтям усіх зазначених змін у міжмікробних взаємовідношеннях під впливом мікроаерації є саме стимуляція конкурентних властивостей штамів-антагоністів без посилення чутливості тест-штамів.

#### Висновки

1. Встановлено, що представники роду *Corynebacterium* не впливають на життєдіяльність золотавих стафілококів і лактобактерій як в аеробних, так і в мікроаерофільних умовах культивування.

2. Мікроаерофільні умови культивування сприяють підвищенню антагоністичної активності клінічних ізолятів *S. aureus* та

*Lactobacillus spp.* відносно патогенних штамів коринебактерій і не впливають на конкурентні властивості еталонних штамів зазначених бактерій.

3. Зниження концентрації кисню в атмосфері інкубації призводить до підсилення антагоністичної активності золотавих стафілококів і лактобактерій, що проявляється як розширенням спектра впливу золотавих стафілококів, так і збільшенням зон затримки росту тест-культур в 1,9–2,2 раза.

4. Визначено, що зміни міжмікробних взаємовідношень у мікроаерофільних умовах пов'язані з посиленням конкурентних властивостей штамів-антагоністів.

#### Література

1. Скляр Н.І Особливості міжмікробних взаємовідносин в біоценозах гастродуоденального тракту. Вісник Харк. нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна. Сер. Медицина 2005; 658, 10: 33–39.

2. Пушкарев А.М. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений у урологических больных средствами микробного антагонизма и иммунологической коррекции: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2007. 58 с.

3. Егоров Н.С. Микробы-антагонисты и биологические методы определения антибиотической активности. М.: Высш. шк., 1965. 211 с.

4. Рижкова Т.А., Хворостяна В.О., Калашник Ю.М. Особливості мікробіоценозів слизових оболонок та тканин мигдаликів у хворих на хронічний тонзиліт. Медицина сьогодні і завтра 2007; 2: 42–46.

5. Борщ С.К., Середюк Н.М., Куцик Р.В. та ін. Вивчення антагоністичної активності лактобацил, введених у пробіотичний препарат лактобактерин, щодо етіологічних чинників дисбактеріозу кишечника, гнійно-запальних процесів та пробіотичних штамів мікроорганізмів. Галиц. лікар. вісник 2004; 11, 3: 16–19.

6. Борщ С.К., Середюк Н.М., Куцик Р.В. Вивчення на прикладі *E. coli* М-17, введеної в препарат біфікол, закономірностей прояву антагоністичних властивостей мікроорганізмів, що належать до різних таксономічних одиниць, є збудниками дисбактеріозу кишечника, гнійно-запальних процесів та пробіотичними штамми. Галиц. лікар. вісник 2004; 11, 4: 9–11.

7. Информ. лист МОЗ України № 163 «Стандартизація приготування мікробних суспензій». К., 2006. 1 с.

8. Баснакьян И.А. Культивирование микроорганизмов с заданными свойствами. М.: Медицина, 1992: 29–59.

#### ПРОЯВЛЕНИЕ АНТАГОНИСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИ АЭРОБНЫХ И МИКРОАЭРОФИЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ ИХ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

Т.А. Рыжкова, Е.М. Бабич, С.В. Калиниченко, Н.И. Скляр, Н.Ю. Шкодовская, Л.Н. Дубовая, С.С. Данилина, Д.М. Матюнина

Изучено влияние микроаэрофильных условий культивирования на межмикробные взаимоотношения коринебактерий с золотистыми стафилококками и лактобактериями. Установлено, что представители рода *Corynebacterium* не влияют на жизнедеятельность *S. aureus* и *Lactobacillus spp.* Выращивание золотистых стафилококков и лактобактерий в ассоциациях с коринебактериями в микроаэрофильных условиях расширяет спектр проявления антагонистических свойств указанных бактерий и способствует увеличению зон задержки роста чувствительных ассоциантов в 1,9–2,2 раза. Определено, что основой всех указанных изменений межмикробных взаимоотношений под влиянием микроаэрации является стимуляция конкурентных свойств штаммов-антагонистов без усиления чувствительности тест-культур.

**Ключевые слова:** коринебактерии, стафилококки, лактобактерии, микробный антагонизм, условия культивирования микроорганизмов.

#### MANIFESTATION OF ANTAGONISTIC PROPERTIES OF BACTERIA UNDER AEROBIC AND MICROAEROPHILIC GROWTH CONDITIONS

Т.А. Ryzhkova, Ye.M. Babych, S.V. Kalinichenko, N.I. Sklyar, N.Yu. Shkodovskaya, L.N. Dubovaya, S.S. Danilina, D.M. Matiunina

The influence of microaerophilic growth conditions on relationship between *Corynebacteria* with *Staphylococcus aureus* and *Lactobacterium* was studied. It was established, that *Corynebacteria* didn't exert influence on *S. aureus* and *Lactobacillus spp.* The spectrum of antagonistic properties manifestation of *S. aureus* and *Lactobacillus spp.*, growing under microaerophilic conditions, became wider. The zones of sensitive test-cultures stasis increased 1.9–2.2 fold. It was determined, that the base of all above-mentioned changes in the relationship between bacteria under influence of microaerophilic conditions was stimulation of competitive properties of antagonist-stains without enhancement of test-culture sensitivity.

**Key words:** *Corynebacteria*, *Staphylococcus*, *Lactobacterium*, growth conditions of microorganism.

Поступила 27.05.08

## РЕГУЛЯЦІЯ АПОПТОЗУ В КЛІТИННІЙ КУЛЬТУРІ L929, ІНФІКОВАНІЙ ШТАМОМ ХЛАМІДІЙ UGC, В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД УМОВ КУЛЬТИВУВАННЯ

*І.І. Мавров, С.К. Джораєва*

*ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України», м. Харків*

Наведені дані щодо регуляції апоптозу в клітинній культурі L929, викликаному штамом хламідій UGC. Встановлена проапоптозна дія циклогексиміду на моношар клітин лінії L929. Показана корисність застосування L-цистеїну-HCl (2,5 мкг/мл) із L-триптофаном (20 мкг/мл) та L-триптофану (30 мкг/мл) у поєднанні з розчином цинку ( $10^{-9}$  моль/л) для діагностичного виділення збудника хламідіозів і накопичення його біомаси на перещеплюваній клітинній лінії L929.

**Ключові слова:** клітинна лінія L929, хламідії, розчин L-цистеїну-HCl, розчин L-триптофану, розчин  $ZnSO_4 \times 7H_2O$ .

Апоптоз – це морфологічний прояв активної клітинної загибелі, коли клітини руйнуються не під впливом зовнішнього екстремального фактора, а в результаті дії регуляторних систем, що тригерно включають енергетично залежні механізми аутодеструкції, або від безпосереднього контакту з біологічно активною речовиною, яка прямо або непрямо впливає на ділення клітин. Морфологічні прояви апоптозу *in vivo* та *in vitro* схожі, тому клітинні культури є зручним об'єктом для вивчення природи апоптозу [1, 2].

Існує декілька механізмів розвитку апоптозу у перещеплюваних клітинних культурах. Це відсутність у ростовому середовищі ембріональної телячої сироватки (ЕТС), особливо для клітинних ліній, які є чутливими до концентрації цього інгредієнта у середовищі. Апоптоз може виникати внаслідок збільшення щільності розташування клітин у культурі при переході від логарифмічної до стаціонарної фази росту, коли на культуральній підложці не залишається місця для нового покоління клітин і повністю виснажується ростове середовище. Крім того, інгібітори синтезу білка та РНК запобігають загибелі клітин по механізму апоптозу, але є винятки для актиноміцину D і деяких інших інгібіторів трансляції та транскрипції [3, 4].

Відомо, що при інфекційній патології апоптоз – це протективна реакція організму, направлена на запобігання розповсюдження інфекції. Придушення апоптозу призводить до дисемінації збудника в різні тканини та органи, розповсюдження інфекційного процесу, збереження життєздатності патогену та його персистенції [5, 6]. Характерною рисою хламідійної інфекції є хронізація процесу із розповсюдженням та збереженням збуд-

ника в різних тканинах і органах. До цього часу не з'ясовано, яким чином інфіковані хламідіями клітини не елімінуються в умовах імунокомпетентного організму. Для хламідій біологічно важливо, щоб клітина залишалася життєздатною та функціонально активною до завершення життєвого циклу розвитку паразита [5]. Завдяки дослідженням останніх років стає очевидним, що контроль загибелі клітин є одним з головних механізмів відвороту від атаки захисних факторів макроорганізму. В експериментах *in vitro* на різних клітинних моделях декількома групами дослідників було показано, що хламідії захищають епітеліальні клітини від апоптозу, спричиненого як зовнішніми, так і внутрішніми сигналами, такими як фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , стауроспорином, етопозидом, гранзимом В/перфорином, УФ-опромінюванням [6].

Метою роботи було вивчення про- та антиапоптозної дії лабораторного штаму UGC *C. trachomatis* на культурі клітин L929 в залежності від умов культивування збудника.

**Матеріал і методи.** Вивчалися про- та антиапоптозні властивості лабораторного штаму *C. trachomatis* UGC, депонованого в колекції Музею патогенних для людини мікроорганізмів ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України», при культивуванні на клітинній культурі L929 [7]. Культивування збудника в культурі клітин лінії L929 проводилося за стандартною методикою [8]. Через 48 год культивування накривні скельця з моношаром видаляли з культуральних флаконів, висушували на повітрі, фіксували холодним ацетоном (+4 °С) або етанолом для подальшого дослідження. Для оцінки ступеня інфікованості клітинного мо-

ношару частину накривних скелець забарвлювали за методом Мая-Грюнвальда-Гімзи [9, 10]. Результати обраховували за допомогою світлового мікроскопа (окуляр  $\times 10$ , об'єктив масляної імерсії  $\times 90$ ). Дослідження було проведено в 6 паралелях.

Одним із методів ідентифікації клітин, які мають ознаки апоптозу, може служити забарвлення клітин ДНК-специфічними флуоресцентними барвниками, до яких відноситься бромід етидію – акридинобий барвник, який приєднується головним чином до кільцевих молекул ДНК, що дозволяє виявляти характерні для апоптозу зміни ядра – конденсацію та фрагментацію хроматину [5]. Для вивчення апоптозу накривні скельця з моношаром послідовно забарвлювали моноклональними антитілами до родоспецифічного епітопу ЛПС хламідій (ХлаМоноСкрин, ЗАО «Ниармедик+») та водним розчином бромистого етидію (Sigma) в концентрації 0,001 % упродовж 15 хв при кімнатній температурі, після чого кількість інфікованих, живих і загиблих у результаті апоптозу клітин підраховували за допомогою люмінесцентної мікроскопії (окуляр  $\times 10$ , об'єктив масляної імерсії  $\times 90$ ) [5]. Використання даного морфологічного тесту для оцінки розвитку апоптозу є найбільш оптимальним, оскільки дозволяє проводити аналіз розвитку апоптичних змін у клітинному моношарі завдяки підрахунку останніх і при цьому диференціювати інфіковані та неінфіковані хламідіями клітини.

Отримані результати статистично обробили [9].

**Результати та їх обговорення.** Як відомо, до поживного середовища, що застосовується при стандартному культивуванні для виділення *S. trachomatis* на перещеплюваних клітинних культурах, обов'язково додається циклогексимід – інгібітор синтезу білка еукаріот. На сьогодні немає єдиної думки що-

до про- чи антиапоптозної дії цієї речовини на клітини моношару [4]. Тому першим етапом дослідження було визначення дії циклогексиміду в концентрації 0,9–1,0 мкг/мл на розвиток апоптозу в культурі клітин L929. Вибір концентрації обумовлений тим, що саме така кількість цієї речовини додається до поживного середовища, в якому проводиться виділення збудника через 24 год культивування.

Після 1-ї доби культивування кількість клітин з ознаками апоптозу становила 8,7 % (табл. 1). Після внесення циклогексиміду у дослідній групі через 24 год пасивування (48 год культивування контрольної культури) кількість клітин з ознаками апоптозу становила 39,3 %, у контрольній групі кількість клітин склала 28,2 %, що свідчить про активацію апоптозу циклогексимідом. Проапоптозна дія циклогексиміду зберігалася упродовж усього періоду культивування (72 год). Отже, було встановлено, що циклогексимід у концентрації 0,9–1,0 мкг/мл має виражену проапоптозну дію на клітини лінії L929 упродовж усіх 72 год культивування.

Згідно з літературними даними, ступінь апоптозу прямо залежить від дози інфекції, що вноситься до моношару клітин [6]. Тому наступним етапом дослідження було визначення дози інфікування, при якій частка інфікованих клітин складала 45–50 % та не викликала цитотоксичної дії на моношар клітин [5]. Для цього на добовий моношар чутливих до хламідій клітин лінії L929 вносили штаб UGC, адаптований до даної клітинної культури, у кількості від 0,5 до 2 ВУО (включення утворюючих одиниць)/кл.

Через 48 год після зараження дозами 0,5 та 1,0 ВУО/кл частка інфікованих хламідіями клітин складала 28 та 48 % відповідно (табл. 2). Морфологія інфікованих клітин, що містили включення збудника різних розмірів, залишалася незмінною. Через 48 год

Таблиця 1. Дані регуляційної дії циклогексиміду на апоптоз клітин моношару культури лінії L929

Термін культивування, год (фаза)	Характеристика моношару	Кількість клітин з ознаками апоптозу (на 500 клітин)		p
		контрольна група	дослідна група (внесена циклогексиміду)	
24 (лаг-період)	Щільність 70–75 %	8,7 $\pm$ 1,6	8,7 $\pm$ 1,6	
48 (логарифмічного росту)	Щільність >100%, клітини створюють тісний конфлюент	28,2 $\pm$ 3,5	39,3 $\pm$ 1,5	<0,02
72 (стаціонарна фаза росту з переходом у фазу зниження кількості клітин та їх загибелі)	Тісний багат шаровий конфлюент, присутні клітини у ростовому середовищі	70,0 $\pm$ 3,2	79,8 $\pm$ 7,2	>0,1

Таблиця 2. Ступінь інфікування клітин моношару лінії L929 в залежності від дози інфекції (n=6)

Доза інфікування, мкл (ВУО/кл)	Кількість клітин з включеннями, на 500 клітин	
	24 год	48 год
150 (0,5)	11,8±1,8	28,0±3,7
300 (1,0)	24,5±3,5	48,0±4,5
450 (1,5)	48,2±3,8	79,7±5,0
600 (2,0)	75,8±5,0	89,5±4,5

при зараженні клітин більшою дозою кількість інфікованих клітин складала 79,7–89,5 % від загальної кількості клітин моношару і спостерігався чітко виражений цитотоксичний ефект. Таким чином, доза зараження 1 ВУО/мл дозволила досягти 48%-вого інфікування клітин моношару і не мала цитотоксичної дії, тому вона була обрана для подальших експериментів по вивченню впливу лабораторного штаму *C. trachomatis* UGC на апоптоз моношару клітин.

В роботах деяких дослідників було показано, що L-цистеїн-HCl та L-триптофан є важливими та незамінними для хламідій амінокислотами, особливо у період їх інтенсивного росту і розмноження [10, 11]. Дефіцит L-цистеїн-HCl призводить до порушень диференціювання ретикулярних тілець у елементарні та відбивається на міцності клітинної стінки хламідій. L-триптофан входить до складу головного білка зовнішньої мембрани хламідій, який завжди знаходиться на поверхні хламідій, відповідаючи за процес прикріплення хламідій до клітин та виконуючи функцію порину. У роботі [12] показано залежність між ступенем інфікування клітин і концентрацією  $Zn^{2+}$  у поживному середовищі.

З метою підвищення проникнення хламідій у клітини моношару до поживного середовища вносили L-цистеїн-HCl (2,5 мкг/мл) із L-триптофаном (20 мкг/мл) та L-триптофан (30 мкг/мл) у поєднанні з розчином цинку ( $10^{-9}$  моль/л), які готують *ex tempore* на фізіологічному розчині в асептичних умовах.

На початку цього етапу визначили, що внесення до поживного середовища амінокислот або L-триптофану у поєднанні з розчином цинку значно підвищує проникнення хламідій у клітини з високим накопиченням біомаси збудника (табл. 3). Дослідження проводилось упродовж 6 послідовних пасажів.

Із даних табл. 3 видно, що при додаванні L-цистеїну-HCl разом з L-триптофаном біомаса збудника виросла на 51,2 % та на 40,6 % при використанні розчину цинку з L-триптофаном у порівнянні зі стандартним способом культивування, що свідчить про ефективність даних способів культивування хламідій у перещеплюваних клітинних лініях.

Для проведення дослідження з визначення регуляції апоптозу *C. trachomatis* штаму UGC у клітинній культурі L929 в залежності від умов культивування клітинної культури були розподілені на чотири групи: 1-ша (контрольна) – неінфікована клітинна культура, до якої через 24 год вносилися циклогексимід у концентрації 0,9–1,0 мкг/мл; 2-га – добова культура, інфікована штамом UGC у дозі 1 ВУО/мл, середовище, у якому проводилося культивування збудника, містило циклогексимід у концентрації 0,9–1,0 мкг/мл; 3-тя – дослідна – добова культура, інфікована штамом UGC у дозі 1 ВУО/мл; середовище, у якому проводилося культивування збудника, містило циклогексимід у концентрації 0,9–1,0 мкг/мл та L-цистеїн-HCl у концентрації 2,5 мг/л разом з L-триптофаном у

Таблиця 3. Накопичення біомаси збудника при культивуванні еталонного штаму UGC із застосуванням різних методів культивування

Метод культивування	Кількість інфікованих збудником клітин (підрахунок на 500 клітин)		рН середовища
	абс. ч.	%	
Стандартний	175±11	35,0	Нейтральне або кисле +
З використанням L-цистеїн-HCl з L-триптофаном	431±14	86,2	Різко кисле +++
З використанням розчину цинку з L-триптофаном	378±13	75,6	Різко кисле +++

Примітки. 1. n=6.

2.  $p < 0,001$ ; у порівнянні зі стандартним способом культивування.

кількості 20 мг/л, розчинені попередньо у фізіологічному розчині *ex tempore* в асептичних умовах; 4-та – добова культура, інфікована штамом UGC у дозі 1 ВУО/мл; середовище, у якому проводилося культивування збудника, містило циклогексимід у концентрації 0,9–1,0 мкг/мл, розчин  $ZnSO_4 \times 7H_2O$  у концентрації  $10^{-9}$  моль/л разом з L-триптофаном у кількості 20 мг/л, які готують *ex tempore* на фізіологічному розчині в асептичних умовах.

Виявлено, що через 24 год після інфікування кількість клітин, що мали ознаки апоптозу (конденсація хроматину, фрагментація ядер), була на 12,8–14,8 % нижче в усіх дослідних групах у порівнянні з контрольною культурою (табл. 4), що свідчить про виражену антиапоптозну дію збудника у цей термін культивування. На пізніх строках інфекції (48 год) захист клітин від апоптозу не виявляється, а спостерігається помітна індукція апоптозу в усіх дослідних групах інфікованих культур. Найбільш виражена проапоптозна дія збудника спостерігається у 3-й групі.

Таблиця 4. Вплив хламідійної інфекції на розвиток апоптозу на інфікованій у дозі 1 ВУО/кл культурі клітин L929 в залежності від умов культивування

Клітинна культура	Кількість клітин з ознаками апоптозу, при терміні культивування інфекції, %	
	24 год інфекції (48 год моношару)	48 год інфекції (72 год моношару)
Неінфікована	39,3±4,0	79,8±7,2
р	<0,05; <0,02; <0,02	>0,1
Стандартно інфікована з використанням:		
ЦГ	26,2±3,2	79,2±3,7
ЦГ і триптофану і цистеїну	24,5±3,0	86,3±6,2
триптофану і цинку	26,5±2,2	79,5±6,0

Примітки: 1. Підрахунок на 500 клітин.

2. Достовірність у порівнянні із стандартним способом культивування.

У перші 24 год після інфікування включення збудника складаються переважно з ретикулярних тілець – метаболічно активної форми хламідій, максимально пристосованої до внутрішньоклітинного існування. У цей термін культивування збудник максимально розмножується та накопичує біомасу. Оскільки збудник отримує від клітини-хазяїна амінокислоти та інші поживні речовини, для нього необхідно, щоб клітини залишалися життєздатними та нормально функ-

ціювали. На 48-му годину культивування, коли цикл розвитку майже завершений, збуднику не потрібно стримувати апоптоз або цілісність клітин моношару, оскільки збудник вивільняється та розпочинає новий цикл інфікування.

Отримані дані свідчать, що штам UGC *C. trachomatis* має антиапоптозну активність тільки у перші 24 год після інфікування моношару клітин, незалежно від умов культивування.

### Висновки

1. Встановлено, що при інфікуванні клітинної культури L929 лабораторним штамом *C. trachomatis* UGC спостерігається гальмування апоптозу на початку циклу розвитку хламідій (0–24 год) та індукція апоптозу на більш пізніх строках інфікування (48–72 год). Антиапоптозна дія штаму *C. trachomatis* UGC на початку циклу розвитку та проапоптозна на 48-му годину культивування не залежали від умов культивування.

2. Показано, що циклогексимід, що входить до складу поживного середовища, для

виділення збудника у перещеплюваних клітинних лініях має чітко виражену проапоптозну дію на клітини моношару.

3. Внесення до поживного середовища L-цистеїну-HCl (2,5 мкг/мл) із L-триптофаном (20 мкг/мл) та L-триптофану (30 мкг/мл) у поєднанні з розчином цинку ( $10^{-9}$  моль/л) збільшило кількість інфікованих хламідіями клітин на 51,2 та 40,6 % відповідно у порівнянні зі стандартним способом культивування.

### Література

1. Уманский С.Р. Генетическая программа клеточной гибели: гипотеза и некоторые приложения (трансформация, канцерогенез, старение). Успехи соврем. биол. 1982; 93, 1: 139–148.
2. Fox G.Q., Kirk C.A., Richardson G.P. An ultrastructural analysis of electromotor cell death in *Torpedo marmorata* and its counterpart in vitro. Cell Tiss. Res 1988; 254: 455–464.

3. *Бережков Н.В.* Апоптоз – управляемая смерть клетки. Архив анатом., гистол. и эмбриол. 1990; 12: 68–77.
4. Справочник биохимика. Пер. с англ. Р. Досон, Д. Эллиот, У. Элиот, К. Джонс. М.: Мир, 1991: 232.
5. *Зигангирова Н.А., Мартынова В.Р., Колкова Н.И. и др.* Антиапоптотная активность хламидий. Рос. вестник АМН 2005; 1: 34–37.
6. *Борцов П.А., Федина Е.Д., Токарская Е.А. и др.* Регуляция хламидиями апоптоза клеток хозяина. Журн. микробиол. 2006; 4: 53–58.
7. *Мавров Г.И.* Хламидийні інфекції: біологія збудників, патогенез, клініка, діагностика, лікування та профілактика. К., 2005. 524 с.
8. *Мавров Г.И., Белозоров О.П., Тацька Л.С. та ін.* Уніфікація лабораторних методів дослідження в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом. Харків: Факт, 2000. 120 с.
9. *Ланач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. К.: Морион, 2000. 320 с.
10. Inhibition of apoptosis in Chlamydia-infected cells: blockade of mitochondrial cytochrome C release and caspase activation. J. Exp. Med. 1998; 187 (4): 487–496.
11. *Harper A., Pogson C.I., Jones M.L., Pearce J.H.* Chlamydial development is adversely affected by minor changes in amino acid supply, blood plasma amino acid levels, and glucose deprivation. Infection & Immunity 2000; 3, 68: 1457–1464.
12. *Sugarman B., Epps L.R.* Zinc and Chlamydia trachomatis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1985; 179 (3): 382–387.

#### РЕГУЛЯЦИЯ АПОПТОЗА В КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЕ L929, ИНФИЦИРОВАННОЙ ШТАММОМ ХЛАМИДИЙ UGC, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСЛОВИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

*И.И. Мавров, С.К. Джораева*

Приведены данные по регуляции апоптоза в клеточной культуре L929, вызванного штаммом хламидий UGC. Установлено проапоптотное действие циклогексимида на монослой клеток линии L929. Показана полезность использования L-цистеина-HCl (2,5 мкг/мл) с L-триптофаном (20 мкг/мл) и L-триптофана (30 мкг/мл) с раствором цинка ( $10^{-9}$  моль/л) для диагностического выделения возбудителя и накопления его биомассы в перевиваемой клеточной культуре L929.

**Ключевые слова:** клеточная линия L929, хламидии, раствор L-цистеина-HCl, раствор L-триптофана, раствор  $ZnSO_4 \times 7H_2O$ .

#### АПОПТОСИС РЕГУЛЯЦИЯ В КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЕ L929, ИНФИЦИРОВАННОЙ ШТАММОМ ХЛАМИДИЙ UGC В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСЛОВИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

*I.I. Mavrov, S.K. Dzhoraeva*

It was described the apoptosis regulation on cell culture L929, which caused C. trachomatis UGC. The proapoptosis cycloheximide action on cell line L929 monolayer was established. It was determined the profit from application of the L-cystein-hydrochloride (2.5 mg/ml) with L-tryptophan (20 mg/ml) and L-tryptophan (30 mg/ml) with zinc ( $10^{-9}$  mol/l) solution, which was applied for the diagnostic chlamydiae isolation and accumulation their biomass in cell culture L929.

**Key words:** cell culture L929, chlamydiae, solution of L-cystein-hydrochloride, solution of L-tryptophan, solution of  $ZnSO_4 \times 7H_2O$ .

Поступила 03.09.08

## ПРОЯВИ ГЕПАТОГЕННОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЯ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ДИСБІОЗУ

*В.І. Русин, В.В. Авдєєв, Н.В. Пошегорова*

*Ужгородський національний університет*

Обстежено 26 хворих на цироз печінки і 25 здорових людей аналогічного віку. Бактеріологічне дослідження мікрофлори товстої кишки у обстежуваних хворих дає підставу стверджувати, що серед вказаного контингенту населення поширений дисбіоз. Існує пряма залежність між функціональним станом печінки (Child-Pugh) при її цирозі та збільшенням частоти дисбіозу: при погіршенні функціонального стану печінки збільшувалася частота дисбіозу II та III ступеня.

**Ключові слова:** цироз печінки, мікробіоценоз кишечника, портальна енцефалопатія.

В останні десятиріччя зберігається стійкий зріст захворюваності хронічними дифузними ураженнями печінки вірусного, аліментарного та токсичного генезу. Хронічний гепатит і цироз печінки займають друге місце серед причин госпіталізації та втрати працездатності населення у віці 20–60 років [1].

На Україні, як і в усьому світі, відмічається суттєве збільшення захворюваності як хронічними гепатитами, так і цирозом печінки. Маніфестуючими ознаками захворювання є портальна гіпертензія, яка призводить до гепатоспленомегалії, варикозно розширених вен стравоходу та шлунка, портальної енцефалопатії, спленоренального синдрому [2].

Більшість авторів стверджують, що пусковим механізмом перелічених симптомів і синдромів є зміни спланхнічного кровообігу, які впливають не тільки на портопечінкову, але й на центральну гемодинаміку. Тривала портальна гіпертензія призводить також до кількісних і якісних порушень мікробіоценозу кишечника, пошкодження постепітеліального бар'єра сітки кровоносних капілярів кишечника з можливою транслокацією бактерій за межі стінки [3]. І чим більше виражена портальна гіпертензія, тим більше нейротоксинів, минаючи печінку, потрапляють у велике коло кровообігу, викликаючи явища портальної енцефалопатії.

За даними [4], печінкова енцефалопатія зустрічається більш ніж у 50 % хворих на цироз печінки, а у 70–78 % хворих з печінковою енцефалопатією виявляють її латентну форму, що значно погіршує можливість призначення адекватного лікування.

Клінічні симптоми печінкової енцефалопатії складаються з психічних, нервово-м'язових порушень і змін ЕЕГ. Ці симптоми можуть прогресувати від порушення уваги, зни-

ження здатності до розумової діяльності до розвитку печінкової коми. Порушення функції вищої нервової діяльності проявляються розвитком конструктивної апраксії, високим рівнем тривожності, зменшенням когнітивної рухомості, неможливістю швидкого переключення та сконцентрування уваги.

Дані [5–7] свідчать, що майже у всіх хворих з хронічними захворюваннями печінки виявляються зміни мікробіоценозу кишечника, які, у свою чергу, призводять до обтяження перебігу захворювань печінки, появи ускладнень і незадовільних результатів лікування.

Метою дослідження було оцінити кількісні та якісні порушення мікробіоценозу кишечника у хворих на цироз печінки та їхній можливий вплив на портальну енцефалопатію.

**Матеріал і методи.** Обстежено 26 хворих з цирозом печінки (17 чоловіків і 9 жінок), які знаходились на лікуванні в клініці ОКЛ м. Ужгорода, та 25 здорових людей (20 чоловіків і 5 жінок) аналогічного віку, які склали контрольну групу. Всі хворі основної групи відносились до груп А, В та С за функціональним станом печінки по Child-Pugh: до групи А – 5 (19,2 %), групи В – 6 (23,1 %) і групи С – 15 (57,7 %). Середній вік хворих цієї групи склав  $(47 \pm 2,6)$  років, осіб контрольної групи –  $(48 \pm 4,1)$  років.

На момент первинного обстеження у пацієнтів основної групи було зібрано скарги та анамнез. Основними скаргами хворих були важкість і біль у правому підребер'ї, здуття черева, збільшення розмірів черева, зниження апетиту, загальна слабкість і швидка втомлюваність.

Для виявлення дисбіозу проводили кількісний облік мікроорганізмів, які вирости на живильному середовищі агар, Сабуро, Ендо

та 5% -вому кров'яному агарі з перерахунком на 1 г фекалій, враховуючи при цьому дозу засіяного матеріалу та ступінь його розведення. Кількість мікроорганізмів кожного виду в 1 г досліджуваного матеріалу розраховували за формулою  $K = E / (k \cdot v \cdot v_p)$ , де  $K$  – кількість бактерій;  $E$  – сума колоній даного виду у всіх використаних розведеннях;  $v$  – об'єм суспензії, що нанесена на чашу;  $v_p$  – ступінь розведення. Крім того, на чашці з 5% -вим кров'яним агаром відмічали наявність гемолітичних форм як кишкової, так і кокової мікрофлори, відсоток їх від загальної кількості вирослих колоній, співвідношення кишкової та кокової мікрофлори. Наявність біфідобактерій визначали по характеру росту на середовищі Блаурокка та мікроскопії мазків, пофарбованих по Грамму. Кількість біфідобактерій і лактобацил в 1 г фекалій визначали по граничному розведенню, при якому спостерігався їх ріст.

Для раннього виявлення латентної форми печінкової енцефалопатії використовували спеціальні нейропсихометричні тести (тест зв'язку чисел, символічно-цифровий тест, шкала самооцінки, тест-лабіринт, методика «числовий квадрат»).

**Результати та їх обговорення.** Однією з патогенетичних ланок розвитку патологічного процесу і одночасно несприятливим наслідком хронічних захворювань печінки є дисбіотичні явища з боку товстої кишки. Це зумовлено різкими змінами середовища життя мікроорганізмів у кишці внаслідок порушень функціонального стану печінки, шлунка, підшлункової залози, кишечника, а також жовчовиділення. Кількісні та якісні порушення мікробіоценозу кишечника, що виникають як вторинні стани, можуть відігравати значну роль в патогенезі основного захворювання.

Зміни мікрофлори товстої кишки у хворих (основна група) та здорових (контрольна група) представлені в табл. 1.

Зміни аеробної флори: в основній групі зниження загальної кількості *E. coli* відмічено у 24 (92,3 %) осіб, у контрольній – у 2 (8 %); слабоферментативну *E. coli* висіяли у 22 (84,6 %) хворих і в контрольній групі – у 2 (8 %); гемолітичну кишкову паличку висіяли у 3 (11,5 %) осіб основної групи та не висіяли у осіб контрольної; умовно-патогенні ентеробактерії (переважно *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacea*, *Citrobacter Freandi*) висіяли у 23 (88,5 %) хворих та не висіяли у осіб контрольної групи.

Зміни анаеробної флори: рівень біфідобактерій та лактобактерій знижений у всіх (100 %) хворих та у 2 (8 %) осіб контрольної групи. В основній групі *Staphylococcus aureus* висіяний у титрі більше ніж 103 у 2 (7,6 %) осіб, у контрольній групі у титрі більше ніж 103 – у 1 (4 %) пацієнта. Щодо анаеробної флори, то в обох групах мало місце зниження рівня біфідобактерій нижче 107 і лактобактерій нижче 106 у 26 (100 %) пацієнтів основної групи та у 2 (8 %) осіб контрольної групи. Отже, зміни мікрофлори товстої кишки частіше мають місце у хворих з цирозом печінки, ніж у осіб контрольної групи (відповідно 100 та 8 %).

З дефіцитом ендогенної мікрофлори при гепатитах пов'язане зниження імунних механізмів. Особливу небезпеку становить наявність дисбіозу кишечника у хворих з цирозом печінки. Наявність порталної гіпертензії на фоні дисбіозу призводить до розвитку шунтової енцефалопатії. Зниження детоксикаційної функції мікрофлори шлунково-кишкового тракту веде до того, що кров, яка містить токсини, із кишечника тільки частково поступає по воротній вені в печінку, збільшуючи навантаження на її ферментні системи та приводить до метаболічних і структурних пошкоджень гепатоцитів, а більша частина крові по портокавальним шунтам, минаючи печінку, попадає у велике коло кровообігу.

Таблиця 1. Мікрофлора товстої кишки у осіб основної та контрольної груп

Показник	Норма	Основна група (n=26)		Контрольна група (n=25)	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%
Знижена загальна кількість <i>E. coli</i>	300–400 млн	24	92,4	2	8
Слабоферментативна <i>E. coli</i>	До 10 %	22	84,6	2	8
Гемолітична кишкова паличка	Немає	3	11,5	0	0
Умовно-патогенні ентеробактерії	Немає	23	88,5	0	0
Кількість патогенного стафілокока	До 10 <sup>3</sup>	2	7,6	1	4
Біфідобактерії <10 <sup>7</sup> КУО	10 <sup>7</sup> i >	26	100	2	8
Лактобактерії <10 <sup>6</sup> КУО	10 <sup>6</sup> i >	26	100	2	8

Клінічно дисбіоз проявлявся метеоризмом, урчанням у верхніх відділах живота у 22 (84,6 %) пацієнтів основної групи. Больовий синдром у вигляді ниючих болів у нижніх відділах живота турбував тільки 2 (7,6 %) хворих, діарея відмічалась у 1 (3,8 %) хворого, дисбіоз найчастіше проявляв себе дискомфортом у 14 (53,8 %) хворих.

Ступені дисбіозу оцінювалися за І.Б. Куваєвою та К.С. Ладодо [8]. У пацієнтів з компенсованим цирозом печінки дисбіоз I ступеня виявлений у всіх 5 хворих. У хворих з субкомпенсованим цирозом печінки половина пацієнтів (3) мали дисбіоз I ступеня, друга половина (3) – дисбіоз II ступеня. При цирозі печінки в стадії декомпенсації переважна частина хворих – 10 (66,7 %) мали дисбіоз III ступеня, інша частина хворих (5) – дисбіоз II ступеня. Портальна енцефалопатія латентного перебігу виявлена у 10 хворих (38,5 %). Із них у хворих з компенсованим перебігом – у 4, з субкомпенсованим перебігом – у 5, з декомпенсованим перебігом – у одного. Клінічні прояви печінкової енцефалопатії у вигляді психічних симптомів виявлялися в основному у хворих з субкомпенсованим і декомпенсованим перебігом цирозу печінки (табл. 2). Гепатогенну енце-

контрольної групи виявили латентно протікаючий дисбіоз I ступеня тільки у 2 хворих.

Як свідчать дані табл. 2, із погіршенням функціонального стану печінки виявляється збільшення частоти дисбіозу II та III ступеня з клінічними проявами портальної енцефалопатії.

Печінкова енцефалопатія як синдром неврологічних і когнітивних порушень, які можуть спостерігатися при різних ступенях важкості ураження печінки, будучи результатом метаболічних порушень, є потенційно зворотною. Дисбіоз II–III ступеня кишечника, який супроводжує хворих на цироз печінки, погіршує протікання портальної енцефалопатії. Ось чому нормалізація мікробного біоценозу має важливе значення при лікуванні хворих на цироз печінки, ускладнений печінковою енцефалопатією [5, 6].

#### Висновки

1. Бактеріологічне дослідження мікрофлори товстої кишки у обстежуваних хворих на цироз печінки дозволяє стверджувати про поширеність дисбіозу серед хворих вказаного контингенту.

2. Існує пряма залежність між функціональним станом печінки (Child-Pugh) при її цирозі та збільшенням частоти дисбіозу: при по-

Таблиця 2. Прояви гепатогенної енцефалопатії в залежності від ступеня печінкової недостатності та ступеня дисбіозу

Печінкова недостатність по Child-Pugh	Клінічні прояви гепатогенної енцефалопатії			Ступінь дисбіозу		
	латентна форма	клінічна стадія		I	II	III
		психічні симптоми	I			
A (n=5)	4	–	–	5	–	–
B (n=6)	5	1	–	3	3	–
C (n=15)	1	5	9	–	5	10

Примітка. II–IV клінічні стадії не спостерігалися.

фалопатію I ступеня виявлено у 9 хворих з декомпенсованим цирозом. У пацієнтів

гіршенні функціонального стану печінки збільшувалася частота дисбіозу II та III ступеня.

#### Література

1. Алексеева С.П., Курьшова М.А. Цирроз печени и его осложнения. Н. Новгород, 2004. 96 с.
2. Русин В.І., Сипливий В.О., Русин А.В. и др. Декомпенсований цироз печінки. Ужгород, 2006. 229 с.
3. Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Липницкий Е.М. Исследование пристеночной микрофлоры желудочно-кишечного тракта у человека в норме и при патологии. Вестник РАМН 2004; 2: 43–47.
4. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит, 2006. 590 с.
5. Анохина Г.А., Харченко Н.В. Роль микрофлоры кишечника в норме и при патологии. Здоров'я України 2007; 7, 1: 12–14.
6. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: Современное состояние проблемы. М., 2007. 304 с.
7. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Захаренко С.М. Дисбактериоз кишечника: вопросы и ответы. М., 2006. 64 с.
8. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. М.: Медицина, 1991. 240 с.

**ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕПАТОГЕННОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ДИСБИОЗА*****В.И. Русин, В.В. Авдеев, Н.В. Пошегорова***

Обследовано 26 больных с циррозом печени и 25 здоровых людей аналогичного возраста. Бактериологическое исследование микрофлоры толстого кишечника у обследованных больных позволяет утверждать, что среди данного контингента населения распространен дисбиоз. Существует прямая зависимость между функциональным состоянием печени (Child-Pugh) при ее циррозе и увеличением частоты дисбиоза: при ухудшении функционального состояния печени увеличивалась частота дисбиоза II и III степени.

***Ключевые слова:*** цирроз печени, микробиоценоз кишечника, портальная энцефалопатия.

**PATHOGENIC HEPATIC ENCEPHALOPATHY DEPENDING ON THE DEGREE OF LIVER INSUFFICIENCY AND DISBIOSIS*****V.I. Rusin, V.V. Avdeyev, N.V. Poshegorova***

We have examined 26 patients with hepatic cirrhosis and 25 healthy people of the same age. Bacteriological study of microflora of the colon in the examined patients with hepatic cirrhosis has proved that disbiosis is widely spread in such patients. There is direct dependence on the functioning state of hepatic (Child-Pugh) in patients with hepatic cirrhosis and the increase of the disbiotic frequency. When the functioning state of hepatic has become worse the frequency of disbiosis of the II and III stages has increased.

***Key words:*** hepatic cirrhosis, intestinal microbiocenosis, portal encephalopathy.

*Поступила 19.11.08*

## ДОСЛІДЖЕННЯ ДАВНОСТІ УТВОРЕННЯ КРОВ'ЯНИХ СЛІДІВ, СФОРМОВАНИХ З КРОВІ ЖИВОЇ ТА ПОМЕРЛОЇ ОСОБИ

*О.Д. Боягіна*

*Харківський національний медичний університет*

Досліджено плями крові живої людини та трупа з метою встановлення ступеня виходу хлоридів із плям. Встановлено, що динаміка зміни ширини облямівки хлоридів навколо плям, сформованих кров'ю як живої людини, так і трупа в однакові періоди часу, суттєво не різниться і може бути використана для визначення давності їх утворення. Відмічено, що на газетному папері ширина облямівки хлоридів була більшою, ніж на текстильних тканинах. Це може свідчити про деякий вплив структури предмета-носія на динаміку формування облямівки хлоридів.

**Ключові слова:** давність утворення плям крові, ширина облямівки хлоридів, донорська кров, фібринолізна кров.

При дослідженні речових доказів у судово-медичній практиці значний інтерес становить вирішення питання про давність формування слідів крові на місці злочину, особливо в тих випадках, коли вони сформовані в різні періоди: до та після смерті жертви. На сучасному етапі в практиці судово-медичних експертів є тільки один досить простий метод встановлення давності утворення плям крові, розроблений Е. Вайнігом [1]. Цей метод базується на встановленні давності утворення слідів крові за ступенем виходу з плями іонів хлору, які поступово дифундують у предмет-носії з утворенням довкола сліду своєрідної облямівки хлоридів. Іони хлору при хімічній обробці нітратом срібла можна перевести у хлорид срібла, сліди якого після промивання і відновлення виглядають як чорна облямівка довкола плями, за шириною якої можна встановити давність формування сліду крові. Але достовірно невідомо, чи буде співпадати динаміка дифузії іонів хлору в залежності від давності утворення сліду крові живої людини і крові трупа. Теоретично можна припустити, що кров із пошкоджених судин живої людини у зв'язку з процесом коагуляції та ретракції на відміну від трупної крові має дещо відмінні фізичні властивості щодо дифузії в предмет-носії. Чи вплине це на динаміку формування облямівки хлоридів довкола плями?

Відомо, що в крові хлор зустрічається в основному у вигляді хлористого натрію, вміст якого коливається від 0,56 до 0,60 % по відношенню до маси тіла (560–600 мг %). В еритроцитах знаходиться головним чином калієва сіль соляної кислоти, у плазмі – кальцієва та натрієва.

Автори [2, 3] при дослідженні морфології крові тих, хто передчасно загинув, дійшли

висновку, що кров живої людини (донорська) і трупна кров (фібринолізна) ідентичні. Цільна фібринолізна кров має наступний склад: гемоглобін – 68 %, еритроцити – 4 406 000, лейкоцити – 6900, гематокрит – 42/58, загальний білок – 8,60 г %, альбуміни – 5,32 г %, глобуліни – 3,28 г %, білковий коефіцієнт – 1,62, рештковий азот – 38 мг %, цукор – 27 мг %, хлориди – 575 мг %.

При вивченні морфологічного складу постагональної крові [4–7] було встановлено, що в крові, яка вилучена в найближчі 2–7 год після смерті, спостерігається чітко виражена тенденція до загущіння: збільшені кількість гемоглобіну, а також еритроцитів і лейкоцитів, що може бути обумовлено виходом із судинного русла рідкої частини крові.

Зміни електролітного складу у фібринолізній та постагональній крові ідентичні й виражаються головним чином у значній її гіперкаліємії. Кожна година перебування крові в судинному руслі трупа змінює її електролітний склад через прогресуючу гіперкаліємію.

Вміст хлоридів у постагональній крові коливається від 50 до 67 ммоль/л і складає у середньому 58,4 ммоль/л. Причина смерті, тривалість агонії, терміни вилучення крові суттєво не впливають на кількість хлоридів у крові. Аналогічні дані були отримані й при дослідженні фібринолізної крові.

Метою дослідження було вивчення та порівняння ступеня виходу хлоридів із плям, утворених донорською та фібринолізною кров'ю.

**Матеріал і методи.** Експеримент виконано на двох зразках текстильних тканин (бавовняній і натуральному шовку) і одному паперовому з 60 плямами крові живої людини та плямами фібринолізної крові, які зберігалися в кімнатних умовах при вологості повітря

ря 65–75 % і температурі 20–22 °С. Зразки поміщали в реактив, який складався із 5 мл 10% -вого розчину нітрату натрію, 1 мл концентрованої азотної кислоти та 50 мл 1% -вого розчину нітрату срібла, після обробки реактивом промивали дистильованою водою, підкисленою азотною кислотою для видалення нітрату срібла, що не вступив у реакцію з хлоридами. Потім зразки поміщали в реактив, який складався із однієї частини 35% -вого розчину формаліну та 10 частин 2% -вого розчину їдкої луги, після чого промивали дистильованою водою та висушували на фільтрованому папері. Далі зв'язок з плямою повертали на місце, звідки він був вирізаний, і визначали, наскільки відрізняються межі виявленої картини розповсюдження хлоридів від меж сусідніх ділянок плями.

**Результати та їх обговорення.** Дослідження плям крові живої людини показало, що через добу облямівка хлоридів з'являється вперше навколо плями на газетному папері. Через тиждень відмічалось стійке збільшення ширини облямівки до 2,5–2,8 мм, через два тижні – до 3,9–4,1 мм, до кінця третього місяця – до 4,3–4,5 мм. Подібна динаміка зростання ширини облямівки спостерігалась і на газетному папері з плямами фібринолізної крові.

*Ширина облямівки хлоридів при дослідженні плям донорської та фібринолізної крові ( $M \pm t$ )*

Предмет-носіє	Облямівка хлоридів, мм, через термін			
	1 тиждень	2 тижні	2 міс	3 міс
<i>Донорська кров</i>				
Бавовняна тканина	0,37±0,04	0,91±0,03	1,12±0,04	1,67±0,07
Шовк натуральний	0,25±0,05	0,65±0,04	0,91±0,03	1,23±0,06
Папір газетний	2,65±0,04	4,00±0,04	4,25±0,05	4,44±0,04
<i>Фібринолізна кров</i>				
Бавовняна тканина	0,31±0,04	0,84±0,03	1,08±0,03	1,75±0,06
Шовк натуральний	0,31±0,05	0,59±0,02	0,86±0,03	1,11±0,03
Папір газетний	2,58±0,03	3,92±0,03	4,22±0,05	4,52±0,03

При порівняльному дослідженні плям донорської та фібринолізної крові, розміщені

них на текстильних тканинах, також відмічалось практично однакове збільшення ширини облямівки хлоридів (таблиця). Суттєвих відмінностей між динамікою росту ширини облямівки хлоридів навколо плям донорської та фібринолізної крові не встановлено. Поряд з цим, була помічена загальна тенденція до значно більшого зростання ширини облямівки у випадках, коли плями крові знаходились на газетному папері.

**Висновки**

Динаміка зміни ширини облямівки хлоридів довкола плям, сформованих в однакові періоди з крові живої людини та крові померлої особи, суттєво не різниться. Це означає, що фізико-біологічні процеси коагуляції та ретракції крові живої особи, яка потрапила з судини у зовнішнє середовище, майже не впливають на процес дифузії іонів хлору, ступінь якої є важливою ознакою давності формування сліду крові. Динаміка зміни ширини облямівки хлоридів довкола плями крові незалежно від того, мав об'єкт дослідження прижиттєве чи посмертне походження, може бути використана для визначення давності її утворення. Незалежно від виду крові на газетному папері ширина облямівки хлоридів була більшою, ніж на текстильних тканинах. Це може свідчити про деякий

вплив структури предмета-носія на динаміку формування облямівки хлоридів.

**Література**

1. *Weinig E.* Eine Methode zur Alterbestimmung von Blut- und Spermaflecken. Deutsche Zeitschrift für gerichtliche Medizin, 1954; 43: 1–10.
2. *Скундина М.Г., Баренбойм С.И.* О переливании трупной крови людям. Тр. 22-го Всесоюз. съезда хирургов. М., 1934: 183–185.
3. *Скундина М.Г., Гинзбург Р.Е., Русаков А.В.* Биохимические изменения в трупной крови. Со-врем. хирургия 1935; 6, 7: 80–89.
4. *Симонян К.С., Гутионтова К.П., Цуринова Е.Г.* Посмертная кровь в аспекте трансфузиологии. М.: Медицина, 1975. 272 с.
5. *Гутионтова К.П.* Минеральный и биохимический состав постагональной крови. Переливание трупной крови и некоторые вопросы гомопластики. М., 1967: 51–54.

6. *Гутионтова К.П.* К вопросу о гиперкалиемии постагональной крови. Актуальные вопросы неотложной хирургии. М., 1967: 297–301.

7. *Гутионтова К.П.* Некоторые особенности постагональной крови. Пробл. гематологии 1968; 5: 20–21.

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ДАВНОСТИ ОБРАЗОВАНИЯ КРОВЯНЫХ СЛЕДОВ, ОБРАЗОВАННЫХ КРОВЬЮ ЖИВОГО ЧЕЛОВЕКА И ТРУПА

*О.Д. Боягина*

Исследованы пятна крови живого человека и трупа с целью установления степени выхода хлоридов из пятен. Установлено, что динамика изменения ширины каймы хлоридов вокруг пятен, образованных кровью живого человека и кровью трупа в одинаковые периоды времени, существенно не различается и может быть использована для определения давности их образования. Отмечено, что на газетной бумаге ширина каймы хлоридов была больше, чем на текстильных тканях. Это может свидетельствовать о некотором влиянии структуры предмета-носителя на динамику формирования каймы хлоридов.

**Ключевые слова:** давность образования пятен крови, ширина каймы хлоридов, донорская кровь, фибринолизная кровь.

#### RESEARCH OF REMOTENESS FORMATION OF BLOOD STAINS ALIVE PERSON AND DEAD BODY

*O.D. Boyagina*

It has been research of blood stains alive person and dead body blood. The aim of the research was to explore and compare the yield of chlorides from the stain. In the course of the research it was cleared out that the time history of the width of alive person blood stain edging and the dead body blood stain edging does not differ appreciably. It can be used for the determination of those blood stains prescription. It was detected that the chlorides edging on the newsprint is wider than on the fabric. It can give evidence of some influence of the subject-bearer structure on the time history of chlorides edging.

**Key words:** blood stains prescription, width of chlorides edging, donated blood, fibrinolytic blood.

*Поступила 05.06.08*

## КОРЕКЦІЯ РАДІОІНДУКОВАНИХ СЕКСУАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ АДАПТОГЕНАМИ РОСЛИННОГО ТА ТВАРИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

*Н.О. Карпенко*

*ДСНВП «Чорнобильський радіоекологічний центр», м. Чорнобиль  
ДУ «Інститут проблем ендокринної патології  
ім. В.Я. Данилевського АМН України», м. Харків*

За умов зовнішнього опромінювання досліджували ефективність екстракту елеутерокока, а внутрішнього – біополімеру зі спіруліни або Біполану для корекції радіаційно індукованих сексологічних розладів у самців щурів. Знайдено, що маніпуляції з зондом під час уведення розчинів призвели до активації статевої поведінки щурів, на тлі чого нівелювалась дія елеутерокока. У разі внутрішнього опромінювання відтворювались сексологічні розлади, подібні таким у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС: зменшення частки особин з повноцінним статевим актом, поява ознак розвитку еректильної дисфункції, зменшення статевого потягу. Введення біополімеру спіруліни або Біполану дещо покращувало якісні характеристики груп, показники копулятивної складової статевої поведінки. У разі застосування Біполану відбувалася більш повна компенсація радіоіндукованих порушень.

*Ключові слова:* іонізуюча радіація, малі дози, самці щурів, статеві поведінка, адаптогени.

Сексуальна складова процесу відтворення, яка відповідає за перенесення спадкового генетичного матеріалу сексуальному партнеру, ініціює складні події в організмі самки, які закінчуються заплідненням яйцеклітин. Внаслідок опромінювання сексуальна функція самців тварин і чоловіків може погіршуватись [1–3], що потребує відповідної корекції.

Здатність посилювати неспецифічну резистентність організму, адаптогенні, слабкі протирадіаційні властивості, доступність, нетоксичність препаратів, отриманих з морепродуктів або водоростей (МІГІ-К, Біполан, зостерин, еламін, спіруліна), цілком виправдовують їх застосування для профілактики та корекції радіаційно зумовлених порушень [4–7].

Метою дослідження було визначення придатності ВС (біополімеру зі спіруліни) [8], білково-вуглеводного концентрату чорноморських мідій, Біполану для корекції сексуальних розладів у самців щурів, які у натурних умовах зони відчуження ЧАЕС були піддані дії хронічного внутрішнього опромінювання в малих дозах. Для порівняння ефектів досліджувався екстракт елеутерокока, застосований у щурів за умов фракціонованого зовнішнього опромінювання. Це дозволило також оцінити придатність експериментальних моделей для перевірки ефективності препаратів лікувально-профілактичної дії.

**Матеріал і методи.** В експериментах були використані 68 статеві активних самців і

30 самок щурів популяції Вістар. Самців щотижня підсаджували до рецептивних самок для формування стереотипних реакцій. Показники поведінки 5-го тесту приймали за вихідні.

У першій серії дослідів три групи щурів (22 голови) були опромінені на рентгенівському апараті РУМ-17 (напруга 150 кВт, сила току 7 мА, фільтр 1 мм Сu + 1 мм Аl, тубус F=40 см, клітка 20×20 см). Потужність середньої дози по фантому складала  $1,06 \times 10^{-2}$  Гр/хв, сумарна доза за 3 доби – 750 мГр. Щури за 5 днів до опромінювання та 3 дні під час його одержували екстракт елеутерокока в дозі 5 мг/кг маси тіла (per os). Щурам контрольної групи вводили еквівалентний об'єм розчинника. Були задіяні ще дві групи щурів (усього 15 голів), підданих псевдоопромінюванню, одні з яких вводили розчинник. Дослідження поведінки проводили через 1 та 7 діб після впливу.

Ще з 31 щура випадковим чином було сформовано три групи: Д1, Д1+ВС та Д1+Біполан, які протягом 45 діб опромінювали в умовах віварію в м. Чорнобиль. Зовнішня компонента опромінення була сталого (4060 мГр), внутрішня створювалася за рахунок аліментарного надходження радіонуклідів з харчами, отриманими у зоні відчуження ЧАЕС, та питною водою із свердловини, розведеною до певної концентрації  $^{137}\text{Cs}$  та  $^{90}\text{Sr}$ . На підставі кількісного та якісного складу ізотопів визначалась поглинена доза на усе тіло, яка через 45 діб становила  $\approx 73$  мГр [9].

Препарат БС (0,4 г/кг маси тіла) згодували 24 дні (з 21-го по 45-й день досліду) 9 щурам групи Д1+БС. Біполан (0,2 г/кг маси тіла) згодували 14 днів (з 31-го по 45-й день досліду) 8 щурам групи Д1+Біполан.

Статеву поведінку досліджували по закінченні введення препаратів. У щовечірніх тестах реєстрували кількість реакцій самця на рецептивну самку за 15 хв, а саме садок, інтромісії, еякуляції, розраховували величину коефіцієнта садки/інтромісії. За допомогою секундоміра фіксували латентність перших садок (ЛатС), інтромісії (ЛатІнт), еякуляції (ЛатЕ), тривалість постеякуляторного інтервалу.

З огляду на характер розподілу даних у вибірках дані представлені як Ме (медіана) та Q25 й Q75 (процентилі). Відмінність між групами визначали за критеріями U Манна-Уїтні або Q Данна у разі множинних порівнянь та  $\chi^2$  – для частотних характеристик [10].

**Результати.** Тестування статевої поведінки тварин на 1-шу добу після завершення

зовнішнього опромінювання показало, що пероральне введення розчинника активувало статеву поведінку як псевдоопромінених, так і опромінених щурів, що проявлялося у зростанні кількості еякуляцій за час тесту, скороченні ЛатІнт, ЛатЕ, тривалості постеякуляторного інтервалу, зменшенні кількості інтромісій до першої еякуляції (табл. 1). Такі зміни дозволяють розцінювати реакцію щурів на маніпуляцію з зондом як стрес, який нівелював дію зовнішнього опромінювання у малих дозах на поведінку тварин. За цих умов застосування екстракту елеутерококу не мало помітного ефекту, за винятком незначного зростання ЛатІнт на 7-му добу після опромінювання (табл. 2). Отримані дані дещо співпадають з висновком про меншу активність екстракту елеутерокока порівняно з пантокрином [11] і показують необхідність моделі більш чіткого відтворення сексуальних розладів. Тому, ґрунтуючись на результатах попередніх досліджень про більш виразні та вагомні порушення статевої пове-

Таблиця 1. Дані статевої поведінки самців, яким вводили розчини за допомогою зонда протягом 1-ї доби

Показник	Стат. показник	Псевдоопромінювання (n=8)	Псевдоопромінювання+розчинник (n=7)	Опромінювання ПД 750 мГр (n=8)	Опромінювання ПД 750 мГр+розчинник (n=7)
<b>Садка (С):</b>					
кількість	Me Q25; Q75	7,5 5; 12	3 2; 14	15 5,5; 28	4 2; 6
латентність, с	Me Q25; Q75	10 5; 30	4,5 3; 6,5	9 5; 29	30 2; 155
<b>Інтромісія (Інт):</b>					
кількість	Me Q25; Q75	13 7; 15	12,5 10; 13	9,5 5; 13	12 11; 14
латентність, с	Me Q25; Q75	10,5 10; 19	7 6,5; 10	23 14; 52,5	11 8; 62
<b>Еякуляція:</b>					
кількість	Me Q25; Q75	1 1; 2	2* 2; 3	0 0; 1	2* 2; 2
латентність, с	Me Q25; Q75	443 300; 470	221* 106; 283	>900 790; >900	231* 130; 314
Постеякуляторний інтервал, с	Me Q25; Q75	445 210; 820	287* 275; 358	>900 >900; >900	327* 265; 393
Інтромісії до еякуляції	Me Q25; Q75	13,5 12; 14	7* 6; 7	11 10; 15	7* 5; 10
Коефіцієнт С/Інт	Me Q25; Q75	0,46 0,38; 0,64	0,33 0,20; 1,00	1,56 0,50; 1,98	0,31* 0,17; 0,63

Примітка. \* p<0,05; вірогідно порівняно з відповідною групою щурів, що не отримували розчинник.

Таблиця 2. Дані статевої поведінки щурів після застосування екстракту елеутерокока (зовнішнє опромінювання) (n=7)

Показник	Стат. показник	Опроміюван- ня+ розчинник	Опроміюван- ня+ елеутеро- кок	Опроміюван- ня+ розчинник	Опроміюван- ня+ елеутеро- кок
		1-ша доба		7-ма доба	
Садка (С):					
кількість	Me Q25; Q75	4 2; 6	3 1; 6	6 3; 9	5,5 4; 12
латентність, с	Me Q25; Q75	30 2; 155	6,5 6; 8	5 4; 215	7 5; 14
Інтромісія (Інт):					
кількість	Me Q25; Q75	11 9; 19	12,5 11; 16	11 9; 19	13 11; 16
латентність, с	Me Q25; Q75	11 8; 62	11,5 9; 14	7 5; 8	15,5* 10; 30
Еякуляція:					
кількість	Me Q25; Q75	2 2; 2	2 1; 2	2 1; 2	2 2; 2
латентність, с	Me Q25; Q75	231 130; 314	169,5 128; 314	227 133; 321	116 73; 332
Постеякуляторний інтервал, с	Me Q25; Q75	327 265; 393	322,5 294; 389	333 255; 401	309 295; 350
Інтромісії до еякуляції	Me Q25; Q75	7 5; 10	9 7; 9	7 5; 10	7 7; 9
Коефіцієнт С/Інт	Me Q25; Q75	0,31 0,17; 0,63	0,27 0,10; 0,38	0,33 0,27; 0,67	0,64 0,36; 0,80

Примітка. \*  $p < 0,05$ .

дінки у щурів за умов дії малих доз при хронічному опромінюванні [12], використали саме таку модель.

Опроміювання у такий спосіб призвело до того, що в групі спочатку сексуально активних тварин статистично достовірно зменшилась частка самців, які завершували паркування еякуляцією (зменшення зі 100 до 62,5 %,  $p < 0,05$  за  $\chi^2$ ). Майже в 2,3 раза зменшилась частка щурів, які були спроможні

розпочати другу сесію копуляцій (табл. 3). Статева поведінка цих тварин характеризувалась зменшенням частоти копуляцій (інтромісій і еякуляцій), що мало наслідком зростання коефіцієнта садки/інтромісії з 0,36 до 1,01 ( $p < 0,05$  за критерієм U) та значним зростанням їх латентності. При цьому медіана постеякуляторного інтервалу ставала більше тривалості тесту і була достовірно більша за таку у вихідних дослідах (табл. 4).

Таблиця 3. Частка тварин, у яких були відзначені окремі елементи статевої поведінки після опромінювання (протягом 1,5 міс) та вживання адаптогенів, %

Наявність елемента поведінки	Вихідний рівень	Д1	Д1+БС	Д1+Біполан
Садка	100	100	88,9	75
Інтромісія	100	87,5	77,8	100
Еякуляція	100	62,5*	66,7	75
Початок другої серії парувань	85,7	37,5*	33,3*	25*

Примітка. \*  $p < 0,05$  за  $\chi^2$ ; відмінність вірогідна порівняно з вихідними даними.

Таблиця 4. Дані статевої поведінки щурів після застосування біополімеру зі спіруліни або Біполану

Показник	Стат. показник	Вихідний рівень (n=14)	Д1 (n=14)	Д1+БС (n=9)	Д1+Біполан (n=8)
<b>Садка (С):</b>					
кількість	Me	7	6,5	6	1,5
	Q25; Q75	4; 7	5; 11	2; 12	1; 9
латентність, с	Me	27,5	97,5	171*	198*
	Q25; Q75	8; 100	38; 280	65; 600	40; 721
<b>Інтромісія (Інт):</b>					
кількість	Me	15,5	8,5*	13*	12,5*
	Q25; Q75	13; 19	4,5; 14	7; 15	11,5; 14
латентність, с	Me	15	120*	90*	35
	Q25; Q75	14; 36	31; 372	22; 252	17,5; 53
<b>Еякуляція:</b>					
кількість	Me	2	1*	1*	1
	Q25; Q75	1; 2	0; 1	0; 1	0,5; 1,5
латентність, с	Me	242	589*	551*	475
	Q25; Q75	165; 340	291; >900	325; > 900	328; 744
Постеякуляторний інтервал, с	Me	343	>900*	>900	>900*
	Q25; Q75	312; 490	442; >900	330; >900	616; >900
Інтромісії до еякуляції	Me	10,5	9	9	10,5
	Q25; Q75	8; 11	6; 11	9; 13	8; 13
Коефіцієнт С/Інт	Me	0,36	1,01*	0,47	0,38 <sup>#</sup>
	Q25; Q75	0,28; 2,00	0,45; 1,00	0,14; 1,00	0,08; 0,83

*Примітка.*  $p < 0,05$ ; \* за критерієм Q Данна, статистично достовірні відмінності від вихідних показників; # за критерієм U, статистично достовірні відмінності від показників групи радіологічного контролю (Д1).

У групі щурів, яким згодовували БС починаючи з 21-ї доби заміни питної води на радіоактивний розчин, частка тварин, у яких реєстрували еякуляцію, не відрізнялась від такої на вихідному рівні. Але статистично достовірно ставало менше щурів, здатних розпочати другу сесію паруваль.

Дані свідчать, що вживання БС є недостатнім для повної компенсації індукованих сексуальних розладів, і в поведінці тварин зберігаються відхилення, аналогічні таким у самців групи Д1: статистично достовірне (але менш виражене) зменшення кількості інтромісій, завершуючого елемента еякуляції, зростання латентності окремих елементів статевої поведінки (ЛатС, ЛатІнт, ЛатЕ). Із позитивної дії можна відмітити нормалізацію коефіцієнта садки/інтромісії (деяке поліпшення копулятивної складової поведінки) та скорочення тривалості постеякуляторного інтервалу (нормалізація діяльності нейрогенних механізмів).

В групі Д1+Біполан зміни частотних (якісних) характеристик були аналогічні тим, що спостерігались у групі Д1+БС, тобто зменшення частки тварин, у яких реєструється еякуляція, було менш вираженим і не набувало статистичної вірогідності (див. табл. 3).

У щурів групи Д1+Біполан порушення поведінки менш виразні порівняно з відповідним контролем. Статеві розлади проявлялися зменшенням кількості інтромісій за час тесту, зростанням часових характеристик садок та постеякуляторного інтервалу. Позитивним можна вважати відсутність статистично достовірного зменшення кількості еякуляцій, нормалізацію їх латентності, крім того, й зменшення медіани коефіцієнта садки/інтромісії.

Визначену спроможність досліджених адаптогенів поліпшувати статево поведінку опромінених щурів можна пояснити, по-перше, їх значною антиоксидантною активністю.

тю, яка, наприклад, у БС була у 6 разів більше, ніж у нативної водорості [8]. Така дія зменшує наслідки окисного стресу в організмі, а комплекс біологічно активних сполук, зокрема глікозаміногліканів, глікопротеїнів, фукоціанінів, вітамінів, мікро- та макроелементів, поліненасичених жирних кислот, сприяє поновленню багатьох функцій в організмі. Це підтверджується даними [13], що у щурів, які були піддані внутрішньому опромінюванню у такий же спосіб, застосування БС попереджало розвиток радіогенних змін у причетній до регуляції статевої поведінки ГАМК-ергічній системі в корі великих півкуль мозку, гіпокампі та довгастому мозку.

#### Висновки

1. Для перевірки ефективності препаратів щодо радіаційно індукованих сексуальних розладів доцільно використовувати модель хронічного внутрішнього опромінювання у малих дозах, що дозволяє змодельювати в експерименті комплекс сексологічних роз-

ладів, подібний такому у чоловіків – ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, а саме зменшення частки особин з повноцінним статевим актом, поява ознак розвитку еректильної дисфункції, зменшення статевого потягу.

2. Екстракт елеутерокока (5 мг/кг маси тіла) за умов зовнішнього опромінювання не справляв помітної позитивної дії на статево поведінку опромінених самців щурів.

3. При вживанні біополімеру зі спіруліни дещо поліпшувались якісні характеристики групи щурів з поглиненою дозою 73 мГр, але повної нормалізації радіаційно індукованих відхилень не відбувалося.

4. В групі опромінених тварин, що одержували Біполан, більше самців зберігали повноцінну статево поведінку, у них відбувалась більш повна компенсація сексуальних розладів. Позитивним при застосуванні Біполану було поліпшення усіх характеристик еякуляції та нормалізація копулятивної складової поведінки.

#### Література

1. Гладкова А.И., Карпенко Н.А., Золотухина В.Н. Динамика полового поведения после облучения. Актуальные проблемы ликвидации медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. Укр. науч.-практ. конф., г. Киев, 21–23 апр. 1992 г. К., 1992: 70.
2. Евдокимов В.В., Еразова В.И., Демин А.И. и др. Состояние репродуктивной системы у мужчин, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Мед. труда и пром. экол. 1993; 3–4: 25–26.
3. Goncharov N.P., Katsiya G.V., Kolesnikova G.S. et al. Endocrine and reproductive health status of men who had experienced short-term radiation exposure at Chernobyl. Int. J. Androl. 1998; 21, 5: 271–276.
4. Постригач Н.О. Вплив спіруліни на морфофункціональний стан сперматозоїдів та тестикул опромінених щурів. Междунар. журн. радиац. медицины 2001; 3, 1–2: 277.
5. Руднев М.И., Порохняк-Гановская Л.А., Чаяло П.П. и др. Пищевые продукты и добавки, минимизирующие отрицательные эффекты радиации. Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы. Кн. 3. Радиобиологические аспекты Чернобыльской катастрофы. Под ред. В.Г. Бебешко и А.Н. Коваленко. К.: Медэкол МНИЦ БИО-ЭКОС, 1999: 173–199.
6. Инструкция по применению биологически активного препарата Биполан // www.galen.com.ua
7. Карпов Л.М., Броун И.И., Полтавцева Н.В. и др. Пострадиационное применение витаминосо-держакщих комплексов и экстракта фикоцианина при лучевом поражении. Радиационная биология. Радиационная экология 2000; 40, 3: 310–314.
8. Пат. 32658А. Україна. Біополімер із мікроводорості спіруліни і спосіб його отримання. Л.Я. Поліщук, Г.Ю. Віноградова, Н.О.Карпенко та ін.; Заяв. 04.06.96; Опубл. 15.02.01. Бюл. № 1.
9. Дрозд І.П., Липська А.І., Алесіна М.Ю. та ін. Експериментальне моделювання хронічного комбінованого (внутрішнього та зовнішнього) опромінення тварин. Вплив радіаційного фактора Чорнобильської зони відчуження на організм тварин. За ред. М.Ю. Алесіної та Я.І. Серкіза. К.: Атіка, 2006: 8–26.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
11. Карпенко Н.О., Чуб Н.Н., Алесіна М.Ю., Бризгалова Г.А. Репродуктивна функція самців щурів, яких піддавали хронічному комбінованому опромінюванню у малих дозах. Вплив радіаційного фактора Чорнобильської зони відчуження на організм тварин. За ред. М.Ю. Алесіної, Я.І. Серкіза. К.: Атіка, 2006: 93–123.
12. Кропотов А.В., Лисаковская О.В., Хотимченко Ю.С. Сезонные изменения эффективности адаптогенов на половое поведение экспериментальных животных. Эксперим. клин. фармакол. 2001; 64, 6: 60–62.
13. Мішуніна Т.М., Пількевич Л.І., Алесіна М.Ю. Нейрохімічні механізми регуляції стану ендокринної системи та процесів адаптації до хронічного впливу радіації. Вплив радіаційного фактора Чорнобильської зони відчуження на організм тварин. За ред. М.Ю. Алесіної та Я.І. Серкіза. К.: Атіка, 2006: 26–43.

**КОРРЕКЦИЯ РАДИОИНДУЦИРОВАННЫХ СЕКСУАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ АДАПТОГЕНАМИ РАСТИТЕЛЬНОГО И ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ*****Н.А. Карпенко***

В условиях внешнего облучения исследовали эффективность экстракта элеутерококка, а внутреннего – биополимера спирулины или Биполана для коррекции радиационно индуцированных половых расстройств у самцов крыс. Обнаружено, что манипуляции с зондом во время введения препарата или растворителя привели к активации полового поведения крыс, на фоне чего нивелировалось действие элеутерококка. При внутреннем облучении возникали сексологические расстройства, подобные таким у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС: уменьшение доли особей с полноценным половым актом, появление признаков развития эректильной дисфункции, уменьшение полового влечения. Введение биополимера спирулины или Биполана несколько улучшало качественные характеристики групп и показатели копулятивной составной полового поведения. При использовании Биполана компенсация радиоиндуцированных нарушений была более полной.

**Ключевые слова:** *ионизирующая радиация, малые дозы, самцы крыс, половое поведение, адаптогены.*

**CORRECTION OF RADIATION INDUCED SEXUAL DISEASE BY ADAPTOGENS OF ANIMAL AND PLANT ORIGIN*****Н.А. Карпенко***

The effectiveness of eleuterococcus under condition of external irradiation or biopolymer of spirulina (BS) and Bypolane under condition of internal irradiation for correction of sexual disease has been analyzed. Stress effect of the manipulations with esophageal probe and activation of male sexual behavior was found. It's to reduce to zero the eleuterococcus effect. Under internal irradiation was appearing sexology breaks similar to ones of liquidators of consequence of Chernobyl accident, such as the decrease of part of males with complete sexual act, signs of erectile dysfunction, diminution of libido. Qualitative characteristics of groups and indexes of coupling behavior improved after a few administration of BS or Bypolane against a background of the chronic internal irradiation. The compensation of radiation induced sexual breaks was more complete after using of Bypolane.

**Key words:** *irradiation, low doses, male rats, sexual behavior, adaptogens.*

*Поступила 14.08.08*

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КУЛЬТУРЫ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ИССЛЕДОВАНИЯХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

*И.В. Болтина*

*Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя, г. Киев*

Выполнены эксперименты по изучению мутагенных и антимутагенных свойств фармпрепаратов. Описано использование «преинкубации» для доказательств антимутагенных свойств сорбентов на примере Энтеросгеля. Показана целесообразность использования цитогенетических показателей при клинической апробации препаратов. Описана модификация препаратом *in vitro* культур лимфоцитов периферической крови больных для прогноза применения препарата.

**Ключевые слова:** лимфоциты периферической крови, фармпрепараты, мутагенные и антимутагенные свойства.

Согласно Методическим указаниям [1], в стандартную схему испытаний лекарственных препаратов, включающую в себя четыре теста, входит и учет хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов человека – цитогенетический тест *in vitro*, направленный на выявление индукции хромосомных нарушений в культивируемых клетках, в данном случае лимфоцитов периферической крови, которые равномерно распределены и находятся в одной фазе клеточного цикла (G<sub>0</sub>). Метод изучения хромосом на стадии метафазы является наиболее информативным, поскольку позволяет исследовать весь спектр структурных и количественных повреждений хромосом. Это один из наиболее отработанных, стандартизированных и распространенных методов, который дает возможность достаточно объективно оценивать результаты, полученные разными авторами.

**Материал и методы.** Лимфоциты периферической крови культивировали согласно общепринятому методу D. Hungerford [2] на протяжении 52 часов с модификациями, принятыми в лаборатории [3], что позволяло исследовать клетки первого митоза. В эксперименте использовали культуру лимфоцитов, полученную от практически здорового донора – женщины 36 лет, которая не принимала медицинских препаратов и не проходила в течение года рентгенологических исследований. Отбор метафазных пластинок для цитогенетического анализа, классификация и метод подсчета aberrаций хромосом были общепринятыми [4, 5]. Анеуплоидные клетки подсчитывали согласно методике [6]. Для цитогенетического анализа использовали метафазные пластинки без перекрещиваний хромосом, которые содержали (46±2) хромосомы

для фоновой частоты aberrаций и от 24 до 93 хромосом для количества анеуплоидных клеток. Учитывали aberrации хроматидного и хромосомного типов. Пробелы отмечали, но в число aberrаций не включали. Анализировали зашифрованные препараты, окрашенные рутинным методом, в каждой концентрации – не менее 100 метафаз. Для изучения антимутагенного эффекта препараты культивировали совместно с положительными контролями, которые применялись конкретно для каждого случая: Митомидином-С (эксперименты без активации) или Циклофосфаном (эксперименты с активацией).

**Результаты и их обсуждение.** За время существования лаборатории были «проверены» на мутагенность по стандартным схемам такие фармпрепараты, как Пиродазол [7], Амизон [8], Супер Эрбисол [9], Эрбисол Ультрафарм [10], Энтеросгель [11]. Ни один из перечисленных препаратов не обладал мутагенной активностью.

При изучении препаратов Супер Эрбисол [12], Эрбисол Ультрафарм [10] и Энтеросгель были выявлены их антимутагенные свойства. Препараты Супер Эрбисол и Эрбисол Ультрафарм являются метаболическими антимутагенами, т. е. действуют только при наличии ферментативной системы цитохромов P-450. Во время изучения мутагенной/антимутагенной активности препарата Эрбисол Ультрафарм обследовали больных с фибромиомами. А так как препарат рекомендовался при лечении этого заболевания, была проведена модификация *in vitro* культур лимфоцитов периферической крови Эрбисол Ультрафармом. В результате (в условиях эксперимента с метаболической активацией) получено статистически достоверное снижение

ние частоты аберраций хромосом и количества анеуплоидных клеток в культурах лимфоцитов периферической крови больных по сравнению с контролем (без добавления препарата). Это может свидетельствовать о способности препарата предупреждать возникновение изменений в геноме человека и обеспечивать его стабильность.

Доказаны также антимуtagenные свойства Энтеросгеля. В связи со способностью препарата адсорбировать продукты незавершенного метаболизма было принято решение проводить модифицированный эксперимент – преинкубацию, которая состояла в том, что клетки крови человека обрабатывали Митомизином-С, а через три часа после «отмывания» мутагена воспроизводили стандартную схему культивирования. Сорбент Энтеросгель (паста для перорального применения) в культуру лимфоцитов периферической крови человека добавляли за 48 и 24 часа до окончания инкубации. В результате установлено, что время действия сорбента не играет особой роли для проявления его антимуtagenных свойств. Антимуtagenные свойства связаны с количеством сорбента, который «участвует» в эксперименте. Энтеросгель исследовали в концентрациях 10,0 мг/мл – максимальная концентрация за весь курс для человека; 5,0 мг/мл – обычный курс лечения; 2,50 мг/мл – доза, превышающая суточную в 4 раза; 1,25 мг/мл – двойная суточная доза; 0,625 мг/мл – суточная доза. Достоверная разница цитогенетических показателей по сравнению с контролем (обработка Митомизином-С), а именно частоты метафаз с аберрациями, анеуплоидных и мультиаберрантных клеток наблюдалась при двух высших используемых концентрациях (10,0 и 5,0 мг/мл). Таким образом, энтеросорбент Энтеросгель (паста для перорального применения) производства ЗАО ЭОФ «Креома-Фарм» обладает антимуtagenными свойствами. Вполне возможно, что это открывает новые возможности использования препарата для профилактики поражений слизистой желудочно-кишечного тракта, вызванных, например, радионуклидной нагрузкой, а также некоторыми другими производственными факторами, обладающими мутагенным эффектом.

Для исследования фармпрепаратов была предложена схема использования культуры лимфоцитов периферической крови человека в качестве «контрольного» параметра для изучения действия препарата до и после его применения. Впервые эта схема была опробована при комплексном генетико-токсикологическом обследовании лиц, принимавших БАД VAKORAI [13]. В результате ком-

плексного обследования добровольцев, принимавших препарат VAKORAI (изготовитель Натур Продукт), содержащий *Zingiberis radix*, *Coriander fructose*, *Malve folium*, *Majorane herba*, *Myristicae arillus*, установлены тенденции к снижению следующих показателей: частоты аберраций хромосом, содержания хлорорганических пестицидов и их метаболитов, тяжелых металлов в крови; уровня мутагенности мочи (на основании двух тестов – Эймса и лимфоцитов периферической крови), а также к повышению уровня нитратов и суммарного содержания хлорорганических пестицидов в моче, что может свидетельствовать о выведении их из организма. В результате из этого комплекса были вычленены наиболее значимые параметры, и среди них цитогенетические показатели.

В дальнейшем культура лимфоцитов периферической крови была задействована в процессе изучения частоты аберраций хромосом больных гепатитом С в процессе лечения препаратом Эрбисол Ультрафарм. Отдельные этапы работы описаны в литературе [14–17]. Обобщим полученные данные.

Был произведен забор крови у 52 больных с диагнозом гепатит С, обратившихся в отделение гепатитов Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского. Специальный подбор групп не проводился. В основную (опытную) группу (32 пациента) попадали те лица, которые давали согласие на прием препарата. Не давшие согласие на участие в апробации препарата и соответственно лечившиеся по общепринятому методу были отнесены к контрольной группе (20 чел.). Забор крови производился до лечения, на 20, 70 и 120-й день лечения. После двух курсов лечения (70 дней) препаратом Эрбисол Ультрафарм наблюдается достоверное снижение частоты аберраций хромосом, анеуплоидных и мультиаберрантных клеток и стабилизация этих показателей после третьего курса (120 дней). Препарат эффективно действует на хромосомный аппарат больных гепатитом С после двух курсов приема.

Исходя из проведенной модификации препаратом Эрбисол Ультрафарм частоты анеуплоидных клеток в культурах лимфоцитов периферической крови больных фибромиомами, было решено добавить препарат в культуры лимфоцитов периферической крови больных и спрогнозировать действие субстанции. Это дало возможность сравнить прогнозируемые данные *in vitro* с «реальными» данными, которые получены после лечения препаратом (таблица).

Из таблицы видно, что данные, полученные при модификации культур лимфоцитов препаратом Эрбисол Ультрафарм, в опытной

*Частота метафаз с аберраціями хромосом в культурі лимфоцитів периферическої крові обстежених пацієнтів без і с модифікацією in vitro препаратом Ербісол Ультрафарм культур лимфоцитів периферическої крові*

Курс (дней)	Группы	Частота метафаз с аберрациями (M±m)	
		реальная, полученная в процессе лечения	при модификации препаратом in vitro
1 (20)	Опыт	13,30±0,46	13,10±0,80
	Контроль	14,00±0,65	14,50±0,80
2 (70)	Опыт	5,70±0,35	6,60±0,41
	Контроль	10,40±0,68	9,40±0,68
3 (120)	Опыт	4,90±0,35	4,80±0,37
	Контроль	8,60±1,00	7,10±0,67
Дальнейший прогноз	Опыт	–	3,70±0,30
	Контроль	–	6,10±0,90

групі знаходяться на одному рівні с отриманими «реальними» результатами. Що же стосується даних контрольної групи, то вони відрізняються от «реальних», но не достоверно. Относно того же «дальнейшего прогноза», то в опытной группе частота аберацій при модифікації достоверно нижче, чем в контроле.

Таким образом, проведенные исследования показывают возможность модифікації

препаратом Эрбисол Ультрафарм культур лимфоцитів периферическої крові обстежених пацієнтів для прогнозування впливу препарату. Безусловно, это довольно дорогостоящее решение проблемы, но, возможно, при некоторых обстоятельствах реальное.

Использование культуры лимфоцитів периферическої крові при исследованиях фармпрепаратов можно расширить.

### Литература

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. К.: Авіценна, 2001. 528 с.
2. *Hungerford D.A.* Leukocytes cultured from small inoculate of whole blood and preparation metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl. *Stain Techn.* 1965; 40: 333–338.
3. *Болтіна І.В., Кравчук А.П.* Метод изучения мутагенной активности веществ (метафазного анализа аберацій хромосом в культурі лимфоцитів периферическої крові человека) in vitro с метаболической активацией. Свідоство про державну реєстрацію прав автора на твір. ПА № 4301. 2001.
4. *Evans H.J.* Human peripheral blood lymphocytes for the analysis of chromosome aberrations in mutagen test. *Handbook of mutagenicity test procedures*, second edition. Elsevier Sci.Pub. 1984: 405–427
5. *Захаров А.Ф., Бенюш В.А., Кулешов Н.П. и др.* Хромосомы человека: Атлас. М.: Медицина, 1982. 264 с.
6. *Болтіна І.В.* Метод подсчета анеуплоидных клеток при метафазном анализе аберацій хромосом в культурі лимфоцитів периферическої крові человека. Свідоство про державну реєстрацію прав автора на твір. ПА № 8745. 2003.
7. *Кравчук О.П., Болтіна І.В., Костик О.Л. та ін.* Результати вивчення мутагенної активності препарату Піродазол. *Соврем. пробл. токсикол.* 2003; 1: 69–72.
8. *Кравчук А.П., Максимов Ю.Н., Григорьева Т.И. и др.* Результаты изучения мутагенной активности препарата Амизон. *Соврем. пробл. токсикол.* 2003; 2: 63–67.
9. *Пигида Д., Кравчук О., Костик О., Болтіна І.* Изучение мутагенной активности фармакологического препарата Супер Эрбисол. *Abstract book III Intern. Med. Conf. Students and Yong Scientists «Medicine–Health–XXI Centre»*. Дніпропетровськ, 26–28 вересня 2002 р. Дніпропетровськ, 2002: 315.
10. *Болтіна І.В., Ніколаєнко О.М.* Вивчення активності препарату Ербісол Ультрафарм у тесті на індукцію аберацій хромосом у культурі лимфоцитів периферическої крові людини in vitro з метаболическою активацією та без неї. *Ліки* 2004; 5–6: 111–118.
11. *Болтіна І., Кокшарева Н., Костик О. и др.* Доклінічне дослідження мутагенного действия энтеросорбентов на примере лекарственного препарата Энтеросгель производства ЗАО ЭОФ «Креома Фарм». *Вісник фармакології та фармації* 2008; 2: 30–39.
12. *Болтіна І.В.* Изучение антимутагенной активности препарата Супер Эрбисол: Матер. I Всеукр. наук.-практ. конф. «Вітчизняні протипухлинні препарати: аналіз сьогодення та погляд в майбутнє». К., Онкологія 2004; 6: 36.
13. *Болтіна І.В., Петрашенко Л.П., Демченко В.Ф. и др.* Комплексное генетико-токсикологическое исследование лиц, принимавших БАД VAKORAI. *Соврем. пробл. токсикол.* 2002; 4: 67–74.

14. Болтіна І.В., Засць Є.Р., Ніколаєнко О.М. Нові підходи при вивченні дії препаратів (на прикладі лікування хворих на гепатит з препаратом Ербісол Ультрафарм): Тези доповідей VI Міжнар. наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми токсикології. Безпека життєдіяльності людини». К., 2005: 54.

15. Вовк А.Д., Соляник І.В., Есенович С.Р. та ін. Вітчизняний препарат Ербісол Ультрафарм в лікуванні хворих на хронічний гепатит С. Сучасні інфекції 2005; 2: 63–70.

16. Болтіна І.В., Вовк А.Д., Соляник І.В. и др. Новый препарат в лечении хронического гепатита С (С. II). Вісник фармакології та фармації 2005; 6: 17–21.

17. Болтіна І.В. Использование культуры лимфоцитов периферической крови в клинической апробации фармакологических препаратов. Свідоцтво про реєстрацію авторських прав на твір. ПА № 14153. 2005.

#### **ВИКОРИСТАННЯ КУЛЬТУРИ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ПРИ ДОСЛІДЖЕННЯХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ**

*І.В. Болтіна*

Описані експерименти по вивченню мутагенних і антимутагенних властивостей фармпрепаратів. Описано використання «преінкубації» для доказів антимутагенних властивостей сорбентів на прикладі Ентеросгелю. Показана доцільність використання цитогенетичних показників при вивченні препаратів. Описана модифікація препаратом *in vitro* культур лімфоцитів периферичної крові хворих для прогнозу вживання препарату.

*Ключові слова:* лімфоцити периферичної крові, фармпрепарати, мутагенні і антимутагенні властивості.

#### **USING OF CULTURE OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES FOR RESEARCHES OF PHARMACOLOGICAL PREPARATIONS**

*I.V. Boltina*

Experiments are described on a study mutagenicity and antimutagenicity properties of pharmacological preparations. The use is described «preinkubatziya» for proofs of antimutagenicity properties of sorbents on the example of Enterosgel. Expedience of the use of cytogenetics indexes is resulted during clinical approbation of preparations. Modification is described by preparation of *in vitro* cultures of peripheral blood lymphocytes of patients for the prognosis of application of preparation.

*Key words:* peripheral blood lymphocytes, pharmacological preparations, mutagenicity and antimutagenicity properties

*Поступила 25.06.08*

## ТОКСИЧНІ ЕФЕКТИ І ГІГІЄНИЧНЕ РЕГЛАМЕНТУВАННЯ ПРОТИПРОТОЗОЙНОГО ПРЕПАРАТУ ОРНІДАЗОЛ

*І.А. Палагіна, М.Я. Кудря, Н.В. Устенко, В.В. Козар,  
Н.В. Мельниківська, О.В. Кудря, М.В. Жураковська, Т.О. Павленко*

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології  
ім. В.Я. Данилевського АМН України», м. Харків*

В експериментах на щурах-самцях досліджено субхронічну токсичність препарату Орнідазол. Встановлено, що особливостями токсикодинаміки цього препарату є пригнічення функціонального стану ЦНС, зниження коагуляційного потенціалу крові та негативні зміни ліпідного спектра крові на тлі активації деяких механізмів метаболічної та імунної адаптації. Рекомендовано величину орієнтовно безпечного рівня впливу Орнідазолу в повітрі робочої зони на рівні 1,0 мг/м<sup>3</sup>.

**Ключові слова:** Орнідазол, токсикодинаміка, субхронічна експозиція.

Широке впровадження в хіміко-фармацевтичне виробництво і медичну практику нових оригінальних лікарських засобів, або генериків, обумовлює необхідність попередньої оцінки ризику їх використання. В умовах виробництва найбільш надійним заходом попередження можливого несприятливого впливу лікарських засобів на здоров'я людини є розробка гігієнічних регламентів з урахуванням специфічних видів активності цих засобів.

Для лікування інфекційних захворювань, які передаються статевим шляхом (трихомоніаз), а також паразитарних (амебіаз, амебна дизентерія, лямбліоз) широко застосовуються препарати групи 5-нітроімідазолу. Найбільш ефективним препаратом цієї групи вважають Орнідазол –  $\alpha$ -(хлорметил)-2-метил-5-нітро-1H-імідазол-1-етанол, головними перевагами якого є гальмування розвитку резистентності в мікроорганізмах шляхом накопичення активного радикала хлору і низька частота побічних ефектів [1].

За механізмом дії Орнідазол є ДНК-тропним препаратом з вибірковою бактерицидним і протистозидним ефектом у відношенні до тих мікроорганізмів, ферментні системи яких здатні відновлювати нітрогрупу та каталізувати взаємодію білків групи феридоксинів з нітросполуками [2]. Метаболізується у печінці гідроксилюванням з утворенням 2-гідроксиметил- і  $\alpha$ -гідроксиметил-імідазолу, виводиться нирками (60–80 % від введеної дози) переважно у вигляді метаболітів, меншою мірою кишечником у незмінному вигляді [3].

Побічними реакціями Орнідазолу є сонливість, головний біль і шлунково-кишкові розлади. В окремих випадках можливі по-

рушення з боку ЦНС (запаморочення, тремор, порушення координації руху, судомитоз) та печінки (зміни печінкових функціональних проб), а також алергічні реакції [1].

Експериментально встановлено, що Орнідазол не має тератогенної та будь-якої токсичної дії на плід, але проявляє гонадотоксичну, мутагенну і генотоксичну активність [4–6].

Нашими попередніми дослідженнями встановлено [7], що Орнідазол є малотоксичною сполукою за критерієм  $LD_{50}$  при введенні у шлунок (IV клас токсичності згідно з [8]), не проявляє кумулятивної активності, не подразнює шкірні покриви, але має слабо виражений подразнюючий ефект на слизові оболонки ока. Встановлено здатність сполуки до шкірної резорбції з ознаками несприятливого впливу на стан периферичної крові та функціональний стан печінки, а також наявність слабкої сенсibilізуючої дії.

Метою даної роботи було встановлення особливостей токсикодинаміки субстанції Орнідазолу в умовах субхронічного перорального надходження та обґрунтування гігієнічного нормативу сполуки в повітрі робочої зони.

**Матеріал і методи.** Експерименти виконані на 40 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар з масою тіла 230–260 г. Утримання в умовах віварію та маніпуляції з тваринами проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» [9]. Субхронічну токсичність досліджували в умовах 30-разового перорального введення субстанції Орнідазолу щурам-самцям в дозах 92,5 та 370 мг/кг маси тіла (1/20 та 1/5  $LD_{50}$ ). Кількість щурів у кожній дослідній та контрольній групі дорівнювала 10. Після закінчення експериментів тварин знеживлювали декапітацією під легким ефірним наркозом.

В динаміці визначали зміни маси тіла, коефіцієнтів маси внутрішніх органів, аналізували гемограми з урахуванням рівня загального, окисленого гемоглобіну та метгемоглобіну, коагулограми (час зсідання крові, час рекальцифікації плазми крові, протромбіновий індекс, рівень фібриногену) та оцінювали функціональний стан ЦНС. По завершенні субхронічного введення Орнідазолу визначали ряд біохімічних показників, які характеризують стан основних видів метаболізму: ліпідного (рівень загальних ліпідів [10],  $\beta$ -ліпопротеїдів, холестерину [11], тригліцеридів у сироватці крові (тест-набір «Pliva-Lachema», Чехія), білкового (рівень загального білка, протеїнограма, тимолова проба [11], активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові (тест-набір «Pliva-Lachema», Чехія), вуглеводного (вміст глікогену в гомогенаті печінки [12]). Функціональний стан нирок оцінювали за вмістом у сироватці крові сечовини, креатиніну та хлоридів (тест-набір «Pliva-Lachema», Чехія). Серед біохімічних показників стану процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) визначали вміст дієнових кон'югат (ДК) у сироватці та гомогенаті печінки [13] і сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, у крові та гомогенаті печінки [14], показників стану антиоксидантної системи (АОС) – рівень відновленого глутатіону [15] і активності каталази [16] у сироватці. Для виявлення можливої імунотоксичної дії Орнідазолу досліджували функціональну та метаболічну активність нейтрофілів шляхом визначення кількості фагоцитуючих клітин (фагоцитарний індекс), їх поглинальної активності (фагоцитарне число) та відновлення нітросинього тетразолію – НСТ-тест [17].

Дані обробляли методами варіаційної статистики з використанням  $t$ -критерію Ст'юдента та модифікованого критерію з роздільними оцінками дисперсій. Для аналізу даних поведінкових реакцій застосовували  $U$ -критерій Уїлкоксона–Манна–Уїтні [18].

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що особливістю токсичної дії Орнідазолу є здатність пригнічувати функціональний стан ЦНС. Так, після 30 введень сполуки в дозі 370 мг/кг ( $1/5$  ЛД<sub>50</sub>) у щурів зареєстровано вірогідне зниження всіх параметрів орієнтовно-дослідницької діяльності: «норкового рефлексу», кількості перетинань квадратів, вертикальних стійок і суми всіх складових поведінкової та емоційної активності (у 3; 19; 3 та 4,5 раза порівняно з контролем відповідно). При введенні Орнідазолу в дозі 92,5 мг/кг ( $1/20$  ЛД<sub>50</sub>) процеси гальмування в ЦНС розвиваються менш інтенсивно. Візуально у щурів відмічали пригні-

чений стан, сонливість, порушення координації руху, дезорієнтацією та появу алопецій, тобто ознаки гальмуючого впливу Орнідазолу на ЦНС. З боку інших інтегральних показників за умови дії Орнідазолу в дозі 370 мг/кг виявлено вірогідне ( $p < 0,05$ ) підвищення коефіцієнта маси серця ( $3,7 \pm 0,3$  – дослід;  $3,0 \pm 0,2$  – контроль), шлунка ( $8,4 \pm 0,2$  – дослід;  $6,9 \pm 0,6$  – контроль), підшлункової залози ( $2,1 \pm 0,1$  – дослід;  $1,6 \pm 0,1$  – контроль) та нирок ( $7,1 \pm 0,3$  – дослід;  $5,9 \pm 0,29$  – контроль), в дозі 92,5 мг/кг – лише зниження коефіцієнта маси шлунка ( $p < 0,05$ ). При макроскопічному обстеженні шлунка на рівні більшої дози відмічено гіперплазію слизової оболонки.

З боку гематологічних показників у динаміці субхронічної експозиції Орнідазолу істотних змін не зареєстровано. Аналіз даних щодо впливу сполуки на стан коагуляційного гемостазу показав, що після 15 введень в дозі 370 мг/кг у плазмі крові вірогідно ( $p < 0,05$ ) знижується в 1,3 раза рівень фібриногену, після 30 введень подовжується час рекальцифікації плазми, знижуються протромбіновий індекс і рівень фібриногену відповідно в 1,5; 1,6 та 1,7 раза (табл. 1). За умови дії Орнідазолу в дозі 92,5 мг/кг (15 введень) виявлено подовження в 1,3 раза часу рекальцифікації плазми: ( $51,8 \pm 3,3$ ) с у досліді проти ( $39,6 \pm 4,8$ ) с у контролі;  $0,05 < p < 0,1$ , та зниження в 1,5 раза вмісту фібриногену в плазмі крові: ( $1,3 \pm 0,06$ ) г/л у досліді проти ( $2,0 \pm 0,08$ ) г/л у контролі;  $p < 0,05$ . Ці зміни можуть свідчити про зниження коагуляційного потенціалу крові та можливість формування стану гіпокоагуляції з небезпекою виникнення геморагічних ушкоджень.

Дослідження основних метаболічних процесів в організмі щурів показали, що при субхронічному впливі Орнідазолу в дозі 370 мг/кг у сироватці крові знижується у 2,5 раза рівень  $\gamma$ -глобулінів: ( $3,9 \pm 0,8$ ) % у досліді проти ( $9,8 \pm 1,7$ ) % у контролі;  $p < 0,05$ . Більшу частину цієї фракції глобулінів представлено антитілами (імуноглобулінами), що забезпечують гуморальну захисну реакцію організму, отже, напрямок змін показника може свідчити про деяке напруження імунної системи, що, ймовірно, є однією з первинних реакцій організму на вплив сполуки.

При дії Орнідазолу в дозі 92,5 мг/кг зареєстровано статистично значуще, але на рівні фізіологічних значень підвищення у сироватці крові вмісту загального білка: ( $87 \pm 2,5$ ) г/л – дослід, ( $73,5 \pm 1,8$ ) г/л – контроль;  $p < 0,05$ ; альбумінів: ( $55,7 \pm 0,97$ ) % – дослід, ( $49,7 \pm 3,2$ ) % – контроль;  $0,05 < p < 0,1$ , та коефіцієнта А/Г: ( $1,33 \pm 0,06$ ) % – дослід; ( $1,02 \pm 0,1$ ) % – контроль;  $p < 0,05$ , що пев-

Таблиця 1. Показники стану коагуляційної ланки системи гемостазу у щурів (n=10) при субхронічному впливі Орнідазолу ( $X \pm Sx$ )

Показник	Кількість введень	Контроль	Орнідазол у дозі 370 мг/кг
Час згортання крові, хв	5	155,1±4,3	162,3±3,7
	15	165,5±5,1	175,0±7,5
	30	144,3±7,1	150,0±7,6
Час рекальцифікації плазми крові, хв	15	27,3±3,3	26,9±3,3
	30	30,1±3,3	45,0±2,4*
Протромбіновий індекс, %	15	73,9±11,9	59,1±8,6
	30	41,8±5,1	26,6±1,4*
Вміст загального фібриногену, г/л	15	3,72±0,18	2,83±0,19*
	30	2,43±0,16	1,46±0,05*

\* p&lt;0,05.

ною мірою свідчить про стимулюючий вплив сполуки в зазначеній дозі на білоксинтетичну функцію печінки і може розглядатися як активація адаптивних механізмів. З боку ліпідного обміну відмічено вірогідне (p<0,05) підвищення у сироватці крові рівня загальних ліпідів: (2,7±0,1) г/л – дослід, (2,0±0,1) г/л – контроль, та β-ліпопротеїдів: (1,00±0,09) г/л – дослід, (0,60±0,05) г/л – контроль, що деякою мірою може бути пов'язано з ризиком розвитку атерогенних процесів. На рівні зазначеної дози Орнідазол стимулює АОС, про що свідчить підвищення у сироватці крові вмісту глутатіону: (17,4±1,4) мг/100 мл – дослід, (13,2±1,4) мг/100 мл – контроль; p<0,05.

Імунологічними дослідженнями доведено, що Орнідазол в дозі 92,5 мг/кг викликає вірогідне підвищення кількості фагоцитуючих нейтрофілів і їх метаболічної активності, не впливаючи на поглинальну здатність нейтрофілів у щурів (табл. 2). Отже, досліджена сполука чинить стимулюючий вплив на фагоцитарну і метаболічну активність гранулоцитів.

Субхронічне надходження Орнідазолу викликає у щурів дозозалежне пригнічення функціональної активності ЦНС, порушення процесів загальної трофіки, гемокоагуляції та зміни ліпідного профілю крові. Орнідазол здатний стимулювати й деякі механізми метаболічної та імунної адаптації у

Таблиця 2. Деякі імунологічні показники у щурів (n=10) при субхронічному впливі Орнідазолу ( $X \pm Sx$ )

Показник	Контроль	Орнідазол у дозі 92,5 мг/кг
Фагоцитарний індекс, %	71,10±1,85	86,10±2,10*
Фагоцитарне число, Од.	2,10±0,04	2,30±0,10
НСТ, %	11,10±0,70	19,40±0,67*

\* p&lt;0,05.

вигляді активації білоксинтетичних процесів, системи антиоксидантного захисту та фагоцитарної ланки імунітету.

Оскільки електростатичні властивості Орнідазолу перешкоджають утворенню повітряно-пилової суміші, то моделювання інгаляційного отруєння у даному випадку виявилось неможливим. Максимальна концентрація, яку вдалося відтворити в затривочній камері, не перевищувала 1,25 мг/м<sup>3</sup>. У зв'язку з цим параметри інгаляційної токсичності Орнідазолу (Limac – поріг гострої інгаляційної дії та ОБРВ – орієнтовно безпечний рівень впливу) були отримані розрахунковими методами з використанням параметрів токсикометрії (LD<sub>50</sub> = 1850 мг/кг) і терапевтичних доз: мінімальної добової (0,5 г) та вищої добової (2,0 г) за формулами, рекомендованими методичними вказівками [19]. Розрахункова величина орієнтовно безпечного рівня впливу становить 1,6 мг/м<sup>3</sup>.

Враховуючи, що структурно-біологічний аналог Орнідазолу – метронідазол (2-метил-5-нітроїмідазол-1-етанол) та інший структурний аналог – 2-Меркаптоїмідазолін (складова фунгіциду 341-Б) мають затверджену величину гранично допустимої концентрації у повітрі робочої зони на рівні 1,0 і 0,5 мг/м<sup>3</sup> відповідно, в якості гігієнічного нормативу в повітрі робочої зони для Орнідазолу рекомендована величина 1,0 мг/м<sup>3</sup>.

#### Висновки

1. Протипротозойний лікарський засіб Орнідазол є малотоксичною сполукою за критерієм LD<sub>50</sub> при введенні у шлунок, не проявляє кумулятивної активності, не подразнює шкіру, але має здатність до шкірної резорбції, викликає подразнення слизових оболонок ока та слабвиражений сенсibiliзуючий ефект.

2. Особливістю токсикодинаміки Орнідазолу за умов субхронічного введення (370 і 92,5 мг/кг) є пригнічення функціональної активності ЦНС, зниження коагуляційного

потенціалу крові та зміни ліпідного спектра крові в напрямку небезпечності розвитку атерогенних процесів.

3. Для субхронічного надходження Орнідазолу характерна стимуляція деяких механізмів метаболічної та імунної адаптації у вигляді активації білоксинтетичних процесів,

глутатіонової ланки системи антиоксидантного захисту та фагоцитарної ланки імунітету.

4. Виявлені особливості токсичної дії Орнідазолу враховані при обґрунтуванні величини гігієнічного нормативу у вигляді орієнтовно безпечного рівня впливу в повітрі робочої зони, який складає 1,0 мг/м<sup>3</sup>.

### Література

1. Падейская Е.Н. 5-нитроимидазолы – антимикробные препараты для лечения бактериальных и протозойных инфекций. *Consilium Medicum* 2004; 6, 1.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2006. 908 с.
3. Schwartz D.E., Jordan J.S., Vetter W., Oesterheld G. Metabolic studies of ornidazole in the rat, in the dog and in man. *Xenobiotica* 1979; 9, 9: 571–581.
4. Lopez-Nigro M.M., Palermo A.M., Mudry M.D., Carballo M.A. Cytogenetic evaluation of two nitroimidazole derivatives. *Toxicology in vitro* 2003; 176, 1: 35–40.
5. McClain R.M., Downing J.C. Reproduction studies in rats treated with ornidazole. *Toxicol. and Appl. Pharm.* 1988; 92, 3: 480–487.
6. Roe F.J. Safety of nitroimidazole. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 1985; 46: 72–81.
7. Кудря М.Я., Палагіна І.А., Устенко Н.В. и др. Особливості впливу протипротозойного препарату Орнідазол на організм експериментальних тварин. *Biomed. and Biosoc. Anthropology* 2008; 10: 247–251.
8. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения: Токсикология новых промышленных веществ. Под ред. А.А. Летавета и И.В. Саноцкого. М., 1973; 13. 158 с.
9. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. *Ендокринологія* 2003; 8, 1: 142–145.
10. Панченко Н.И. Методические указания к лабораторным работам по клинической биохимии. Харьков, 1991. 116 с.
11. Кондрахин И.П., Курилов Н.В., Малахов А.Г. и др. Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии: Справочн. изд. М.: Агропромиздат, 1985. 286 с.
12. Прохорова М.И., Тушикова З.Н. Большой практикум по углеводному и липидному обмену. Л.: Изд. Ленингр. ун-та, 1965. 218 с.
13. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот: Современные методы в биохимии. Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977: 63–64.
14. Стальная И.Д., Гаршвили Г.Т. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Соврем. методы в биохимии*. Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977: 66–67.
15. Мишенева В.С., Горюхина Т.А. Наличие глутатиона в нормальных и опухолевых тканях человека и животных. *Вопр. онкологии* 1968; 14, 10: 46–49.
16. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майоров И.Г. Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело* 1988; 1: 16.
17. Фримель Г. Иммунологические методы. М.: Медицина, 1987: 381–386.
18. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000. 320 с.
19. Методичні вказівки з обґрунтування ГДК лікарських засобів у повітрі робочої зони і атмосферному повітрі населених місць. Розроб.: Т.Г. Омелянець, Г.О. Іутинська, Н.К. Коваленко та ін. МОЗ України, Держ. сан.-епід. служба. К., 2005. 30 с.

### ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И ГИГИЕНИЧЕСКОЕ РЕГЛАМЕНТИРОВАНИЕ АНТИПРОТОЗОЙНОГО ПРЕПАРАТА ОРНИДАЗОЛ

*И.А. Палагина, М.Я. Кудря, Н.В. Устенко, В.В. Козарь, Н.В. Мельниковская, А.В. Кудря, М.В. Жураковская, Т.О. Павленко*

В экспериментах на крысах-самцах исследована субхроническая токсичность препарата Орнидазол. Установлено, что особенностями токсикодинамики Орнидазола являются угнетение функционального состояния ЦНС, снижение коагуляционного потенциала крови и негативные изменения липидного профиля на фоне активации некоторых механизмов метаболической и иммунной адаптации. Рекомендована величина ориентировочно безопасного уровня воздействия Орнидазола в воздухе рабочей зоны на уровне 1,0 мг/м<sup>3</sup>.

**Ключевые слова:** Орнидазол, токсикодинамика, субхроническая экспозиция.

### TOXIC EFFECTS AND HYGIENIC STANDARDIZATION OF ANTIPROTOZOA DRUG ORNIDAZOLE

*I.A. Palagina, M.Ja. Kudrya, N.V. Ustenko, V.V. Kozar, N.V. Melnikovskaya, A.V. Kudrya, M.V. Zhurakovskaya, T.O. Pavlenko*

The subchronic toxicity of Ornidazole (ODZ) was studied in experiments on the male rats. We found that the particularities of toxicodynamics of ODZ included the suppressing of the CNS functional state, the decrease of coagulation potential of blood and negative changes in the blood lipid profile against the activation of some metabolic and immune adaptation mechanisms. The recommended value of ODZ' tentative safe exposure level in occupational air was established at 1.0 mg/m<sup>3</sup>.

**Key words:** Ornidazole, toxicodynamics, exposure.

Поступила 16.05.08

## НОВІ АНТИМЕТАБОЛІТИ ПІРИМІДИНОВОГО ОБМІНУ – ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ БІС-ПОХІДНІ УРАЦИЛІВ. СИНТЕЗ І ДОСЛІДЖЕННЯ

*Ю.І. Губський, О.В. Вельчинська, Н.І. Шарикіна\**

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ*

*\*Інститут фармакології та токсикології АМН України, м. Київ*

Описано новий препаративний метод синтезу гетероциклічних біс-аддуктів 5(6)-заміщених урацилів із фторотаном при каталізі 18-краун-6-комплексом. Будову та склад синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопії, а індивідуальність – методами тонкошарової та газорідинної хроматографії. Встановлено, що синтезовані сполуки відносяться до малотоксичних.

**Ключові слова:** 5-фторурацил, фторотан, краун-ефір, токсичність.

Створення нових антиметаболітів пуринового та піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот і малих активних молекул, є одним із перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби [1–3]. Відомо, що пухлини використовують молекули урацилу активніше, ніж нормальні клітини. Оскільки ван-дер-ваальсові радіуси водню та фтору близькі, можна очікувати, що 5-фторурацил або його похідні будуть виконувати роль субстрату та/або інгібітора ферментів і переважно поглинатися тканинами пухлини.

Молекули 5(6)-фтор(галоген)заміщених урацилів і їх похідних здатні виконувати роль фтор(галоген)вмісних синтонів в органічному синтезі, тому їх активно використовують для створення оригінальних біологічно активних молекул. Крім того, введення фтор(галоген)вмісних фармакофорів у гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук в ліпідах і робить лікарські засоби ефективнішими внаслідок легкості їх транспортування в організмі [4]. Зазначена увага до фторвмісних фрагментів у нових молекулах викликана також підсиленням антиметаболітних властивостей цих сполук.

Нами описаний метод введення до структури гетероциклічних молекул фармакофорної групи  $-CF_2CHBrCl$  при використанні доступного реагенту та лікарського засобу фторотану з метою синтезу біологічно активних сполук [5]. Дана реакція дозволяє ужити нову стратегію для синтезу селективно поліфункціональних молекул, хімічна будова яких дозволяє вводити в молекулу нові фармакофорні фрагменти.

Мета роботи – означення преформованих піримідинів, їх синтезу, вивчення їх хімічних і фізико-хімічних характеристик, біологічних властивостей, а саме гострої токсичності.

**Матеріал і методи.** Досліджували нові гетероциклічні біс-похідні, синтезовані на основі 5(6)-заміщених урацилів і фторотану. Абсолютні розчинники одержують наступним способом: ацетонітрил переганяють над  $P_2O_5$ , діетиловий ефір – над металевим натрієм, диметилформамід і бензол – у вакуумі. Індивідуальність синтезованих сполук контролюють методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 у системі ацетонітрил-гексан 2:1. ІЧ-спектри записують на спектрофотометрі UR-20 виробництва «Charles Ceise Hena» (Germany).

Газорідинну хроматографію проводять на хроматографі «Perkin Elmer» з УФ-детектором (виробник «Perkin», Germany). Спектри <sup>1</sup>H ЯМР записують на приладах «Bruker WP-200» виробництва «Bruker» (Switzerland), «Varian T-60» виробництва «Varian» (USA) з робочою частотою 200–132 МГц у  $DMSO-d_6$  з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

$N_{(1)}, N_{(1')}, (2''\text{-бром-}2''\text{-хлоретеніл})\text{-біс-}(6\text{-метилурацил})(I)$ . Приготування розчину № 1. 0,25 г (0,0044 моль) гідроксиду калію і 0,025 г дибензо-18-краун-6-ефіру в 20 мл сухого бензолу перемішують при 60 °С близько 15 хв до утворення на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 0,87 г (0,0044 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру.

Приготування розчину № 2. 1,11 г (0,0088 моль) 6-метилурацилу розчиняють в 40 мл сухого диметилформаміду при 60 °С в окремому хімічному посуді і гарячим додають краплями через ділильну лійку до розчину № 1, перемішують при 60–80 °С 1 год (реакційна суміш мутніє та при нагріванні

стає червоно-коричневою), фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок – осад промивають 30 мл суміші діетиловий ефір – гексан (1:1) і сушать у вакуумі водострумного насоса.

**Сполука I** – кристалічний порошок жовтого забарвлення, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації розкладається до вихідного урацилу. Вихід 1,85 г (43 %).  $T_{\text{топл.}}$  286–287 °C. Знайдено, %: C=38,80; H=3,2; N=14,8;  $C_{12}H_{10}BrClN_4O_4$ . Обчислено, %: C=37,1; H=2,58; N=14,38; ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 515, 550, 690, 850 (C–Cl, C–Br); 960–970 (trans-C=C-); 1710, 1750 (C=O); 2800–3000 (CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР: 2,004 (6H, с., 2CH<sub>3</sub>), 5,313 (2H, с., 2C<sub>(5)</sub>-H), 10,832 (2H, д., 2N<sub>(3)</sub>H,  $J_{H,H}$  9,6 Гц). Аналогічно синтезують сполуки: N<sub>(1)</sub>,N<sub>(1)</sub>-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) (II) із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану та 1,11 г (0,0088 моль) 5-метилурацилу; N<sub>(1)</sub>,N<sub>(1)</sub>-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) (III) із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану та 1,15 г (0,0088 моль) 5-фторурацилу; N<sub>(1)</sub>,N<sub>(1)</sub>-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-бромурацил) (IV) із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану та 1,67 г (0,0088 моль) 5-бромурацилу; N<sub>(1)</sub>,N<sub>(1)</sub>-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) (V) із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану та 1,38 г (0,0088 моль) 5-нітроурацилу.

**Сполука II** – кристалічний порошок кремового забарвлення, кристалізується з суміші розчинників етанол–гексан (1:1). Вихід 1,58 г (36,8 %).  $T_{\text{топл.}}$  з осмоленням 265–268 °C. Знайдено, %: C=37,60; H=3,08; N=14,53.  $C_{12}H_{10}BrClN_4O_4$ . Обчислено, %: C=37,1; H=2,58; N=14,38. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 515, 615(C–Hal), 1710, 1750 (C=O), 2800–3000 (CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР: 1,712 (6H, д.,  $J^2_{H,H}$  5 Гц, 2CH<sub>3</sub>), 7,229 (2H, д.,  $J^2_{H,H}$  5 Гц, 2C<sub>(6)</sub>H), 10,7 (2H, ш. с., 2N<sub>(3)</sub>H).

**Сполука III** – кристалічний порошок кремового забарвлення. Вихід 1,75 г (50 %).  $T_{\text{топл.}}$  238–240 °C. Знайдено, %: C=30,08; H=1,15; N=13,78.  $C_{10}H_4BrF_2ClN_4O_4$ . Обчислено, %: C=30,21; H=1,13; N=14,09. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 510, 550, 690 (C–Cl, C–Br); 1150, 1210 (C–F); 1735, 1750 (C=O). <sup>1</sup>H ЯМР: 4,532 (2H, ш.с., 2N<sub>(3)</sub>H), 7,447 (2H, д., 2C<sub>(6)</sub>-H).

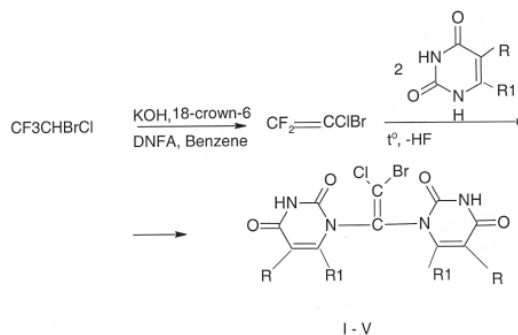
**Сполука IV** – кристалічний порошок кремового забарвлення. Вихід 1,36 г (30 %).  $T_{\text{топл.}}$  з осмоленням 270–275 °C. Знайдено, %: C=22,8; H=1,02; N=11,01; Br=45,96.  $C_{10}H_4Br_3ClN_4O_4$ . Обчислено, %: C=23,13; H=0,77; N=10,78; Br=46,1. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550–695(C–Br), 1710, 1750 (C=O). <sup>1</sup>H ЯМР: 4,048 (2H, с., 2N<sub>(3)</sub>H in H<sub>2</sub>O), 7,66 (2H, с., 2C<sub>(6)</sub>H).

**Сполука V** – кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 2,24 г (56,5 %).  $T_{\text{топл.}}$

з осмоленням 290–295 °C. Знайдено, %: C=26,67; H=1,02; N=17,79.  $C_{10}H_4BrClN_6O_8$ . Обчислено, %: C=26,59; H=0,89; N=18,60. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550–690 (C–Hal), 1710, 1750 (C=O). <sup>1</sup>H ЯМР: 8,861 (2H, с., 2 x C<sub>(6)</sub>H), 10,226 (2H, с., 2 N<sub>(3)</sub>H).

Для визначення середньотоксичної дози ЛД<sub>50</sub> синтезованих сполук використовували експрес-метод В.Б. Прозоровського [6]. Дослідження проводили на білих нелінійних мишах-самцях вагою (22,0±2,0) г; шлях введення – підшкірний.

**Результати та їх обговорення.** За новим, розробленим нами методом синтезу, взаємодією фторотану в якості фторвмісного синтону та урацилів у молярному співвідношенні 1:2, у системі розчинників (бензол – диметилформамід – діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром у лужному середовищі синтезовано нові біс-похідні урацилів з фармакофорною групою = C= CBrCl, (I–V) (рисунок).



Біс-похідні урацилів: R = H, R1 = CH<sub>3</sub> (I); R = CH<sub>3</sub>, R1 = H (II); R = F, R1 = H (III); R = Br, R1 = H (IV); R = NO<sub>2</sub>, R1 = H (V)

В ІЧ-спектрах сполук (I–V) ідентифіковано сигнали зв'язків C–Hal при 510–1210  $cm^{-1}$ , інтенсивні сигнали карбонільних груп C=O гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1735, 1750  $cm^{-1}$ , сигнали CH<sub>3</sub>-груп для сполук I, II при 2800–3000  $cm^{-1}$ . Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів у ЯМР<sup>1</sup>H-спектрах сполук I–V підтверджує відсутність протону при атомі N<sub>(1)</sub>, який спостерігається в молекулах вихідних урацилів при 11,00–11,25 м.д., а також наявність протонів у положеннях C<sub>(5)</sub>H (I) та C<sub>(6)</sub>H (II–V) гетероциклічних ядер при 5,313 м.д. та 7,229–8,861 м.д. відповідно, протонів у положенні N<sub>(3)</sub>H гетероциклічних ядер при 4,048–10,832 м.д., які частково дейтеруються.

5-фторурацил з його властивостями в процесі метаболізму утворювати інтермедіати, що включаються до структури ДНК, РНК, гальмують активність тимідилатсинтеази, яка забезпечує синтез ДНК та РНК його попередниками, стоїть у центрі уваги пошуку

нових сполук із зазначеною спрямованістю дії. Для подальших досліджень біологічних властивостей відібрано біс-похідні 5-метилурацилу (сполука II), 5-фторурацилу (сполука III) та 5-бромурцилу (сполука IV), які за хімічною будовою та наявністю фармакофорних груп є найбільш близькими до відомого лікарського засобу – 5-фторурацилу. Практичний інтерес до потенційних лікарських засобів зумовлений їх постійною дією на макроорганізм. Дослідження глибоких перетворень чутливих клітин під впливом цих речовин є важливим аспектом фармакології.

Визначення одного з головних фармакологічних індексів гетероциклічних біс-похідних – гострої токсичності – показало, що сполуки II та IV відносяться до малотоксичних:  $LD_{50}$  їх дорівнює 515 та 415 мг/кг відповідно. Сполука III відноситься також до малотоксичних сполук,  $LD_{50}$  її становить 125 мг/кг, що перевищує токсичність попередніх сполук у 4,12 та 3,32 раза відповідно. Оскільки структурні аналоги синтезованих сполук в літературі не описані, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. Препарат порівняння відноситься до малотоксичних сполук і має середньотоксичну дозу 375 мг/кг. При введенні вказаних хімічних речовин у дослідних тварин спостерігалися тонічні та

клоніко-тонічні судоми впродовж 1–2 годин, блювота і після 3–5 годин – тремор.

Отже, синтезовані гетероциклічні біс-похідні відносяться до менш токсичних сполук, ніж відомий препарат 5-фторурацил, що дозволяє розглядати їх як фізіологічно активні сполуки з перспективою подальшого вивчення за вимогами до потенційних протипухлинних засобів для лікування людини.

#### Висновки

1. За новим, розробленим нами методом синтезу взаємодією фторотану в якості фторвмісного синтону та урацилів у молярному співвідношенні 1:2, у системі розчинників (бензол – диметилформамід – діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром у лужному середовищі синтезовано нові біс-похідні урацилів з фармакофорною групою  $=C=CBrCl$ .

2. Будову синтезованих сполук (I–V) підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопії, а індивідуальність – методами тонкошарової та газорідної хроматографії.

3. Встановлено, що сполуки II та IV відносяться до малотоксичних ( $LD_{50}$  = 515 та 415 мг/кг відповідно). Сполука III також відноситься до малотоксичних ( $LD_{50}$  = 125 мг/кг), її токсичність перевищує токсичність попередніх сполук у 4,12 та 3,32 раза.

#### Література

1. Noordhuis P., Holwerda U. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidylate synthetase inhibition human colorectal cancer. *Annals. Oncology* 2004; 15: 1025–32.
2. Adjei A. A review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer. *Clin. Pharmacol.* 1999; 48: 265–277.
3. Longey D.B., Harkin D. Paul, Patrick G. Jonson. 5-fluorouracil – mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews. Cancer* 2003; 3: 330–338.
4. Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. К.: Наук. думка, 2006: 90–105.
5. Welchinska H.V., Piecuszak B., Kovalenko E.A. et al. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts. *Мікробіол. журн.* 2003; 65, 6: 20–25.
6. Прозоровский В.Б., Прозоровский В.П., Демченко В.М. Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки. *Фармакол. та токсикол.* 1978; 41, 4: 407–509.

#### НОВЫЕ АНТИМЕТАБОЛИТЫ ПИРИМИДИНОВОГО ОБМЕНА – ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ БИС-ПРОИЗВОДНЫЕ УРАЦИЛОВ. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЯ

Ю.И. Губский, Е.В. Вельчинская, Н.И. Шарыкина

Описан новый препаративный метод синтеза гетероциклических бис-аддуктов 5(6)-замещенных урацилов с фторотаном при катализе 18-краун-6-комплексом. Строение и состав синтезованных соединений подтверждены данными элементного анализа, УФ-, ИК-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии, а индивидуальность – методами тонкослойной и газожидкостной хроматографии. Установлено, что синтезированные соединения относятся к малотоксичным.

**Ключевые слова:** 5-фторурацил, фторотан, краун-эфир, токсичность.

#### NEW ANTIMETABOLITES OF PYRIMIDINES CHANGE – HETEROCYCLIC BIS-DERIVATIVES OF URACILES. SYNTHESIS AND INVESTIGATIONS

Y.I. Gubskiy, O.V. Welchinska, N.I. Sharykina

A new convenient method for the preparation of heterocyclic bis-adducts of 5(6)-substituted uraciles with ftorotan with 18-crown-6-complex as catalyst was described. The structure and composition of synthesized compounds has been confirmed by data of elemental analysis, UV-, IR- and NMR<sup>1</sup>H-spectra. The purity has been tested by method of thin-layer and gas-liquid chromatography. It was discovered that compounds, which synthesized apply to little toxic preparations.

**Key words:** 5-fluorouracile, ftorotan, crown-ether, toxicity.

Поступила 30.09.08

## ВПЛИВ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ НА ФОСФОЛІПІДНИЙ СКЛАД ЕРИТРОЦИТІВ І ГЕПАТОЦИТІВ ЩУРІВ

*О.А. Наконечна*

*Харківський національний медичний університет*

Вивчено вплив простих поліефірів на фосфоліпідний склад еритроцитів і гепатоцитів щурів. За умов дії ксенобіотиків в організмі експериментальних тварин спостерігалися помітні зміни ліпідної структури мембран еритроцитів і гепатоцитів (зниження рівня сфінгомієліну, фосфатидилінозиту та фосфатидилсерину), підвищення відсоткового вмісту інших фракцій фосфоліпідів мембран – фосфатидилхоліну, лізофосфатидилхоліну.

**Ключові слова:** *прості поліефіри, фосфоліпіди, мембрани еритроцитів і гепатоцитів.*

Досліджували групу простих поліефірів на основі пропіленгліколів (ПГ), гліцеролу і пропіленгліколів (ГлПГ), пентолу і пропіленгліколів (ПнПГ), які широко використовуються в багатьох галузях народного господарства як основа промислового випуску пластмас, пінопластів, епоксидних смол, лаків, поліуретанів, миючих засобів, антикорозійних і бактерицидних препаратів, флотореагентів тощо. З огляду на особливості хімічної будови, фізико-хімічних властивостей та біотрансформації в організмі дані ксенобіотики можуть викликати як прямі, так і опосередковані мембранотропні ефекти. Опосередкований вплив на біологічні мембрани може бути наслідком інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення, зокрема перекисного окиснення ліпідів, що спостерігалось в організмі щурів за умов дії простих поліефірів [1].

Відомо, що мембрани еритроцитів і гепатоцитів піддаються значним пошкодженням за умов дії ряду ксенобіотиків. Останнім часом їх розглядають як універсальні моделі для вивчення мембранотропних ефектів різних ксенобіотиків [2].

Структурно-функціональні властивості мембран визначаються їх фосфоліпідним складом. Фосфоліпіди – це складні ефіри багатоатомних спиртів гліцерину або сфінгозину з вищими жирними кислотами і фосфорною кислотою. До їх складу можуть входити також азотовмісні сполуки: холін, етаноламін, серин та ін. Фосфоліпіди поділяють на дві групи: гліцерофосфоліпіди і сфінгофосфоліпіди. Гліцерофосфоліпіди мають найбільш виражені полярні властивості та підрозділяються на фосфатидилхоліни (ФХ), фосфатидилетаноламіни (ФЕА), фосфатидилсерини (ФС). Фосфоліпіди є головними ліпідними компонентами клітинних мембран, вони визначають їх бар'єрні властивості, проникність для різних речовин і продук-

тів метаболізму і послідовність ферментативних процесів [3, 4].

Метою роботи було вивчення впливу простих поліефірів на фосфоліпідний склад мембран еритроцитів і гепатоцитів організму експериментальних тварин.

**Матеріал і методи.** Дослідження виконані на 160 статевозрілих щурах-самцях популяції Вістар з масою тіла 200–220 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тваринам дослідних груп перорально за допомогою зонда щодня протягом 30 діб вводили водні розчини: прості поліефіри на основі ПГ з молекулярною масою 192, 540, 1120, 2106 (ПГ-192, ПГ-540, ПГ-1120, ПГ-2106); на основі Гл та ПГ з молекулярною масою 498, 1136 (ГлПГ-498, ГлПГ-1136); на основі Пн та ПГ з молекулярною масою 700, 790 (ПнПГ-700, ПнПГ-790). Розрахунок необхідної для введення дози речовини проводили, виходячи з даних про параметри їхньої токсичності. В попередньому дослідженні [1] було встановлено, що найбільш оптимальною для вивчення стану показників біохімічних процесів в організмі щурів є доза 1/100 ДЛ<sub>50</sub>, яка для ПГ-1120 складала 0,048; ПГ-2106 – 0,0145; ПГ-192 – 0,0304; ПГ-540 – 0,018; ГлПГ-498 – 0,21; ГлПГ-1136 – 0,015; ПнПГ-700 – 0,15; ПнПГ-790 – 0,17 г/кг маси тварин. Щурам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. Фосфоліпідний склад еритроцитів і гепатоцитів досліджували через 30 діб після початку експерименту. Тварин декапітували гільйотинним ножом, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію в дозі 50 мг/кг маси. В дослідних і контрольних групах налічувалося по 10 тварин.

Екстракцію фосфоліпідів клітин проводили за методом Кейтса [5]. Для аналізу використовували еритроцити, відмиті від плазми 0,9%-вим NaCl, і гомогенати печінки. Ек-

стракти ліпідів випарювали в струмені сухо-го азоту. Фракції фосfolіпідів у мембранах досліджуваних клітин визначали методом двумірної тонкошарової хроматографії на силікагелі. Ідентифікацію проводили за стандартними розчинами фосfolіпідів і за допомогою специфічних реакцій [6]. Вміст загальних і індивідуальних фосfolіпідів у ліпідних екстрактах оцінювали за кількістю неорганічного фосфору, що визначався за допомогою молібденового реагенту з наступним колориметруванням. Розраховували відсотковий вміст ФХ, ФС, ФЕА, сфінгомеліну (СМ), лізофосфатидилхоліну (ЛФХ), лізофосфатидилетаноламіну (ЛФЕ), фосфатидилінозитулу (ФІ) від загальної кількості фосfolіпідів. Результати статистично обробили з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** На 30-ту добу експерименту за дії 1/100 ДЛ<sub>50</sub> простих

поліефірів спостерігали зменшення вмісту фосfolіпідних фракцій – СМ, ФС, ФІ, на фоні підвищення ФХ як у мембранах еритроцитів, так і в печінці щурів, порівняно з контролем (табл. 1 та 2). Особливо вираженим було зниження вмісту СМ для еритроцитів, де ця фракція характеризується дуже низькою швидкістю відновлення в мембранах еритроцитів [7]. Це, у свою чергу, може свідчити про достатню тривалість періоду змін фосfolіпідного обміну і бути наслідком підвищення утворення активних форм кисню. Згідно з даними літератури, активні форми кисню підвищують активність сфінгомелінази, що може вплинути на активність і життєздатність клітин [7].

Підвищення ФХ, можливо, пов'язане зі зростанням швидкості обміну цієї фракції фосfolіпідів у мембранах еритроцитів і печінці за умов дії досліджуваних сполук. Слід

Таблиця 1. Вплив простих поліефірів у 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на вміст фосfolіпідних фракцій мембран еритроцитів щурів (n=10, M±m)

Речовина	ФІ	ФЕА	ФХ	СМ	ФС	ЛФХ
Контроль	7,2±0,4	16,6±1,7	41,4±1,2	13,9±0,7	14,4±0,8	3,5±0,6
ПГ-192	6,1±0,5*	16,9±2,0	45,1±1,7*	11,6±0,6*	12,4±0,7*	5,9±0,8*
ПГ-540	5,8±0,4*	16,2±1,9	47,3±1,6*	10,9±0,7*	11,8±0,6*	6,0±0,7*
ПГ-1120	6,2±0,4*	17,0±1,7	45,0±1,8*	11,7±0,7*	11,9±0,7*	6,2±0,9*
ПГ-2106	5,6±0,5*	16,8±1,8	46,5±1,7*	10,3±0,6*	11,6±0,8*	7,2±0,9*
ГлПГ-498	6,3±0,4*	17,1±1,7	44,9±1,6*	11,4±0,7*	12,0±0,6*	6,3±0,8*
ГлПГ-1136	5,7±0,6*	16,0±1,6	46,8±1,7*	11,2±0,8*	11,5±0,8	6,8±0,9*
ПнПГ-700	6,1±0,4*	16,4±1,7	45,0±1,7*	12,1±0,7*	12,1±0,7*	6,1±0,7*
ПнПГ-790	6,2±0,5*	16,3±1,6	44,9±1,7*	12,5±0,6*	12,2±0,6*	5,9±0,9*

*Примітка.* Вміст виражений у % від загальної кількості фосfolіпідів, вміст загальних фосfolіпідів у контрольній групі становив (2,8±0,3) ммоль/г білка, в дослідних групах – у середньому (2,6±0,2) ммоль/г білка; \* p<0,05 відносно контролю.

Таблиця 2. Вплив простих поліефірів у 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на вміст фосfolіпідних фракцій в печінці щурів (n=10, M±m)

Речовина	ФІ	ФЕА	ФХ	СМ	ФС	ЛФХ
Контроль	7,2±0,4	16,6±1,7	41,4±1,2	13,9±0,7	14,4±0,8	3,5±0,6
ПГ-192	6,1±0,5*	16,9±2,0	45,1±1,7*	11,6±0,6*	12,4±0,7*	5,9±0,8*
ПГ-540	5,8±0,4*	16,2±1,9	47,3±1,6*	10,9±0,7*	11,8±0,6*	6,0±0,7*
ПГ-1120	6,2±0,4*	17,0±1,7	45,0±1,8*	11,7±0,7*	11,9±0,7*	6,2±0,9*
ПГ-2106	5,6±0,5*	16,8±1,8	46,5±1,7*	10,3±0,6*	11,6±0,8*	7,2±0,9*
ГлПГ-498	6,3±0,4*	17,1±1,7	44,9±1,6*	11,4±0,7*	12,0±0,6*	6,3±0,8*
ГлПГ-1136	5,7±0,6*	16,0±1,6	46,8±1,7*	11,2±0,8*	11,5±0,8	6,8±0,9*
ПнПГ-700	6,1±0,4*	16,4±1,7	45,0±1,7*	12,1±0,7*	12,1±0,7*	6,1±0,7*
ПнПГ-790	6,2±0,5*	16,3±1,6	44,9±1,7*	12,5±0,6*	12,2±0,6*	5,9±0,9*

*Примітка.* Вміст виражений у % від загальної кількості фосfolіпідів, вміст загальних фосfolіпідів у контрольній групі становив (0,71±0,06) ммоль/г білка, в дослідних групах – у середньому (0,76±0,07) ммоль/г білка; \* p<0,05 відносно контролю.

зазначити, що рівень ФЕА не змінювався порівняно з контролем.

Особливу увагу привертає суттєве підвищення вмісту лізоформ фосфоліпідів, а саме ЛФХ та ЛФЕА, що дає підставу підтвержувати стимуляцію вільнорадикальних процесів за умов впливу ППЕ на організм щурів. Наслідком таких змін може бути порушення структури та функцій біомембран.

#### Висновки

1. Тривала дія 1/100 ДЛ<sub>50</sub> досліджуваних простих полієфірів призводить до суттєвих змін співвідношення фосфоліпідних фракцій мембран еритроцитів і печінки (зокрема, накопичення ЛФХ та ЛФЕА).

2. Виявлені зміни вмісту фосфоліпідних фракцій є однією з причин дестабілізації біо-

мембран внаслідок як безпосереднього впливу простих полієфірів, так і опосередкованого через інтенсифікацію процесів вільнорадикального окиснення, перекисного окиснення ліпідів і білків, NO-залежних процесів (активація яких була визначена у попередніх експериментальних дослідженнях).

3. Підвищення відсотка лізоформ фосфоліпідів, активація вільнорадикальних процесів є причиною дезінтеграції мембран, порушення активності мембранозв'язаних ферментів, рецепторів, каналних білкових комплексів.

Визначення активності мембранозв'язаних ферментів і рецепторних комплексів є предметом подальших наших досліджень щодо підтвердження мембранотропної дії даної групи ксенобіотиків.

#### Література

1. Наконечна О.А. Стан оксидантної системи в організмі щурів за умов дії простих полієфірів. Вісник проблем біології та медицини 2008; 34: 85–89.
2. Литовченко Т.А., Жуков В.И. Исследование фосфолипидного состава мембран эритроцитов у больных эпилепсией. Проблемы медицины 1999; 5: 49–50.
3. Степанов А.Е., Краснопольский Ю.М., Швец В.И. Физиологически активные липиды. М.: Наука, 1991. 120 с.
4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.: Питер–Пресс, 1995. 305 с.
5. Кейтс М. Техника липидологии. М.: Мир, 1975. 322 с.
6. Методы биохимических исследований, липидный и энергетический обмен. Под ред. М.И. Прохоровой. Л.: Изд-во ЛМГУ, 1982. 272 с.
7. Шохет С.В. Мембраны и болезнь. Под ред. В.Ф. Антонова. М., 1980: 76–89.

#### ВЛИЯНИЕ ПРОСТЫХ ПОЛИЭФИРОВ НА ФОСФОЛИПИДНЫЙ СОСТАВ ЭРИТРОЦИТОВ И ГЕПАТОЦИТОВ У КРЫС

*О.А. Наконечная*

Изучено влияние простых полиэфиров на фосфолипидный состав эритроцитов и гепатоцитов у крыс. При условии действия ксенобіотиков в организме экспериментальных животных наблюдались заметные изменения липидной структуры мембран эритроцитов и гепатоцитов (понижение уровня сфингомиелина, фосфатидилинозитола и фосфатидилсерина), увеличение процентного состава других фракций фосфолипидов мембран – фосфатидилхолина, лизофосфатидилхолина.

**Ключевые слова:** *простые полиэферы, фосфолипиды, мембраны эритроцитов и гепатоцитов.*

#### INFLUENCE OF POLYESTERS ON PHOSPHOLIPID COMPOSITION OF ERYTHROCYTES AND HEPATOCYTES IN RATS

*О.А. Nakonechnaya*

The influence of polyesters on membrane erythrocytes and hepatocytes phospholipid composition was studied. Polyesters displayed in pronounced alterations of lipid structure of erythrocyte membrane and hepatocytes in rats. Sphingomyelin, phosphatidylinositol and phosphatidylserin levels were decreased, percentage of other phospholipids fractions of erythrocytes and hepatocytes membrane – phosphatidylcholine, lysophosphoethanolamine, lysophosphatidylcholine – was increased.

**Key words:** *polyesters, phospholipids, erythrocytes and hepatocytes membrane.*

*Поступила 18.11.08*

## ВЛИЯНИЕ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ НА РЕГУЛЯЦИЮ ПЕРЕКИСНЫХ ПРОЦЕССОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

*М.К. Адейшвили-Сыромятникова*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Локальное применение низкоинтенсивного лазерного облучения больных в период обострения подагры на фоне базисного лечения ускоряло наступление клинической ремиссии, эффективно снижало проявление болевого синдрома и отечность. Лазеротерапия положительно влияла на прооксидантно-антиоксидантный баланс в крови больных, что выражалось в активации ферментного звена антиоксидантной защиты, обеспечивающей нормализацию показателей перекисного окисления липидов.

**Ключевые слова:** подагра, низкоинтенсивное лазерное облучение, перекисное окисление липидов, антиоксидантные системы.

Обострение воспаления всегда сопровождается изменением динамики свободнорадикальных реакций, которые относятся к неспецифической защитной реакции организма на развитие патологического процесса [1]. Стационарный уровень свободнорадикальных процессов, в частности перекисного окисления липидов (ПОЛ), в значительной степени зависит от функциональной активности систем, осуществляющих антирадикальную защиту: интенсивности перехвата супероксидных радикалов, инактивации активных форм кислорода, эффективного разложения перекисных соединений [2], то есть уровень ПОЛ в организме определяется соотношением факторов, инициирующих появление свободных радикалов и активирующих защитные антиоксидантные (АО) системы.

Воспалительный процесс при развитии подагры трудно прогнозируется из-за отсутствия клинических признаков обострения даже при некоторых нарушениях традиционно измеряемых показателей крови: С-реактивного белка, фибриногена, серомукоида, мочевой кислоты [3]. Сам приступ при обострении подагры локален и крайне болезнен. Однако существующие методы оценки активности патологического процесса часто не позволяют оценить эффективность проведенного лечения и затрудняют прогнозирование дальнейшего течения заболевания. Поэтому исследование показателей ПОЛ и АО-защиты в качестве диагностических критериев активности воспалительной реакции при подагре, изучение взаимосвязи механизмов развития и обострения воспалительного процесса с изменениями прооксидантно-антиоксидантного баланса, а также зависимости их от фаз течения заболевания и эф-

фективности проводимого лечения являются актуальными.

В то же время медикаментозная терапия при подагре не всегда дает желаемый результат, что делает необходимым поиск дополнительных эффективных методов лечения данной патологии. Одним из таких методов, нашедшим широкое применение в практической медицине, является лазерное облучение, которое может использоваться как монотерапия или включаться в общий комплекс проводимого лечения. Воздействие лазерного облучения вызывает значительный противовоспалительный, болеутоляющий, десенсибилизирующий, противоотечный, спазмолитический эффекты [4]. Первичный фотосигнал при действии лазерного облучения реализуется активацией ПОЛ в клеточных мембранах и позитивно модулирует факторы АО-защиты организма, что запускает системные механизмы общего адаптационного синдрома [5].

Целью данной работы было изучение влияния низкоинтенсивного лазерного облучения на состояние ПОЛ и антиоксидантный статус крови больных подагрой в ходе проводимого лечения.

**Материал и методы.** Было обследовано 45 больных подагрой мужчин в возрасте 45–68 лет, проходивших курс специализированного амбулаторного лечения в связи с обострением заболевания: у них поднималась температура тела, отмечались болезненность и отек суставов. Все больные получали медикаментозное лечение: противовоспалительные, урикодепрессивные и урикозурические средства. Часть больных (23 человека) на фоне базисного лечения получала 10–12 сеансов воздействия низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ) путем использова-

ния гелий-неонового лазера непрерывного действия с длиной волны 623 нм и мощностью 10 мВт/см<sup>2</sup>. Сеансы лазеротерапии проводили через день на 2–4 точки болевого участка. Общее время экспозиции – не более 10 мин. Перед началом и после окончания лечения в сыворотке крови и эритроцитах всех пациентов определяли содержание продуктов ПОЛ – диеновых конъюгат (ДК) и малонового диальдегида (МДА) [6]. В эритроцитах больных определяли активность АО-ферментов – каталазы [7] и супероксиддисмутазы (СОД) [8], а в плазме крови – активность церулоплазмينا (ЦП) [9]. Донорскую группу составили 15 здоровых мужчин соответствующего возраста, проживающих в г. Харькове.

Оценку достоверности различий результатов исследования проводили по t-критерию Стьюдента [10].

**Результаты и их обсуждение.** В период обострения подагры у всех обследуемых пациентов отмечалась существенная интенсификация процессов ПОЛ (таблица). Перед началом лечения в сыворотке крови и эритроцитах больных повышалось содержание ДК на 50–120 % и МДА на 51–68 % по сравнению с донорской группой.

При изучении исходного состояния АО-систем у обследованных больных наблюдались разнонаправленные изменения данного вида физиологической защиты с признаками истощения ее ферментного звена. На это указывало достоверное снижение активности ЦП (в среднем на 23 %) и особенно каталазы

(в 1,4 раза). Активность СОД, напротив, имела выраженную тенденцию к повышению.

Направленность изменений исследуемых показателей до начала лечения была идентичной как в контрольной (больные, леченные по общепринятой схеме), так и в основной группе (больные, получавшие впоследствии сеансы НИЛИ); различия между группами были недостоверны.

Применение медикаментозного лечения приводило к улучшению клинической картины заболевания: стихало воспаление, снижалась степень болевого синдрома, уменьшалась отечность. Однако даже перед выпиской показатели прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза не возвращались к нормальным значениям. Содержание ДК и МДА и в плазме крови, и в эритроцитах пациентов контрольной группы хотя и снижалось, но даже после окончания лечения все еще достоверно превышало показатели у доноров в 1,3–1,7 раза (таблица).

В еще меньшей степени применение фармакопейных средств влияло на АО-потенциал больных подагрой – показатели активности АО-ферментов свидетельствовали о минимальном реагировании после проведения базисной терапии. Так, активность СОД после проведенного лечения практически соответствовала нормальным значениям: (5,38±0,42) у.е. против (5,48±0,36) у.е. в группе доноров, в то время как активность другого АО-фермента – каталазы, которая была изначально существенно снижена, практиче-

*Показатели ПОЛ и активность АО-ферментов в крови пациентов с обострением подагры до и после лечения (M±m)*

Исследуемый показатель	Группа доноров (n=15)		Базисная терапия (n=22)		Применение НИЛИ (n=23)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ДК плазмы, мкмоль/мл	2,62±0,16	2,62±0,16	5,85±0,35*	4,63±0,41*	5,56±0,34*	2,84±0,22 <sup>#</sup>
ДК эритроцитов, мкмоль/мл	3,86±0,22	3,86±0,22	5,84±0,41*	4,78±0,37*	6,15±0,47*	3,51±0,27 <sup>#</sup>
МДА плазмы, нмоль/мл	4,65±0,27	4,65±0,27	7,38±0,44*	5,81±0,42*	7,82±0,38*	4,24±0,35 <sup>#</sup>
МДА эритроцитов, нмоль/мл	10,22±0,76	10,22±0,76	15,37±1,03*	13,74±0,88*	14,98±0,89*	11,06±0,94 <sup>#</sup>
Активность каталазы, у.е.	4,54±0,31	4,54±0,31	2,43±0,23*	3,38±0,24*	2,75±0,24*	4,15±0,32 <sup>#</sup>
Активность СОД, у.е.	5,48±0,36	5,48±0,36	6,43±0,39*	5,38±0,42	6,57±0,45*	6,34±0,44 <sup>#</sup>
Активность ЦП, у.е.	182±69	182±69	136±25*	155±17	142±29*	224±35 <sup>#</sup>

*Примечание.* \* Достоверно относительно группы доноров; <sup>#</sup> достоверно относительно контрольной группы (базисная терапия).

ски не изменялась по сравнению с исходным уровнем и оставалась на 26 % ниже, чем у доноров ( $p < 0,05$ ). Активность ЦП повышалась до нижних пределов нормальных значений –  $(155 \pm 17)$  у.е.

Иная картина наблюдалась в группе больных, получавших сеансы лазеротерапии (таблица). После завершения курса лечения с использованием НИЛИ интенсивность перекисных процессов в крови больных существенно снижалась; уровни ДК и МДА в сыворотке крови и эритроцитах практически полностью соответствовали значениям донорской группы.

Нормализация параметров ПОЛ совпадала с повышением активности АО-ферментов. Активность каталазы полностью восстанавливалась, а активность СОД и ЦП была достоверно выше, чем у доноров и больных контрольной группы.

Следует также отметить, что после окончания лечения различия в изучаемых параметрах у больных контрольной и основной групп были достоверны. Кроме того, у больных, получавших на фоне базисного лечения лазеротерапию, имели место и другие позитивные эффекты: в 2–3 раза быстрее устранялся болевой синдром, уменьшалась отечность, отмечалось более быстрое наступление клинической ремиссии.

Развитие воспалительного процесса при подагре сопровождалось существенной активацией липопероксидации. Такая картина состояния ПОЛ в крови больных сопровождалась достоверным снижением активности каталазы и ЦП. Известно, что ЦП инактивирует супероксид-анион-радикал (СА-радикал) в сыворотке крови, а каталаза разлагает образующуюся при этом перекись водорода. В значительной мере повышенное образование СА-радикала в организме определяется дыхательным взрывом при осуществлении фагоцитарной функции лейкоцитов [11]. Подагрический приступ сопровождается активным фагоцитозом кристаллов мочевой кислоты, разрушением фагоцитов и выходом их содержимого в ткань. Таким образом, усиленная генерация СА-радикала при повышенной активности фагоцитов приводит к истощению АО-ферментов, участвующих в его разложении. Известно, что СОД также участвует в разложении СА-радикала, но в клетках, и исходно повышенный уровень активности этого фермента, наблюдаемый в нашем исследовании, задерживал

чрезмерное образование СА-радикала при обострении воспаления и, возможно, был компенсаторной реакцией на недостаточную активность каталазы и ЦП.

Применение в лечебном курсе только медикаментозных средств не обеспечивает восстановление АО-потенциала организма, что, в свою очередь, не может обеспечить оптимизацию уровня перекисных процессов. Недостаточность АО-защиты способствует сохранению повышенной активности липопероксидации, которая, являясь одним из неспецифических факторов воспаления, свидетельствует о малой эффективности проведенного лечения даже в случае улучшения клинической картины, а также о возможном скором рецидиве воспалительного процесса.

Воздействие НИЛИ, как известно, реализует свой биологический эффект прежде всего через положительную модификацию АО-систем, в частности через активацию ключевых АО-ферментов в случае их функционального угнетения. Это, по-видимому, и обеспечивало в ходе лечения оптимальную динамику процессов ПОЛ, которую мы наблюдали в своем исследовании.

Таким образом, приведенные данные убедительно показывают корригирующее действие НИЛИ на состояние ПОЛ и восстановление АО-потенциала крови больных при лечении обострения подагры. О целесообразности применения лазеротерапии в комплексном лечении данной патологии свидетельствует увеличение активности АО-ферментов, что обусловило полную нормализацию уровней перекисных продуктов в крови больных и коррелировало с более быстрым улучшением клинической картины. Это позволяет рекомендовать лазеротерапию как патогенетически обоснованный метод в комплексном лечении обострения подагры.

#### Выводы

1. Применение лазерного облучения в комплексном лечении обострения подагры значительно повышало его эффективность, ускоряло наступление клинической ремиссии, эффективно снижало проявление болевого синдрома и отечность.

2. Курс лазеротерапии оказывал положительное влияние на прооксидантно-антиоксидантный баланс, что проявлялось в полном восстановлении антиоксидантного потенциала организма, который обеспечивал нормализацию интенсивности процессов ПОЛ в крови больных.

#### Литература

1. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии. К.: Чернобильинтеринформ, 1997. 423 с.
2. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М.: Знание-М, 2000: 40–45.

3. Агурев А.П., Синауридзе Е.И. Генерация супероксиданиона и перекисное окисление липидов в сыворотке крови больных подагрой. Вопросы мед. химии 1999; 1: 29–31.
4. Таранов В.В., Ярмолюк Е.В., Верховлядов Ю.Л. Прохождение лазерного излучения через ткани. Применение лазеров в биологии и медицине. Харьков, 1999: 20–21.
5. Чичук Т.В., Клебанов Г.И. Свободнорадикальные механизмы стимулирующего действия низкоинтенсивного лазерного излучения. Вестник РАМН 1999; 2: 78–82.
6. Малоновый диальдегид. Медицинские лабораторные технологии: справочник. Под ред. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1999: 100–101.
7. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация. К.: Наук. думка, 1991: 89–102.
8. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы. Вopr. мед. химии 1990; 2: 88–91.
9. Мжельская Т.И., Завалишин И.А., Иванова-Смоленская В.Г. Активность церулоплазмينا сыворотки крови. Лаб. дело 1989; 11: 12–14.
10. Бикел П., Доксум К. Математическая статистика. М.: Статистика, 1983; 1. 280 с.
11. Пескин А. В. Взаимодействие активных форм кислорода с ДНК. Биохимия 1997; 62, 12: 1571–78.

**ВПЛИВ ЛАЗЕРОТЕРАПІЇ НА РЕГУЛЯЦІЮ ПЕРЕКИСНИХ ПРОЦЕСІВ У КРОВІ ХВОРИХ НА ПОДАГРУ**  
**М.К. Адейшвілі-Сиром'ятнікова**

Локальне застосування низькоінтенсивного лазерного опромінення хворих в період загострення подагри на тлі базисного лікування прискорювало настання клінічної ремісії, ефективно знижувало прояви больового синдрому та набряк. Лазеротерапія позитивно впливала на прооксидантно-антиоксидантний баланс у крові хворих, що відобразалося в активації ферментної ланки антиоксидантного захисту, що забезпечувало нормалізацію показників перекисного окиснення ліпідів.

**Ключові слова:** подагра, низькоінтенсивне лазерне опромінення, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантні системи.

**INFLUENCE OF LASERTHERAPY ON THE PEROXIDATION PROCESSES REGULATION IN BLOOD**  
**OF PATIENTS WITH GOUT**

**М.К. Adeyshvili-Syromyatnikova**

The local use of low-intensive laser irradiation in complex treatment of patients by exacerbation of gout, accelerated clinical remission, removed of pain syndrome more effective and had positively influence on prooxidant-antioxidant balance, that normalized of lipid peroxidation.

**Key words:** gout, laser irradiation, lipid peroxidation, antioxidant systems.

Поступила 08.07.08

## АНАЛИЗ МОНИТОРИНГОВЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПСОРИАЗОМ

*О.В. Зайцева, Н.В. Жукова\*, Е.Г. Татузян, Л.В. Рощенюк*

*Харьковский национальный медицинский университет*

*\*Кожно-венерологический диспансер № 2, г. Харьков*

Для оценки структурно-метаболического гомеостаза у больных распространенным псориазом с разной степенью тяжести заболевания определяли клинические и биохимические показатели сыворотки крови. Выявлено, что псориаз характеризуется глубокими нарушениями кооперативного взаимодействия интегративных систем контроля гомеостатической функции организма, которая лежит в основе формирования полиорганной, полисистемной и полифункциональной недостаточности с проявлением вторичных манифестных признаков болезни на коже. Мониторинговыми прогностически значимыми метаболическими показателями осуществляемой патогенетической терапии при псориазе являются содержание в сыворотке крови общего белка, мочевины, ионов  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  и активность ферментов АлАТ, АсАТ, сердечной фракции креатинфосфокиназы.

**Ключевые слова:** псориаз, структурно-метаболический гомеостаз, биохимические показатели сыворотки крови.

В последнее время в научной медицинской литературе появилось большое количество работ, свидетельствующих о системном характере псориаза с доминирующим проявлением патологического процесса на коже [1–5]. При этом у больных псориазом сопряженно вовлекаются в патологический процесс опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт, почки, печень и др. [6–9]. Распространенные кожные высыпания и поражения суставов существенно влияют на качество жизни больных и нередко приводят к инвалидности [10]. Все это делает псориаз острой медико-социальной проблемой, требующей больших материальных затрат на лечение и реабилитацию пациентов. Этиологическими и патогенетическими факторами псориаза, по данным авторов [2–4, 8, 11], являются вирусная инфекция, генетические нарушения процессов синтеза ДНК, РНК и белка, очаги хронической инфекции, аллергические процессы, эндокринные дисфункции, расстройства ЦНС и др. Представляют интерес исследования [2, 8] по выяснению аутоиммунной природы псориаза с участием в этом процессе Т-лимфоцитов и последующим усилением пролиферации кератиноцитов. Состояние проблем этиологии и патогенеза псориаза обуславливает актуальность изучения механизмов его формирования и обоснования соответствующей патогенетической терапии.

Целью работы явилось исследование мониторинговых метаболических показателей

у больных распространенным псориазом и выявление диагностических критериально-значимых тестов контроля эффективности патогенетической терапии.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилась группа больных распространенным псориазом различной степени тяжести в количестве 67 чел. (мужчины и женщины в возрасте от 15 до 60 лет) и группа условно здоровых пациентов из 30 чел. (пациенты военного госпиталя – мужчины). При поступлении в стационар в соответствии с индексом тяжести (1, 2, 3) заболевания были выделены 18 пациентов с легким течением болезни, 33 – со средней степенью тяжести и 16 – с тяжелым течением. Для оценки структурно-метаболического гомеостаза использовали мониторинговые клинические и биохимические показатели. В базу данных для каждого больного вносили 20 клинико-биохимических показателей, характеризующих его статус в момент поступления и после стандартного курса лечения. Определяли следующие показатели сыворотки крови: активность аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), гамма-глутаматтранспептидазы ( $\gamma$ -ГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сердечной фракции креатинфосфокиназы (СФ КФК), содержание билирубина (общего), глюкозы, мочевины, общего белка, холестерина, альбумина, креатинина, триацилглицеридов (ТАГ), ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ), магния ( $\text{Mg}^{2+}$ ), железа ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Анализируемые показатели

исследовали на автоматическом полианализаторе Cobas mira фирмы «Гофман-Лярош» (Австрия-Швейцария) с помощью наборов реактивов фирм «Cone lab» (Финляндия) и «Roshe» (Швеция). Программа исследования предусматривала анализ показателей методами описательной статистики [12]. Критерий нормальности Шапиро-Уилка показал, что лишь 2/3 входных переменных принадлежат генеральной совокупности, распределенной по нормальному закону. Для описания их центральных тенденций использовали среднее  $\pm$  ошибка среднего, а для оставшейся 1/3 вариант определяли медиану, разброс оценивали верхним (75% -ный перцентиль) и нижним (25% -ный перцентиль) квантилями.

**Результаты и их обсуждение.** Вычисленные центральные тенденции и разброс значений биохимических показателей больных распространенным псориазом до лечения и условно здоровых пациентов представлены в таблице. Переменные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, отмечены \*.

При оценке метаболических показателей больных распространенным псориазом в

сравнении с группой условно здоровых пациентов было выявлено снижение активности ферментов АлАТ и АсАТ. Динамика активности АлАТ в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести заболевания до и после лечения представлена на рисунке.

Полученные результаты свидетельствуют о некотором снижении процессов трансаминирования и периаминирования у больных распространенным псориазом, что подтверждает нарушение функции белкового обмена [13, 14].

У 11 % пациентов отмечалось превышение физиологической нормы такого биохимического показателя, как активность  $\gamma$ -ГТ, хотя средние значения этого показателя при различных степенях тяжести заболевания находились в диапазоне физиологической нормы. Данный факт подтверждает вовлечение у определенной части больных в патологический процесс печени, желудочно-кишечного тракта, почек.

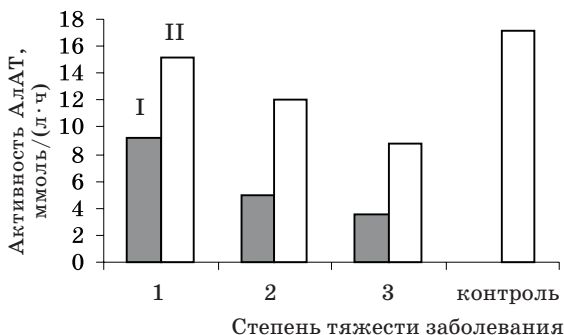
Следует отметить, что до лечения у 20 % больных наблюдалось снижение и у 3 % – повышение активности щелочной фосфатазы, что свидетельствовало о существенном количестве пациентов с метаболической пере-

*Центральные тенденции по индексу*

Показатель	Среднее $\pm$ ошибка среднего		
	Индекс тяжести		
	1	2	3
АсАТ	20,13 <sup><math>\pm</math>5,62</sup>	9,00 <sup><math>\pm</math>2,30</sup>	17,00 <sup><math>\pm</math>4,82</sup>
АлАТ*	10,90 <sup><math>\pm</math>2,77</sup>	8,07 <sup><math>\pm</math>2,27</sup>	4,46 <sup><math>\pm</math>0,94</sup>
$\gamma$ -ГТ*	57,13 <sup><math>\pm</math>32,61</sup>	32,57 <sup><math>\pm</math>5,36</sup>	38,94 <sup><math>\pm</math>10,68</sup>
ЩФ	137,88 <sup><math>\pm</math>13,82</sup>	159,21 <sup><math>\pm</math>14,65</sup>	181,88 <sup><math>\pm</math>12,98</sup>
КФК*	121,75 <sup><math>\pm</math>19,59</sup>	61,00 <sup><math>\pm</math>5,68</sup>	181,88 <sup><math>\pm</math>55,64</sup>
ЛДГ*	196,13 <sup><math>\pm</math>23,92</sup>	189,93 <sup><math>\pm</math>21,34</sup>	241,88 <sup><math>\pm</math>59,18</sup>
СФ КФК	21,31 <sup><math>\pm</math>2,71</sup>	14,64 <sup><math>\pm</math>2,36</sup>	29,46 <sup><math>\pm</math>4,49</sup>
Билирубин*	10,72 <sup><math>\pm</math>1,57</sup>	8,74 <sup><math>\pm</math>1,58</sup>	13,98 <sup><math>\pm</math>3,15</sup>
Общий белок*	78,61 <sup><math>\pm</math>1,78</sup>	82,51 <sup><math>\pm</math>6,01</sup>	90,63 <sup><math>\pm</math>3,02</sup>
Глюкоза*	4,23 <sup><math>\pm</math>0,204</sup>	4,68 <sup><math>\pm</math>0,66</sup>	4,26 <sup><math>\pm</math>0,42</sup>
Мочевина	3,39 <sup><math>\pm</math>0,12</sup>	3,60 <sup><math>\pm</math>0,20</sup>	3,30 <sup><math>\pm</math>0,36</sup>
Холестерин	4,96 <sup><math>\pm</math>0,23</sup>	5,41 <sup><math>\pm</math>0,42</sup>	5,25 <sup><math>\pm</math>0,38</sup>
ТАГ*	1,15 <sup><math>\pm</math>0,12</sup>	1,75 <sup><math>\pm</math>0,24</sup>	1,72 <sup><math>\pm</math>0,40</sup>
Ca <sup>2+</sup> *	3,56 <sup><math>\pm</math>0,84</sup>	2,92 <sup><math>\pm</math>0,88</sup>	3,79 <sup><math>\pm</math>0,89</sup>
Mg <sup>2+</sup>	0,75 <sup><math>\pm</math>0,07</sup>	0,64 <sup><math>\pm</math>0,10</sup>	0,64 <sup><math>\pm</math>0,09</sup>
Fe <sup>2+</sup>	20,46 <sup><math>\pm</math>3,39</sup>	22,49 <sup><math>\pm</math>2,23</sup>	28,39 <sup><math>\pm</math>4,91</sup>
P <sup>5+</sup>	1,15 <sup><math>\pm</math>0,11</sup>	1,23 <sup><math>\pm</math>0,08</sup>	1,13 <sup><math>\pm</math>0,09</sup>
Креатинин	77,38 <sup><math>\pm</math>6,53</sup>	65,79 <sup><math>\pm</math>6,96</sup>	68,75 <sup><math>\pm</math>11,04</sup>
Альбумин	45,76 <sup><math>\pm</math>0,79</sup>	50,47 <sup><math>\pm</math>1,98</sup>	52,70 <sup><math>\pm</math>2,79</sup>

стройкой и напряжением функции печени и костной ткани.

По мнению многих авторов, повышение активности КФК отмечается у 5 % больных, ЛДГ – у 3 % [3, 8, 15].



Активность АЛП в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести заболевания до (I) и после (II) лечения

Особого внимания заслуживают результаты определения величин активности СФ КФК: у 60 % обследованных больных установлены повышенные значения этого показателя. По-видимому, в данном случае име-

тяжести заболевания

ют место метаболические и структурные нарушения в миокарде, частыми причинами которых могут быть гипоксия, лактат-ацидоз, затяжные хронические инфекции, эмоциональный стресс, которые, как следует полагать, являются патогенетическими звеньями развития псориатической болезни.

У 46,5 % больных (31 чел. в основном со 2-й степенью тяжести заболевания) содержание в крови билирубина было меньше нижнего предела физиологической нормы (8,5 мкмоль/л). Полученные результаты могут указывать на нарушение структурно-метаболических процессов, связанных с обменом гемоглобина, а именно торможением фазы его окисления и образования продуктов пигментного обмена, важная роль в котором принадлежит ретикулоэндотелиальной системе селезенки и печени [13, 14].

Содержание общего белка было увеличено в 71,6 % случаев при нормальных значениях уровня альбуминов в сыворотке крови, что позволяет судить о повышении его фонда за счет глобулиновых фракций. Такая динамика часто указывает на развитие инфекционно-аллергических и аутоиммунных процессов [8].

Медиана			Условно здоровые (n=30)
нижний квартиль	верхний квартиль		
заболевания			
1	2	3	
13,00 17,50 <sup>20,00</sup>	2,00 5,50 <sup>18,00</sup>	2,50 20,00 <sup>26,50</sup>	23,61±4,80
4,00 9,30 <sup>18,00</sup>	3,00 5,00 <sup>9,00</sup>	3,00 3,50 <sup>6,50</sup>	17,20±3,10
23,00 29,00 <sup>33,50</sup>	16,00 26,00 <sup>51,00</sup>	21,50 33,00 <sup>39,50</sup>	30,60±8,70
112,00 132,50 <sup>156,00</sup>	111,00 160,00 <sup>0,00</sup>	152,00 185,00 <sup>217,00</sup>	159,20±18,50
90,50 109,00 <sup>151,00</sup>	50,00 58,50 <sup>72,00</sup>	98,00 107,50 <sup>245,00</sup>	125,70±12,60
152,0 165,50 <sup>249,0</sup>	137,00 186,00 <sup>230,00</sup>	140,00 199,50 <sup>289,50</sup>	184,20±21,30
15,70 18,95 <sup>26,45</sup>	8,40 12,20 <sup>21,90</sup>	19,45 29,00 <sup>36,50</sup>	8,50±1,40
7,69 9,22 <sup>12,69</sup>	6,58 7,41 <sup>8,78</sup>	6,50 13,41 <sup>17,70</sup>	12,30±2,20
74,35 79,35 <sup>81,20</sup>	80,90 84,05 <sup>96,70</sup>	86,65 90,65 <sup>96,50</sup>	70,60±4,90
3,90 4,16 <sup>4,68</sup>	3,67 4,05 <sup>4,67</sup>	3,57 3,75 <sup>5,24</sup>	4,80±0,910
3,10 3,40 <sup>3,60</sup>	3,00 3,45 <sup>4,30</sup>	2,65 3,00 <sup>4,15</sup>	6,30±1,20
4,80 4,95 <sup>5,45</sup>	3,90 4,95 <sup>6,80</sup>	4,30 5,25 <sup>6,00</sup>	3,70±0,25
0,86 1,05 <sup>1,48</sup>	1,03 1,43 <sup>2,16</sup>	0,97 1,19 <sup>2,36</sup>	1,75±0,63
3,35 4,45 <sup>4,90</sup>	2,80 3,60 <sup>4,30</sup>	2,95 4,15 <sup>4,85</sup>	2,40±0,22
0,62 0,73 <sup>0,93</sup>	0,29 0,67 <sup>0,88</sup>	0,58 0,67 <sup>0,84</sup>	0,98±0,12
13,00 18,75 <sup>25,35</sup>	17,10 20,05 <sup>27,5</sup>	20,15 27,40 <sup>35,95</sup>	12,40±2,20
0,88 1,11 <sup>1,42</sup>	1,01 1,23 <sup>1,39</sup>	0,92 1,06 <sup>1,32</sup>	1,03±0,08
66,00 80,50 <sup>88,50</sup>	47,00 55,00 <sup>90,00</sup>	52,50 55,00 <sup>80,00</sup>	78,90±5,60
44,25 46,00 <sup>47,45</sup>	47,70 50,50 <sup>52,30</sup>	48,55 55,90 <sup>58,25</sup>	49,30±5,80

Индикаторный мониторинговый показатель углеводного обмена – уровень глюкозы – был снижен у 23,9 % обследованных больных распространенным псориазом (в основном больных с тяжелым течением болезни). Обнаружен быстрый подъем и медленное снижение уровня глюкозы в крови после нагрузки, что свидетельствует о понижении толерантности к глюкозе. Такая динамика может наблюдаться при печеночной и почечной недостаточности, дефиците витаминов В, С, при различных видах интоксикации и др.

Содержание мочевины в сыворотке крови было снижено у 75 % больных (50 пациентов), что, по-видимому, отражает ослабление процессов обезвреживания аммиака и мочевинообразовательной функции печени, недостаточность в пищевом рационе белков, усиление процессов утилизации белков на синтетические нужды, заболевания печени, а возможно, и наследственные нарушения синтеза мочевины – ферментопатии мочевинообразования в орнитинном цикле Кребса–Гензелейта. Учитывая, что синтез мочевины осуществляется в печени, а именно в митохондриях гепатоцитов, и представляет собой энергетический процесс, сопряженный с потреблением АТФ, можно полагать, что у значительной части больных распространенным псориазом наблюдаются энергетическая недостаточность митохондрий и разобщение процессов дыхания и фосфорилирования.

Анализ липидного обмена показал, что уровень холестерина был повышен у 12 % больных, ТАГ – у 9 %. Эти результаты в совокупности свидетельствуют о нарушении липидного обмена у части больных псориазом и, возможно, о нарушении структурно-функционального состояния биологических мембран [5, 7, 9].

Исследование ионного состава сыворотки крови показало увеличение концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  у 78 % больных псориазом. Нарушение обмена ионов  $\text{Ca}^{2+}$  может наблюдаться при многих патологических состояниях – гиперпаратиреозе, тиреотоксикозе, надпочечниковой недостаточности, патологии костной ткани, опухолевом процессе, миопатии, язвенной болезни желудка, заболеваниях системы крови (множественная миелома, лимфома, острый лейкоз), артериальной гипертензии, миопатии, недостаточности витамина D, заболеваниях поджелудочной железы, печени, почек, психических нарушениях, инфекционном процессе, интоксикациях [14]. Во всех случаях при условии развития гиперкальциемии отмечают-

ся нарушения функции внутренних органов, ЦНС, иммунной и эндокринной систем [13].

Изучение обмена ионов  $\text{Mg}^{2+}$  выявило снижение его концентрации в сыворотке крови у 67 % больных. Эти результаты хорошо коррелируют с обратной динамикой обмена ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Многими исследователями отмечалось снижение содержания ионов  $\text{Mg}^{2+}$  при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, панкреатите, сахарном диабете, гипопаратиреозе, гиперкальциемии, хроническом метаболическом ацидозе, заболеваниях почек, гиперпаратиреозе, тиреотоксикозе, нейромышечной дистрофии, гипертонии, атеросклерозе, алкоголизме, токсификациях, нарушении углеводного, минерального, нуклеинового, белкового и липидного обмена, применении диуретиков и др. [13, 14].

Изучение обмена ионов  $\text{Fe}^{2+}$  выявило у 43 % больных повышение его уровня в сыворотке крови. Среди причин такой динамики могут быть разрушение эритроцитов, аутоиммунные процессы (аутоиммунная анемия), заболевания желудочно-кишечного тракта, авитаминозы В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, нарушение синтеза и распада гемоглобина, гепатиты (токсические, вирусные), гемосидероз, гемохроматоз и др.

После проведенной патогенетической терапии больных распространенным псориазом существенно улучшились и нормализовались мониторинговые показатели белкового, энергетического и минерального видов обмена веществ на фоне увеличения сроков клинической ремиссии болезни.

#### Выводы

1. Псориатическая болезнь характеризуется глубокими нарушениями кооперативного взаимодействия интегративных систем контроля гомеостатической функции организма, которые лежат в основе формирования полиорганной, полисистемной и полифункциональной недостаточности с проявлением вторичных манифестных признаков болезни на коже, сопряженных с энергетической и иммунологической недостаточностью.

2. Выявлено, что мониторинговыми прогностически значимыми метаболическими показателями проводимой патогенетической терапии при псориатической болезни, то есть наиболее динамичными под влиянием лечения, являются содержание в сыворотке крови общего белка, мочевины, ионов кальция, магния, железа и активность ферментов АлАТ, АсАТ, СФ КФК.

**Литература**

1. *Беляев Г.Н.* Стресс, адаптация, псориаз: планирование научных исследований по проблеме этого заболевания. *Дерматол. та венерол.* 2002; 2, 16: 11–14.
2. *Булкова О.В., Аль-Рамлаві Х.Д.* Стан проблем етіопатогенезу, лікування хворих на псориаз в Україні, розробка сучасних теорій. *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* 2005; 4, 7: 36–39.
3. *Дащук А.М., Яковлева О.В.* Сучасні аспекти етіопатогенезу псоріатичної хвороби. *Врач. практика* 2003; 6: 69–75.
4. *Романенко К.В., Лебединская Л.А.* Псориаз – полигенная форма дерматоза с наследственной предрасположенностью. *Дерматол. та венерол.* 2004; 1, 23: 7–11.
5. *Черкашина Л.В., Шкляр С.П., Біловол А.М.* Вільнорадикальне окислення при системних дерматозах: стан та патогенетична корекція при псориазі (перекисне окислення ліпідів, окислення білків та нуклеїнових кислот, механізми гліколізу та біоенергетики клітин, антиоксидантно/оксидантна система, антиоксиданти). Харків: ХНМУ, 2007. 184 с.
6. *Галікіна С.О., Вакіряк Н.П.* Особливості змін стану кісткової тканини у хворих на псоріатичну артропатію. *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* 2006; 1: 29–32.
7. *Дащук А.М., Питенько Н.Н.* Псориаз как коллагеновая болезнь. Харьков: Основа, 1993. 168 с.
8. *Чернишов П.В.* Імунологічні механізми псориазу. *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* 2001; 2: 55–60.
9. *Шаранова Г.Я., Короткий Н.Г., Молоденков М.Н.* Псориаз (иммуномеханизмы патогенеза и методы лечения). М.: Медицина, 1989. 224 с.
10. *Чернишов П.В.* Вплив псориазу на окремі складові показники якості життя пацієнтів. *Укр. журн. дерматол., косметол., венерол.* 2006; 4: 11–13.
11. *Коржова Т.П., Степаненко В.І.* Вірусна теорія псориазу та сучасні погляди на роль ентеровірусної інфекції в етіології та патогенезі псориазу. *Актуальные проблемы медицины и биологии* 2001; 2: 64–69.
12. *Ким Дж.-О., Мьюллер Ч.У., Клекка У.Р. и др.* Факторный дискриминантный и кластерный анализ. М.: Финансы и статистика, 1989. 215 с.
13. *Добровольский А.Б., Доценко В.Л., Панченко В.П. и др.* Клиническая биохимия. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 358 с.
14. *Лифшиц В.М., Сидельникова В.И.* Биохимические анализы в клинике. Справочник. М.: Трианда-Х, 2002. 202 с.
15. *Дащук А. М., Яковлева Е. В.* Состояние про- и антиоксидантных систем у больных псориазом. *Эксперим. и клин. медицина* 2000; 2: 62–65.

**АНАЛІЗ МОНІТОРИНГОВИХ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ ПСОРИАЗ**

*О.В. Зайцева, Н.В. Жукова, Є.Г. Татузян, Л.В. Роценюк*

Для оцінки структурно-метаболического гомеостазу у хворих на розповсюджений псориаз з різним ступенем важкості захворювання визначали клінічні та біохімічні показники сироватки крові. Установлено, що псоріатична хвороба характеризується глибокими порушеннями кооперативної взаємодії інтегративних систем контролю гомеостатичної функції організму, що лежить в основі формування поліорганної, полісистемної та поліфункціональної недостатності з проявом вторинних маніфестних ознак хвороби на шкірі. Моніторинговими прогностично значущими метаболічними показниками здійснюваної патогенетичної терапії при псориазі є вміст у сироватці крові загального білка, сечовини, іонів  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  і активність ферментів АЛАТ, АсАТ, серцевої фракції креатинфосфокінази.

**Ключові слова:** *псориаз, структурно-метаболический гомеостаз, біохімічні показники сироватки крові.*

**ANALYSIS OF MONITORICAL METABOLIC INDICES IN PSORIASIS PATIENTS**

*O.V. Zaytseva, N.V. Zhukova, E.G. Tatusian, L.V. Roschenuk*

Clinical and biological indices of the blood serum were determined for estimate of the structural and metabolic homeostasis in psoriasis patients with differ degree of severity of disease. It was ascertained psoriasis is characterized by deep disorders of cooperative interaction of integrative systems of organism homeostatic function control that underlie of forming of polyorganic, polysystemic and polyfunctional failure with realization of secondary manifestation of the disease on skin. In blood serum content of protein, ure,  $\text{Ca}^{2+}$ -,  $\text{Mg}^{2+}$ -,  $\text{Fe}^{2+}$ -ions and activity of ALAT, AcAT, CF CPhK ferments are as monitorical prognosis significant metabolic indices of the pathogenic treatment in psoriasis.

**Key words:** *psoriasis, structural and metabolic homeostasis, blood serum biochemical indices.*

*Поступила 15.09.08*

## ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ЛІПОСОМНОГО ПРЕПАРАТУ ГОРМОНІВ ТИМУСА ТИМОСОМІНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ЛІМФОЦИТІВ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ЛЮДЕЙ

*І.С. Нікольський, С.М. Галицька, В.Д. Юрченко,  
В.В. Нікольська, Л.С. Карпова, В.Н. Кращенко*

*Інститут генетичної та регенеративної медицини АМН України, м. Київ  
Київський міський центр по профілактиці та боротьбі зі СНІДом  
і опортуністичними інфекціями КМКЛ № 5*

Вивчали вплив отриманого нами раніше ліпосомного препарату гормонів тимуса тимосоміну на адгезивну та проліферативну активність лімфоцитів донорів крові та ВІЛ-інфікованих людей. Для порівняння використовували препарат Тималін. Стимуляція адгезивної активності Т-лімфоцитів та збільшення низької індукованої ФГА проліферативної активності лімфоцитів ВІЛ-інфікованих людей як тимосоміном, так і тималіном свідчать про те, що така дія тимосоміну в більшості може визначатися його поліпептидною складовою. У той же час деякі відмінності дії препаратів, такі як більша активність тимосоміну та його здатність до інгібіції РБТЛ, індукованої ФГА, в групі донорів крові при високому вихідному рівні показників можуть бути пов'язані з ліпосомною структурою тимосоміну.

**Ключові слова:** імуномодулятори, гормони тимуса, ліпосоми, ВІЛ-інфіковані.

Розвиток медицини привів до розуміння імунотерапії та імунореабілітації як необхідних складових лікування багатьох хвороб, серед яких інфекційні захворювання займають одне з найважливіших місць. Відповідно існує велика потреба в імуномодуляторах певної спрямованості. Але ті, що застосовуються в теперішній час, не завжди досить ефективні, і тому шляхи їх удосконалення інтенсивно вивчаються.

Отриманий нами ліпосомний препарат гормонів тимуса тимосомін має високу і оригінальну біологічну активність, яка проявляється здатністю індукувати синтез речовин з тимозиноподібною активністю [1] і фактор некрозу пухлин (ФНП) [2]. Тимосомін стимулює бактерицидну активність нейтрофілів і пригнічує поглинання ними *Staphylococcus aureus*, як можна припустити, через корпускулярну структуру тимосоміну і конкурентний механізм [3]. Тимосомін також здатний індукувати синтез ФНП лейкоцитами донорів крові та постраждалих від аварії на ЧАЕС [2]. Все це дозволяє припустити можливість істотного впливу тимосоміну і на лімфоцити ВІЛ-інфікованих хворих, що є важливим, враховуючи, що ВІЛ-інфекція є хворобою імунної системи з її багаторівневими та різноманітними ураженнями, для корекції яких можуть бути підібрані більш або менш адекватні підходи [4].

**Матеріал та методи.** Кількість тимосоміну, що застосовувалась в тестах *in vitro*, ви-

значали по максимальній концентрації з відсутністю його токсичного впливу на еритроцити барана. Такою є концентрація 6 мкг/мл (по визначеному за методом Лоурі білку). Для визначення впливу менших кількостей препарату також вивчався тимосомін в концентрації 0,6 мкг/мл. У порівняльних дослідженнях вивчали розчинний препарат гормонів тимуса тималін («Біофарма») в концентрації 6 мкг/мл (у відповідності до тимосоміну). Дослідження активності препаратів проводили *in vitro* за їх впливом на адгезивну та проліферативну активність лімфоцитів периферичної крові донорів крові та ВІЛ-інфікованих осіб. Група людей з ВІЛ-інфекцією на стадії СНІД-асоційованого комплексу складалася із осіб 20–30-річного віку, чоловіків і жінок, які лікувалися в Київському міському центрі по боротьбі зі СНІДом.

Вплив препаратів на адгезивну активність лімфоцитів вивчали методом розеткоутворення [5, 6]. В цьому тесті додатково використовували тималін в концентрації 200 мкг/мл. При вивченні впливу препаратів на експресію мембранних маркерів клітини попередньо інкубували з препаратами в робочій концентрації протягом 60 хв при 37 °С. Вплив препаратів на спонтанну та індуковану ФГА (20 мкг/мл) проліферативну активність лімфоцитів визначали в реакції бласттрансформації (РБТЛ).

Отримані результати статистично обробили за допомогою критерію Стьюдента (*t*),

непараметричного критерію Вілкоксона–Манна–Уїтні (U) і критерію знаків (z).

**Результати.** Дослідження показали, що адгезивна активність лімфоцитів ВІЛ-інфікованих достовірно знижена у порівнянні з такою у донорів крові. Так, кількість активних РУК (аЕ-РУК), що утворюються лімфоцитами ВІЛ-інфікованих, складає (54,2±2,2) % проти (61,6±2,3) % у донорів крові.

Інкубація лімфоцитів периферичної крові з препаратами в групі донорів крові у більшості випадків не викликала помітної зміни % аЕ-РУК, лише реакція на тимосомін (6 мкг/мл) була достовірною. Аналогічний вплив тимосомін (6 мкг/мл) справляв на лімфоцити ВІЛ-інфікованих людей (табл. 1).

кількість аЕ-РУК не достовірно, тільки в групі ВІЛ-інфікованих з низькими значеннями аЕ-РУК велика концентрація тималіну (200 мкг/мл) достовірно впливала на лімфоцити та підвищувала рівень аЕ-РУК до (54,6±6,0) % (p<0,05). В обох групах з високим рівнем аЕ-РУК (>61,6 %) жоден з препаратів не виявив достовірного впливу.

Вивчення впливу тимосоміну на проліферативну активність лімфоцитів, яку визначали в РБТЛ, показало, що спонтанна активність достовірно вища у ВІЛ-інфікованих, ніж у донорів крові. Індукована ФГА активність, навпаки, у ВІЛ-інфікованих була значно зниженою у порівнянні з такою в групі донорів крові: (38,9±3,5) % проти (59,4±1,5) %.

Таблиця 1. Кількість аЕ-РУК після інкубації лімфоцитів донорів крові і ВІЛ-інфікованих з препаратами *in vitro*, %

Препарат	Показники			
	(M±m) %	n	ГК	p (z)*
<i>Донори крові</i>				
Фізіологічний розчин	61,6±2,3	18	41,5–79,0	–
Тималін, мкг/мл				
200	63,5±2,2	18	38,0–75,0	>0,05
6	59,9±2,9	18	38,0–75,0	>0,05
Тимосомін, мкг/мл				
6	66,1±2,0	18	54,0–82,5	<0,05
0,6	60,2±3,8	16	20,0–78,5	>0,05
<i>ВІЛ-інфіковані</i>				
Фізіологічний розчин	54,2±2,2	24	34,5–77,5	>0,05
Тималін, мкг/мл				
200	57,1±2,0	24	35,5–72,5	>0,05
6	55,7±2,5	24	31,6–76,5	>0,05
Тимосомін, мкг/мл				
6	59,7±2,4	24	38,0–88,5	<0,05
0,6	58,6±2,8	24	31,0–82,5	>0,05

Примітка. \* p (t, v) у всіх випадках >0,05.

Попередній аналіз дозволив припустити, що тимосомін підвищує адгезивну активність лімфоцитів, у яких вона є на відносно низькому рівні. Для перевірки цього досліджували зразки аЕ-РУК серед різних категорій людей поділили на такі, що мають низький та високий рівень по відношенню до середнього значення аЕ-РУК донорів крові.

Виявилось, що при низьких значеннях аЕ-РУК (<61,6 %) в групах донорів крові [середнє значення (52,2±2,6) %] і ВІЛ-інфікованих [середнє значення (48,3±1,8) %] тимосомін (6 мкг/мл) достовірно підвищує їх рівень до (61,8±1,2) та (55,5±2,7) % відповідно (p<0,05). Тималін же змінював кіль-

кількість аЕ-РУК в концентраціях 6,0 та 0,6 мкг/мл, достовірно підвищував проліферативну активність лімфоцитів ВІЛ-інфікованих (табл. 2), хоч і не до рівня показників донорів крові. На проліферативну активність лімфоцитів донорів крові препарати не впливали.

Розподіл зразків лімфоцитів на групи з низьким і високим рівнем РБТЛ показав, що препарати не впливали на проліферативну активність лімфоцитів у групі донорів крові з низькими показниками РБТЛ (<59,4), середнє значення (52,8±1,4) %, але тимосомін (6 мкг/мл) здатний достовірно знижувати проліферативну активність лімфоцитів у групі донорів крові з високим рівнем РБТЛ

Таблиця 2. Проліферативна активність лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих при інкубації з препаратами *in vitro*

Препарат	Показники		
	(M±m)	ГК	p (z)
Фізіологічний розчин	38,9±3,5	7–69	–
Тималін, 6, мкг/мл	43,9±3,8	10–72	=0,05
Тимосомін, мкг/мл			
6	47,0±4,0	18–78	<0,01
0,6	46,5±4,2	8–67	<0,01

Примітки: 1. n=20.

2. p (t, v)>0,05.

(>59,4, середнє значення від (64,3±1,0) до (60,2±3,0) %, p<0,05).

Оскільки в групі ВІЛ-інфікованих лише у одного з обстежених були високі показники РБТЛ, то розподіл на групи не виявив тенденцій, що відрізнялися б від таких у групі в цілому.

**Обговорення результатів.** Виражена функціональна недостатність лімфоцитів ВІЛ-інфікованих, яка визначається при вивченні адгезивної та проліферативної активності лімфоцитів, є характерною для цієї групи хворих. Безпосередньою мішенню і відповідно найбільш вразливою ланкою імунної системи при дії ВІЛ є Т-лімфоцити, а зараження стромы та епітеліальних клітин тимуса опосередковує скорочення життя й зниження активності навіть неінфікованих лімфоцитів [7]. У той же час антигени ВІЛ і докорінно змінений цитокіновий статус сприяють активації зрілих Т-клітин та їх спонтанній проліферації [8], що й знайшло своє відображення у суттєво підвищених у порівнянні з групою донорів крові показниках спонтанної РБТЛ.

Гормони тимуса є важливими факторами, що відповідають за функціональну активність Т-клітин на периферії, збільшують рівень їх функціональних потенцій. Дія відомих препаратів гормонів тимуса є регулюючою, такою, що залежить від вихідного рівня імунологічних процесів і забезпечує їх відновлення [6, 9].

Отримані нами дані показали, що препарати гормонів тимуса (як тималін, так і тимосомін) збільшували низьку індуковану ФГА проліферативну активність лімфоцитів ВІЛ-інфікованих. Здатність тимосоміну до інгібіції РБТЛ, індукованої ФГА, в групі донорів крові при її високому вихідному рівні заслуговує на увагу як позитивна якість препарату, що є перспективною з точки зору використання тимосоміну при лімфопроліферативних процесах.

Визначення впливу препаратів гормонів тимуса на адгезивну активність лімфоцитів

показало, що ліпосомний препарат тимосомін значною мірою стимулює адгезивну активність Т-лімфоцитів у групах донорів крові і ВІЛ-інфікованих за рахунок впливу на лімфоцити з низьким рівнем адгезивної активності. Ті ж тенденції впливу на розеткоутворення має тималін, але в значно більших концентраціях.

Можливе пояснення більш суттєвого впливу тимосоміну може стосуватися його ліпосомної форми. Створення ліпосомних препаратів є одним з ефективних способів захисту біологічно активних речовин білкової природи від дії протеолітичних ферментів, що дуже доречно по відношенню до тимічних гормонів; ліпосомна форма відкриває певні перспективи збільшення ефективності та пролонгації терапевтичної дії препарату при одночасному зниженні дози [10, 11]. Крім того, існують певні дані про можливість репарації клітинних мембран ліпосомними препаратами [12], а ліпосомний препарат тимосомін отримано безпосередньо з тканини тимуса, і його ліпідний бішар за своїм складом може нагадувати клітинну мембрану.

Таким чином, у вивчених імунологічних реакціях Т-лімфоцитів ліпосомний препарат гормонів тимуса тимосомін виявив суттєві імуномодулюючі здатності в групах донорів крові і ВІЛ-інфікованих людей, причому дія його мала суттєві кількісні та якісні особливості, що разом узятє свідчить про перспективність подальшого вивчення тимосоміну і механізму його дії з метою майбутнього клінічного використання.

#### Висновки

1. У людей з ВІЛ-інфекцією у стадії СНІД-асоційованого комплексу суттєво зменшена відносна кількість аЕ-РУК. Тимосомін суттєво підвищує рівень аЕ-РУК серед лімфоцитів донорів крові і ВІЛ-інфікованих внаслідок стимуляції в основному лімфоцитів з низьким рівнем аЕ-РУК.

2. Спонтанна проліферативна активність лімфоцитів ВІЛ-інфікованих суттєво підвищена, а така, що індукована ФГА, знижена.

Додавання тимосоміну або тималіну в культуру клітин суттєво підвищує індуковану проліферативну активність лімфоцитів ВІЛ-інфікованих і не впливає на таку у донорів крові.

3. Тимосомін здатний інгібувати проліферативну активність лімфоцитів донорів крові, що мають високу вихідну відповідь на ФГА.

### Література

1. *Нікольський І.С., Васильєв В.М., Нікольська В.В. та ін.* Імунопрепарат на основі композиції ліпосомних структур із гормонів тимуса та загальних його ліпідів. Імунол. та алергол. 2005; 2: 50–52.
2. *Нікольський І.С., Галицька С.М., Бариляк І.Р. та ін.* Визначення впливу ліпосомного препарату гормонів тимуса на синтез фактора некрозу пухлин лейкоцитами постраждалих від аварії на ЧАЕС та ВІЛ-інфікованими. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: 36. наук. праць; Вип. 6 (69). Київ–Луганськ–Харків, 2005: 170–179.
3. *Нікольський І.С., Галицька С.М., Нікольська В.В., Пузанова Л.М.* Вивчення впливу ліпосомного препарату гормонів тимуса тимосоміну на функціональну активність нейтрофілів донорів крові та ВІЛ-інфікованих людей. Імунол. та алергол. 2006; 1: 10–13.
4. *Нікольський І.С., Юрченко В.Д.* Подходы к патогенетической иммунотерапии ВИЧ-инфекции. Врач. дело 2002; 6: 7–14.
5. *Нікольський І.С., Хойзер П., Нікольська В.В. и др.* Нейроэндокриноиммунный синдром: вопросы диагностики и терапии препаратом *Viscum album* (искадор). Імунол. та алергол. 1998; 3: 48–65.
6. *Ярилин А.А.* Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999. 607 с.
7. *Покровский В.В., Ермак Т.Н., Белые В.В., Юрин О.Г.* ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика и лечение. М., 2000. 498 с.
8. *Головизин М.В.* Ретровирусная трансформация процессов Т-клеточной селекции как причина прогрессирования синдрома приобретенного иммунодефицита. Иммунол. 1996; 5: 13–18.
9. *Гриневиц Ю.А., Чеботарев В.Ф., Нікольський І.С. и др.* Иммунобиология гормонов тимуса. К.: Здоров'я, 1989. 152 с.
10. *Березов Т.Т., Яглова Н.В., Дмитриева Т.Б. и др.* Направленный транспорт лекарственных средств с помощью липосом. Вестник РАМН 2004; 5: 42–47.
11. *Batist G., Barton J., Chaikin P. et al.* Myocet (liposome-encapsulated doxorubicin citrate): a new approach in breast cancer therapy. Expert. Opin. Pharmacother. 2002; 3, 12: 1739–1751.
12. *Добрынина О.В., Шатинина С.З., Арчаков А.И.* Репарация плазматической мембраны гепатоцитов с помощью фосфатидилхолиновых липосом. Бюл. эксперим. биол. и медицины 1990; 110, 7: 94–96.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛИПОСОМНОГО ПРЕПАРАТА ГОРМОНОВ ТИМУСА ТИМОСОМИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛЮДЕЙ

*И.С. Нікольський, С.Н. Галицька, В.Д. Юрченко, В.В. Нікольська, Л.С. Карпова, В.Н. Кращенко*

Изучено влияние полученного нами ранее липосомного препарата гормонов тимуса тимосомина на адгезивную и пролиферативную активность лимфоцитов доноров крови и ВИЧ-инфицированных людей. Для сравнения использовали препарат тималин. Стимуляция адгезивной активности Т-лимфоцитов и увеличение низкой индуцированной ФГА пролиферативной активности лимфоцитов ВИЧ-инфицированных людей как тимосомином, так и тималином свидетельствует о том, что такое действие тимосомина большей частью определяется его белковой составляющей. В то же время некоторые отличия действия препаратов, такие как более высокая активность тимосомина и его способность к ингибированию РБТЛ, индуцированной ФГА, в группе доноров крови при высоком начальном уровне показателей могут быть связаны с липосомной структурой тимосомина.

**Ключевые слова:** *иммуномодуляторы, гормоны тимуса, липосомы, ВИЧ-инфицированные.*

### LIPOSOMAL THYMIC HORMONE PREPARATION THYMOSOMIN INFLUENCES ON FUNCTIONAL HIV-POSITIVE PATIENT LYMPHOCYTE ACTIVITY

*I.S. Nikolskyj, S.N. Halytskaya, V.D. Yurchenko, V.V. Nikolskaya, L.S. Karpova, V.N. Krashenko*

The influence of early obtained liposomal thymic hormone preparations on adhesive and proliferative activity of blood donor and HIV-positive patient lymphocytes was investigated. The preparation Thymalin was used for comparison. Thymosomin and Thymalin stimulated adhesive and low FGA-induced lymphocyte proliferative activity of HIV-positive patients. These data suggested that Thymosomin influence on lymphocytes is defined by its polypeptides. Difference of preparation effects such as increased Thymosomin activity and reducing of high level FGA-induced lymphocyte proliferative activity of blood donors may be defined by Thymosomin liposomal formulating.

**Key words:** *immunocorrector, thymic hormones, liposome, HIV-positive patients.*

*Поступила 06.08.08*

## АНАТОМІЯ ПОЗАОРГАННИХ НЕРВІВ ШЛУНКА ЛЮДИНИ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

**В.О. Ольховський, В.В. Бобін, В.М. Лупир, А.О. Терещенко**

*Харківський національний медичний університет*

Простежено етапи вивчення анатомії периферійної частини автономної (вегетативної) нервової системи, зокрема шлунка людини. З удосконаленням методів досліджень наукова література збагатилася новими даними про структурну організацію нервового апарату шлунка, що має важливе значення для клініки.

**Ключові слова:** анатомія людини, автономна (вегетативна) нервова система, нерви шлунка.

Морфологія периферійної частини автономної (вегетативної) нервової системи, зокрема органів шлунково-кишкового тракту, здавна привертає увагу вчених. Можна простежити декілька етапів у вивченні анатомії нервів шлунка людини.

Перший етап, відображений в класичних анатомічних посібниках кінця XVIII, початку та середини XIX ст., стосується в основному позаорганних нервів шлунка, зокрема впливу блукаючого нерва на його моторну й секреторну функції. Так, одне з перших повідомлень про функцію блукаючого нерва в іннервації шлунка людини ми знаходимо в роботах R. Remak [1], який показав, що галуження даного нерва спрямовано до шлунка. Потім автори [2–4] більш детально вивчили топографію стовбурів блукаючих нервів, а також підкреслили значення галужень черевного сплетення в позаорганній іннервації шлунка.

Другий етап вивчення анатомії нервів шлунка пов'язаний з класичними роботами G. Meissner [5], L. Auerbach [6] і фундаментальними дослідженнями А.С. Догеля [7, 8], які започаткували мікроскопічне вивчення нервової системи шлунково-кишкового тракту. За даними цих авторів, шлунок як орган має численні функціональні можливості. Його нервовий апарат складається, з одного боку, з нервових утворень, що забезпечують автономну іннервацію, з іншого – з нервових приладів, які утворюють зв'язки з ЦНС і, отже, обумовлюють нервово-рефлекторну регуляцію його функцій і корелятивні взаємодії з іншими органами. Завдяки роботам авторів [5–8] стало відомо, що джерелами іннервації шлунка є блукаючі нерви, черевне нервове сплетення і його похідні – верхнє шлункове, печінкове, селезінкове та верхнє брижове нервові сплетення. Відповідно до ембріологічних досліджень [9–13] рання

невротизація шлунка також здійснюється, насамперед, галуженнями блукаючих нервів. Надалі, у період пре- і постнатального онтогенезу, також відмічається переважна участь блукаючих нервів у формуванні позаорганних нервів шлунка [14, 15].

Третій етап дослідження нервів шлунка відображений в роботах відомого харківського вченого-анатома акад. В.П. Воробйова та його школи початку й середини XX ст. За допомогою запропонованого В.П. Воробйовим методу макромікроскопії було поєднано вивчення анатомії вісцеральних нервів на макро- та макромікроскопічному рівнях [16, 17]. Завдяки науковим розробкам харківської школи анатомів виявлено морфологічні особливості поза- та внутрішньоорганних нервів шлунка людини та деяких тварин. Зокрема, детально досліджено топографію навколосудинних нервів, які прямують до шлунка разом із його головними артеріальними магістралями [18–21]. Спеціальні й більш детальні макромікроскопічні дослідження анатомії нервів шлунково-кишкового тракту людини були продовжені в 30-х–40-х рр. минулого сторіччя харківськими анатомами й виконуються дотепер [18, 22–28].

Четвертий етап у вивченні нервів шлунка припадає на другу половину XX ст. [29–34]. На цьому етапі, окрім морфологічних робіт харківських анатомів, проводяться роботи з визначення функціональної характеристики нервів шлунка вченими казанської, московської, санкт-петербурзької та мінської нейроморфологічних шкіл. У їхніх роботах наводяться детальні відомості про чутливу іннервацію шлунка та результати численних експериментально-морфологічних досліджень з вивчення додаткових джерел іннервації шлунка на лабораторних тваринах. Експериментально-морфологічні дослідження нейроморфологів наочно проде-

монстрували, що іннервація шлунка здійснюється як вегетативною, так і анімальною (соматичною) нервовою системою. Подальшими дослідженнями [35] встановлено, що позаорганні нерви шлунка формуються із провідників симпатичної і парасимпатичної частин автономної нервової системи, а чутливі – із грудних спинномозкових нервів. Ряд авторів установили, що зазначені нервові волокна можуть проходити у складі різних анатомічних джерел іннервації шлунка. Так, за результатами досліджень [36], у складі блукаючого нерва, що несе в основному парасимпатичні волокна, були виявлені також і симпатичні провідники. Авторами [37] показано, що в нервах, які підходять до шлунка із черевного сплетення, поряд із симпатичними провідниками, є парасимпатичні й спинномозкові волокна. Наступними макромікроскопічними дослідженнями виявлено, що блукаючі нерви, прямуючи до стравоходу, утворюють стравохідне нерве сплетення, в якому галуження обох нервів і їхніх волокон переплітаються і багаторазово з'єднуються. Згідно з роботою [38], нерви стравохідного сплетення концентруються в кілька стовбурів, що проходять на передню (в основному галуження лівого блукаючого нерва) і задню (в основному галуження правого блукаючого нерва) поверхні шлунка. Дослідженнями [39] доведено, що крім шлунка нерви від блукаючих стовбурів прямують до печінки, у черевне сплетення, нирки й інші внутрішні органи верхнього і середнього поверхів черевної порожнини. Авторами [40] було показано, що у складі галужень блукаючих нервів до стінки шлунка йдуть переважно прегангліонарні нервові волокна, які закінчуються на нервових клітинах інтрамуральних нервових вузлів шлунка. Встановлено, що у стовбурах блукаючих нервів, особливо в грудному відділі, знаходиться значна кількість нервових клітин (переважно мультиполярних вегетативних нейронів) – до 1700 з кожного боку. Аксони вказаних мультиполярних вегетативних нейронів проходять у блукаючих нервах як постгангліонарні парасимпатичні провідники. Експериментально-морфологічні дані авторів [41] показали, що в блукаючих нервах міститься значна кількість симпатичних пре- та післягангліонарних нервових волокон. Подальшими дослідженнями доведено, що ці волокна проникають у стовбури блукаючих нервів завдяки зв'язкам із симпатичними нервами, а також бульбарним і спинномозковим аферентним волокнам, які починаються в чутливих гангліях блукаючих нервів і грудних спинномозкових вузлах. Автори [42] вказують на можливу наявність у складі блукаю-

чих нервів висхідних нервових волокон, які йдуть від клітин нервових гангліїв черевної порожнини.

Отже, блукаючі нерви є складною системою, яка проводить до шлунка й інших внутрішніх органів черевної порожнини нервові волокна різних функціональних призначень. Між лівим і правим блукаючими нервами в грудній і черевній порожнинах є велика кількість зв'язків, по яких відбувається обмін волокнами. Тому автори [43] стверджують, що не можна говорити про виняткову іннервацію лівим блукаючим нервом передньої, а правим – задньої стінки шлунка.

В літературі характер подальшого галуження переднього та заднього блукаючих стовбурів у черевній порожнині оцінений по-різному. Так, за даними [44], задній блукаючий стовбур у черевній порожнині частіше розташовується на задній поверхні черевного відділу стравоходу і, як правило, утворений одним нервом; за даними інших авторів – праворуч від стравоходу й інколи складається із двох нервів: один – на задній його поверхні, інший – на правій бічній. Різними є відомості про кількість нервів, які задній блукаючий стовбур посилає до шлунка та черевного сплетення. Зокрема, задній блукаючий стовбур основну кількість своїх гілок направляє до черевного сплетення і лише 1–3 нерви до кардіальної частини шлунка, а один відносно великий нерв до задньої поверхні малої кривини шлунка. Більшість хірургів називають цей нерв «заднім нервом Латарже» [45]. Він розташовується між листками малого чепця на задній поверхні малої кривини шлунка. Всі його галуження прямують до задньої стінки шлунка [46].

Дані про будову переднього блукаючого стовбура також суперечливі. Автори [47] вказують, що передній блукаючий стовбур завжди утворений одним нервом, деякі вважають, що 1–4 нервами. При цьому, якщо стовбур утворений 1–2 нервами, то вони розташовуються на передній поверхні стравоходу і в кардіальній частині шлунка, а якщо 3–4 нервами, то вони знаходяться на передній і лівій бічній поверхнях стравоходу та на передній поверхні кардіальної частини шлунка і його малій кривині. Передній блукаючий стовбур дослідники називають «передній нерв Латарже» [48], наводять додаткові дані про кількість нервів, які утворюють блукаючі стовбури, про їхнє розташування на черевному відділі стравоходу і кардіальній частині шлунка, що необхідно враховувати при операціях на шлунку [49].

Роботи щодо анатомії черевного нервового сплетення, як одного із головних джерел позаорганної іннервації шлунка, також

численні й суперечливі. За даними [50, 51], будова черевного сплетення залежить від ступеня концентрації його нервових вузлів, який може бути різним. Одні вчені у складі черевного сплетення розрізняють черевні нервові вузли, що лежать праворуч і ліворуч від черевного артеріального стовбура, та верхній нервовий брижовий вузол, що знаходиться знизу від указаної артерії [52]. Інші вчені вважають, що кількість черевних нервових вузлів, які утворюють черевне нервове сплетення, буває різною внаслідок різної форми вузлів і особливостей їх з'єднання між собою [53]. В одних випадках у клітковині на передній поверхні черевної аорти, в місці відгалуження черевного стовбура, зустрічається до 20 нервових вузлів різної величини і форми. Вузли зв'язані великою кількістю міжвузлових сполучних гілок, що формують дуже складне й густе дрібнопетлясте нервове сплетення. В інших випадках по боках черевного стовбура розташовуються всього два вузли напівмісяцевої форми, що пов'язані між собою нечисленними міжвузловими нервовими гілками. У першому випадку серед значної кількості нервових вузлів черевного сплетення автори виділяють два порівняно великих вузла – правий і лівий. Лівий черевний вузол частіше менший від правого. Він лежить на лівій ніжці діафрагми та лівій верхній черевній аорти, вище чи позаду підшлункової залози. За даними інших авторів [54], правий черевний вузол знаходиться на лівій поверхні нижньої порожнистої вени або частково за нею, на рівні нижньої поверхні печінки, і прикритий підшлунковою залозою. Усі вчені підкреслюють, що в утворенні черевного нервового сплетення, крім вказаних нервових вузлів, беруть участь й інші нерви – великий та малий нутрощеві, гілки блукаючих стовбурів, нерви поперекових вузлів симпатичного стовбура, а також діафрагмальний нерв [55].

Експериментальні дослідження з видалення напівмісяцевих вузлів черевного сплетення і перерізання нервових сплетень артерій шлунка показали, що найбільш товсті і у значно більшій кількості нервові стовбурці відходять від вузлів черевного сплетення до малої кривини шлунка та до його дна. У середніх відділах тіла шлунка його нерви послідовно розгалужуються й стають порівняно тонкими. В літературі є також деякі розходження в даних стосовно розподілу нервових провідників, що відходять від вузлів черевного сплетення до передньої і задньої стінок шлунка. Так, за даними [56], нерви, що починаються від правого напівмісяцевого вузла (чи вузлів), розгалужуються головним чином у передній стінці шлунка. Лівий на-

півмісяцевий вузол посиляє нерви переважно до великої кривини, дна шлунка і його задньої стінки. В інших експериментально-морфологічних дослідженнях було показано, що у складі черевних, а також в галуженнях обох блукаючих стовбурів і поперекових вузлів симпатичного стовбура в черевне сплетення входять прегангліонарні симпатичні волокна.

За даними робіт [57, 58], по нутрощевих нервах у черевне сплетення поступають також післягангліонарні симпатичні волокна із нижніх грудних симпатичних нервових вузлів. Вони проходять черевне сплетення транзитом (без перерви) й у складі його похідних нервів досягають внутрішніх органів черевної порожнини. Ряд вчених підкреслюють, що по черевних нервах, галуженнях блукаючих стовбурів і діафрагмальних нервах через черевне сплетення йдуть і аферентні анімальні (чутливі соматичні) нервові волокна, які досягають внутрішніх органів живота. Останні через задні спинномозкові корінці передають імпульси від рецепторів внутрішніх органів у ЦНС. Післягангліонарні симпатичні волокна, що починаються від нервових клітин вузлів черевного сплетення, утворюють численні нерви, що розходяться променеподібно в різних напрямках. Зазначені нерви розташовуються головним чином по магістральних артеріях, утворюючи навколо них паравазальні нервові сплетення: непарні – верхнє шлункове, печінкове, селезінкове, верхнє брижове, та парні – діафрагмальне, надниркові, ниркові, ячкові (ячничкові). Деякі з цих сплетень також посилають нерви до шлунка.

Ряд дослідників [59] вказують, що верхнє нервове шлункове сплетення розташовується навколо лівої шлункової артерії; інші – що в ньому можуть міститися дрібні симпатичні ганглії. За даними цих авторів, волокна з верхнього нервового шлункового сплетення йдуть до шлунка по галуженнях лівої шлункової артерії й іннервують ділянку кардіальної та малої кривини шлунка з прилягаючими до неї частинами передньої і задньої стінок шлунка. Також в літературі є дані про те, що верхнє шлункове нервове сплетення утворює численні зв'язки з галуженнями блукаючих нервів. Відомості дослідників про печінкове нервове сплетення стосуються його нервових гілок, які вступають у шлунок по численних галуженнях артерій. За даними [60], з печінкового нервового сплетення по правій шлунковій артерії паравазальні нерви підходять до малої кривини шлунка і вступають у верхнє шлункове нервове сплетення. Роботи інших морфологів стосуються формування нижнього шлункового нер-

вового сплетення за рахунок паравазальних нервів шлунково-дванадцятипалої і правої шлунково-чепцевої артерій та галужень селезінкового нервового сплетення. Останні, за даними [44], розташовуються по ходу селезінкової артерії і її галужень і посилають до шлунка нерви по лівій шлунково-чепцевій і коротких шлункових артеріях. У роботі [45] вказується, що за умови розсипної форми галуження селезінкової артерії, коли до шлунка йде ліва шлунково-чепцева і до семи коротких шлункових артерій, нерви селезінкового нервового сплетення утворюють частіше складне сіткоподібне сплетення. В цьому випадку воно іннервує значну територію дна та великої кривини шлунка. Концентрована форма будови селезінкового нервового сплетення спостерігається у випадках, коли селезінкова артерія спрямовує мало артерій до шлунка. Зона іннервації галуженнями селезінкового сплетення на шлунку в таких випадках є більш обмеженою, а сіткоподібність сплетення є менш вираженою. В роботі [60] показано, що до воротаревої частини шлунка і частини його великої кривини підходять нерви з верхнього брижового сплетення *aa. pancreatoduodenales inferior et superior* і включаються до складу нижнього шлункового сплетення. В даній роботі також описано додаткові зв'язки позаорганих нервів шлунка з нервами органів шлунково-кишкового тракту та інших внутрішніх органів черевної порожнини.

П'ятий, сучасний етап вивчення анатомії нервів шлунка відображений в роботах [61–63], у яких започатковані внутрішньостовбурові дослідження вісцеральних нервів людини, зокрема їх мієлоархітектоніки. Ці роботи дозволили розкрити мікроскопічну організацію нервів внутрішніх органів, зокрема шлунка, що має велике значення для визначення механізмів його іннерваційних взаємозв'язків з ЦНС [64–69]. Вказані роботи базуються на попередніх дослідженнях вітчизняних нейроморфологів, зокрема П.В. Рудановського [70], який ще у 1870-х роках запропонував класифікацію мієлінових нервових волокон в периферійних нервах за їхніми діаметрами. При вивченні корінців спинномозкових нервів вчений вперше виділив у їхньому складі чотири групи мієлінових нервових волокон: тонкі, які, у свою чергу, включали в себе дві групи – до 3 мкм та від 3 до 8 мкм, та товсті, які теж розділялися на дві групи – від 8 до 14 мкм і від 14 до 20 мкм. Пізніше А.М. Максименков [61] поділив всі мієлінові нервові волокна периферійних нервів на 4 групи: тонкі – діам. 1–4 мкм, середні – 4–6 мкм, товсті – 6–10 мкм та дуже товсті – більше 10 мкм. Вчений також виділив

характерні для більшості нервів крайні форми їх пучкової будови – малопучкову та багатопучкову й досліджував співвідношення між епіневрієм, периневрієм, ендоневрієм і нервовими волокнами різного діаметра. У цілому, за даними автора, пучки стовбурів блукаючих нервів оточені загальним епіневрієм, мають добре розвинутий периневрій і міжпучкову сполучну тканину і клітковину, у якій залягають внутрішньостовбурові кровоносні судини. Складність мікроскопічної будови периферійних нервів вчений пояснює прямою залежністю від різноманітності функцій органів, які вони іннервують. За його даними, головний стовбур лівого блукаючого нерва містить у цілому  $16652 \pm 1639$ , а стовбур правого –  $19999 \pm 1364$  мієлінових волокон. З них 80 % мають діаметр менше 3 мкм, 15 % – від 3 до 9 мкм, а інші волокна – від 10 мкм і більше. Розподіл мієлінових волокон на різних рівнях блукаючих нервів людини та їх варіаційно-статистичний і інформаційний аналіз провів також В.М. Нікулін [71]. За його даними, на рівні кореня легень лівий блукаючий нерв містить  $13869 \pm 960$  мієлінових волокон, правий –  $15191 \pm 1204$ . Серед цих нервових волокон автором було виявлено у середньому волокон тонкого діаметра – 84,4 %, середнього – 10,8 %, товстого – 4,4 %. В.М. Нікулін відзначає, що статистично не підтверджується асиметрія ні сумарного, ні окремих категорій мієлінових волокон між стовбурами лівого і правого блукаючих нервів. У грудній порожнині зустрічається як мало-, так і багатопучкова форма внутрішньостовбурової будови блукаючих нервів. При малопучковій формі будови стовбура блукаючого нерва його пучки є крупнішими, і навпаки.

При аналізі мієлоархітектоніки вісцеральних нервів їхні нервові волокна за результатами електрофізіологічних досліджень поділені на три типи – А, В і С і чотири групи: тонкі – від 0 до 3,0 мкм (С), середні – від 3,1 до 8,0 мкм (В), товсті – від 8,1 до 12,0 мкм і дуже товсті – понад 12,1 мкм (А). Основна група нервових волокон вісцеральних нервів, у тому числі й шлунка, відноситься до С і В. Мієлінові волокна великого діаметра, що відносяться до групи нервових волокон типу А (товсті та дуже товсті волокна), у свою чергу поділяються на підгрупи альфа, бета, гама і дельта (Erlanger, Gasser, 1937) [72]. У цілому для внутрішньостовбурової будови позаорганих нервів шлунка людини характерною є виражена індивідуальна мінливість не лише в загальній сумарній кількості їх мієлінових нервових волокон, але і мінливість серед волокон окремих мікрометричних груп [73, 74]. Се-

ред робіт, присвячених вивченню структурних основ периферійних іннерваційних механізмів шлунка, звертають на себе увагу роботи хірургічного профілю [75–78]. Останні висвітлюють не лише зовнішню будову блукаючих нервів, а й аспекти використання стовбурової та селективної ваготомії при лікуванні виразки шлунка. Крім того, література останніх років налічує величезну кількість експериментальних робіт з вивчення впливу різних факторів зовнішнього се-

редовища на стан нервового апарату шлунка людини та тварин [79–83].

Отже, позаорганні нерви шлунка вивчаються великою кількістю морфологів, фізіологів і клініцистів. З удосконаленням методів дослідження, зокрема морфологічних, за останні роки отримані нові дані про головні й додаткові джерела іннервації шлунка та анатомо-топографічні особливості організації його нервового апарату, що, безумовно, має важливе значення для клініки.

### Література

1. *Remak R.* Über peripherische Ganglien an den Nerven des Nahrungrohres. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1858; 189: 13–18.
2. *Luschka H.* Die Anatomie des menschlichen Bauches von H. Luschka. Die Anatomie des Menschen. Bd. 2. Tübingen: Laup, 1863. 261 s.
3. *Rudinger N.* Die Anatomie der Menschlichen Gehirn. Nerven. Stuttgart, 1870. 58 s.
4. *Sappey P.C.* Traite d'anatomie descriptive. 3ed revue et amee iores. Rarist Delahaye. Nevrologie – Organes des Sens. 1877; 3: 392, 548.
5. *Meissner G.* Über die Nerven der Darmwand. Ztschr. f. rationelle Medizin. 1857; 8: 15–23.
6. *Auerbach L.* Fernere vorläufige Mitteilung über den Nervenapparat des Darmes. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. u. für klin. med. 1864; 30: 4–10.
7. *Dogel A.S.* Über den Bau der Ganglien in den Geflechten des Dermis und der Gallenblase des Menschen und der Säugetiere. Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt. 1899; 4: 23–28.
8. *Dogel A.S.* Zwei Arten sympathischen Nervenzellen. Anatomischen Anzeiger. 1897; 11: 8–15.
9. *Лобко П.И., Мельман Е.П., Денисов С.Д., Пивченко П.Г.* Вегетативная нервная система. Атлас. Минск, 1988. 271 с.
10. *Голуб Д.М.* Строение периферической нервной системы в эмбриогенезе человека. Атлас. М.: Изд. АН Белоруссии, 1962. 354 с.
11. *Мельман Е. П.* Функциональная морфология иннервации органов пищеварения. М.: Медицина, 1970. 327 с.
12. *Хауликэ И.* Вегетативная нервная система. Бухарест: Мед. изд-во, 1978. 450 с.
13. *Швалев В.Н., Киселева Р.Е., Иванов Н.М.* Ультраструктура некоторых ганглиев вегетативной нервной системы зародыша человека в начале медиаторного этапа онтогенеза. Архив анатом., гистол. и эмбриол. 1984; 86, 4: 5–12.
14. *Швалев В.Н., Сосунов А.А.* Этапность преобразований вегетативной нервной системы в онтогенезе. Архив анатом., гистол. и эмбриол. 1989; 96, 5: 5–17.
15. *Швалев В.Н., Швалев Н.В., Шуклин А.В.* Возрастные и патологические изменения иннервационных связей сердца, дыхательных путей и пищеварительного тракта на отдельных этапах онтогенеза. Колосовские чтения: IV Междунар. конф. по функц. нейроморфологии. СПб., 2002: 307–308.
16. *Воробьев В.П.* Избр. труды. Под ред. Д.А. Жданова и Р.Д. Синельникова. Л.: Медгиз, 1958. 346 с.
17. *Воробьев В.П.* О нервах желудка у собак. Харьков: Мирный труд, 1913. 17 с.
18. *Кондратьев М.С.* Морфология вегетативной нервной системы в классах и группах хребетных. Харьков, 1940. 48 с.
19. *Синельников Р.Д.* Материалы к макро-микроскопической анатомии: Сб. статей. Ред. коллегия: проф. Р.Д. Синельников и др. Харьков, 1971. 67 с.
20. *Schabadasch A.* Theoretische und experimentelle Studien zur methylenblayfarbung des Nervengewes. (mit 24 Abb, Pr. 7 Rb). Gorkij: Staatsverlag, 1935. 244 s.
21. *Schabadasch A.* Studien zur Architektonik des vegetative Nerven Systems. J. Neus intramurale. Nervengeflechte der Harnblase und des Harnleiters. Berlin: Springer, 1934. 658 p.
22. Материалы к макро-микроскопии вегетативной нервной системы и желез слизистых оболочек и кожи. Под ред. проф. Р.Д. Синельникова. М.: Медгиз, 1948. 406 с.
23. *Лупись В.М.* Миелоархитектоника нервов печеночного сплетения и общего желчного протока человека: Матер. к макро-микроскопической анатомии. Харьков, 1978: XII: 43–45.
24. *Лупись В.М., Шапиро И.И., Измайлова Л.В., Прожога В.П.* Особенности миелоархитектоники нервов органов верхнего этажа брюшной полости. Макро-микроскопическая анатомия нервной системы. Харьков, 1986: 37–42.
25. *Лупись В.М., Ольховський В.О., Терещенко А.О. та ін.* Закономірності морфогенезу нервів шлунка людини. Клін. анатомія та оперативна хірургія 2004; 3, 4: 42–48.
26. *Ольховський В.О.* Макро-микроскопічна та мікроскопічна анатомія нервів і судин шлунка людини на етапах онтогенезу: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Харків, 2004. 36 с.
27. *Лупись В.М., Ольховський В.О., Шкляр С.П.* Досвід та нові методичні підходи в морфологічних дослідженнях анатомії периферійної нервової та судинної систем людини. Укр. морфол. альманах 2005; 3, 2: 48–51.

28. *Калашникова С.Н., Лупыр В.М., Бобин В.В. и др.* Информационный анализ миелоархитектоники нервов печени человека. Таврич. мед.-биол. вестник 2008; 11, 3, I: 53–54.
29. *Валькер Ф.И.* Топографоанатомические особенности детского возраста. М.–Л.: Медгиз, 1938. 311 с.
30. *Первушин В.Ю.* К морфологии блуждающих нервов (о спинальных проводниках в составе хорд блуждающих нервов). Архив АГЭ 1959; 36, 4: 28–36.
31. Периферическая нервная система: Сб. науч. тр. НИИ неврологии, нейрохирургии, физиотерапии; Вып. 13. Минск: Наука і техника, 1978. 240 с.
32. *Лаврентьев Б.И.* Теория строения вегетативной нервной системы: Избр. тр. Под ред. В.В. Португалова. М.: Медицина, 1983. 256 с.
33. *Колосов Н.Г.* Нервная система пищеварительного тракта позвоночных и человека. Л.: Наука, 1968. 169 с.
34. *Ноздрачев А.Д.* Ленглиевская конструкция автономной (вегетативной) нервной системы и ее толкование. Колосовские чтения 2002: IV Междунар. конф. по функциональной нейроморфологии (С.-Петербург, 29–31 мая 2002 г.). Программа и тез. докл. СПб: Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2002: 205–210.
35. *Лаврентьев Б.И.* Теория строения вегетативной нервной системы: Избр. тр. Под ред. В.В. Португалова. М.: Медицина, 1983. 256 с.
36. *Амросьев А.Л.* Анатомия афферентных систем пищеварительного тракта (экспериментально-морфологическое исследование). Минск: Наука и техника, 1972. 311 с.
37. *Шевалев В.Н., Гуски Г., Сосунов А.А.* Клинико-экспериментальные исследования вегетативной нервной системы и спинного мозга в возрастном аспекте. Морфология 1996; 2: 105.
38. *Колосов Н.Г.* Состояние знаний по морфологии автономной нервной системы. Внутриузловые межнейрональные связи и нейротканевые взаимоотношения. Л.: Наука, 1975: 5–11.
39. *Лобко П.И.* Экспериментально-эмбриологический анализ строения автономной нервной системы: Фахове видання наук. праць II Нац. конгресу АГЕТ України «Актуальні питання морфології». Луганськ: ВАТ «ЛОД», 1998: 166–168.
40. *Плечкова Е.К., Крохина Е.М.* Исследования по морфологии автономной нервной системы в лаборатории им. Б.И. Лаврентьева Архив анатом., гистол. и эмбриол. 1974; 66, 6: 111–119.
41. *Дьячкова Л.И.* О состоянии нервного аппарата желудка после ваготомии. Тр. Самаркандск. мединститута. Самарканд, 1989; 1: 85–89.
42. *Ноздрачев А.Д.* Некоторые элементы построения теории метасимпатической нервной системы. Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова 1987; 73, 2: 190–201.
43. *Отеллин В.А., Буколова Р.П.* Нейрососудистые отношения в интрамуральных нервных сплетениях ЖКТ. Архив анатом., гистол. и эмбриол. 1990; 99, 12: 61–68.
44. *Максименков А.Н.* Хирургическая анатомия живота. Л.: Медгиз, 1972. 688 с.
45. *Шалимов А.А., Саенко В.Ф.* Хирургия желудка и двенадцатиперстной кишки. К.: Здоров'я, 1972. 355 с.
46. *Ле Ван Минь.* Особенности иннервации кардиального отдела желудка некоторых млекопитающих. Здравсохранение Белоруссии 1977; 6: 38–40.
47. *Горбашко А.И., Батчаев О.Х.* Практическое значение топографии основных сосудов и нервов желудка при выполнении органосохраняющих операций. Вестник хирургии 1980; 2: 28–34.
48. *Иванов Н.Н., Пиксин И.Н.* Хирургическая анатомия блуждающих нервов в аспекте ваготомии. Вестник хирургии 1988; 5: 22–25.
49. *Горбашко А.И., Иванов Н.Н.* Способ селективной проксимальной ваготомии. Вестник хирургии 1989; 10: 112–115.
50. *Колосов Н.Г.* Вегетативный узел. Л.: Наука, 1972. 33 с.
51. *Лобко П.И.* Чревное сплетение и чувствительная иннервация внутренних органов. Минск: Беларусь, 1976. 191 с.
52. *Кнорре А.Г., Лев И.Д.* Вегетативная нервная система. Л.: Медицина, 1977. 118 с.
53. *Колосов Н.Г.* Собственные чувствительные нейроны в ганглиях автономной нервной системы. Л.: Наука, 1974. 147 с.
54. *Ноздрачев А.Д.* Взаимоотношения между симпатическим и парасимпатическим входами в ганглии метасимпатической нервной системы. Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова 1984; 70, 10: 1402–1408.
55. *Чукмасова Г.Т.* Участие диафрагмальных нервов в регуляции двигательной и секреторной функции желудка: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Днепропетровск, 1998. 16 с.
56. *Горбунов В.Н., Наумов Б.А., Гордеев С.А.* Доступ к заднему блуждающему стволу при выполнении задней стволовой или задней селективной ваготомии. Клини. хирургия 1989; 9: 70–72.
57. *Дуденко Г.И., Зыбин В.М.* Последствия ваготомии. К.: Здоров'я, 1987. 142 с.
58. *Синельников Р.Д., Бобин В.В., Шапиро И.И.* Некоторые материалы к изучению асимметрии центральной и периферической систем. Архив анатомии 1963; 1: 56–61.
59. *Стебельский С.Е., Маковецкий В.А.* Анатомия сосудистой и периферической нервной системы человека. Атлас схем. К.: Вища шк., 1984. 168 с.
60. *Шалимов А.А., Саенко В.Ф.* Хирургия пищеварительного тракта. К.: Здоров'я, 1987. 566 с.
61. *Максименков А.Н.* Внутривольное строение периферических нервов. М., 1963. 203 с.
62. *Лобко П.И., Скородуля Н.Н.* Анатомия и информационный анализ внутривольного строения больших чревных нервов у некоторых млекопитающих. Архив анатом., гистол. и эмбриол. 1974; 66, 5: 65–71.

63. Шапиро И.И., Лупырь В.М., Измайлова Л.В. Миелоархитектоника нервов вегетативних сплетений некоторых органов грудной и брюшной полостей. Макромикроскопическая анатомия нервной системы. Харьков, 1983; XIV: 43–49.
64. Проблемы миелоархитектоники висцеральных нервов. Сб. научн. работ каф. норм. анатомии Ярославск. мед. ин-та. Ярославль, 1971. 112 с.
65. Проблемы миелоархитектоники висцеральных нервов. Сб. научн. работ каф. норм. анатомии Ярославск. мед. ин-та. Ярославль, 1975. 160 с.
66. Стовичек Г.В. Проблемы миелоархитектоники висцеральных нервов; Вып. 2. Ярославль, 1975: 3–23.
67. Стовичек Г.В., Аккуратов Е.Г. Некоторые количественные критерии афферентной иннервации органов пищеварительного тракта блуждающим нервом. Фахове видання наук. праць II Нац. конгресу АГЕТ України «Актуальні питання морфології». Луганськ: ВАТ «ЛОД», 1998: 228.
68. Стовичек Г.В., Бабанова И.Г., Головатюк Н.Н. и др. Миелоархитектоника висцеральных нервов в онтогенезе человека. Архив анатом., гистол. и эмбриол. 1981; LXXX, 1: 30–38.
69. Стовичек Г.В., Стовичек В.Г. Материалы к структурно-функциональной характеристике симпатических афферентных проводников. Архив анатом., гистол. и эмбриол. 1979; 10: 5–15.
70. Рудановский П.В. О строении корешков спинальных нервов. Казань, 1870 – 1871. 28 с.
71. Никулин В.М. Миелоархитектоника блуждающего нерва человека. Архив анатом., гистол. и эмбриол. 1985; LXXXVIII, 4: 29–33.
72. Дуринян Р.А. Центральная структура афферентных систем. Л.: Медицина, 1965. 314 с.
73. Ольховський В.О. Внутрішньостовбурова будова та миелоархітектоніка шлункових гілок блукаючого нерва людини. Проблеми екологічної та медичної генетики і клін. імунології: Зб. наук. праць. Київ–Луганськ–Харків, 2003: 392–401.
74. Лобко П.И., Шевчук Т.А. Висцеральный нерв как коммуникативная система. Минск: УП «Технопринт», 2004. 106 с.
75. Атанасова Е.К., Клепикова В.А., Маршавина Л.С. Функциональное состояние нейронов межмышечного сплетения желудка, лишенных центрального контроля. Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова 1986; 72, 7: 964–971.
76. Белый И.С., Вахтангшвили Р.Ш. Ваготомия при прободных пилородуоденальных язвах. К.: Здоров'я, 1984. 159 с.
77. Большаков О.П. Некоторые анатомические факторы и зоны риска при операциях на желудке и внепеченочных желчных путях. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 1990; 144, 5: 101–105.
78. Бойко В.В., Тарабан И.А. Новые подходы к совершенствованию хирургических методов лечения язвенной болезни. Медицина сегодня и завтра 1997; 2: 120–121.
79. Прибытько І.Ю., Харченко М.М., Личко В.В. Вплив перерізки пілоричної гілки переднього стовбура блукаючих нервів на евакуацію з шлунка жирної їжі у собак. Вісник проблем біології і медицини 2008; 1: 52–55.
80. Иванов А.В. Состояние нервного аппарата желудка при воздействии пыли железной руды. Тр. Крымск. мед. ин-та; Вып. 112. Симферополь, 1987: 36–38.
81. Климов П.К., Ноздрачев А.Д., Чубарова Н.И. Афферентные разряды в блуждающих и симпатических путях желудка после введения гормонов пищеварительного тракта. Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова 1997; 63, 12: 1689–1696.
82. Ковальський М.П., Єршов В.Ю. Порушення розвитку нервових сплетень в патогенезі атрезій травного каналу. Гістологія та ембріогенез периферійної нервової системи: Матер. наук. конф., присвяч. 100-річчю з дня народження М.І. Зазибіна. К., 2004: 23.
83. Хусанов Э.У. Морфология интрамурального нервного аппарата пилородуоденальной зоны при экспериментальной холецистэктомии. VIII Конгресс Междунар. ассоц. морфологов (15.09.2006): Матер. докладов. Морфология 2006; 129, 4: 132.

#### АНАТОМИЯ ВНЕОРГАНЫХ НЕРВОВ ЖЕЛУДКА ЧЕЛОВЕКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**В.А. Ольховский, В.В. Бобин, В.М. Лупырь, А.А. Терещенко**

Прослежены этапы изучения анатомии периферической части автономной (вегетативной) нервной системы, в частности желудка человека. С усовершенствованием методов исследования научная литература обогатилась новыми данными о структурной организации нервного аппарата желудка, что имеет важное значение для клиники.

**Ключевые слова:** анатомия человека, автономная (вегетативная) нервная система, нервы желудка.

#### ANATOMY OF EXTRAORGAN NERVES OF HUMAN STOMACH: A REVIEW OF THE LITERATURE

**V.O. Olkhovskiy, V.V. Bobin, V.M. Lupir, A.O. Tereschenko**

The stages of research of anatomy of peripheral part of the autonomic (vegetative) nervous system are traced in the article, in particular human stomach. With the improvement of research methods, in particular, morphological, scientific literature was enriched new information about structural organization of nervous apparatus of stomach which is very important.

**Key words:** human anatomy, autonomic (vegetative) nervous system, nerves of stomach.

Поступила 08.07.08

## ТЕРАПІЯ

КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ МАРКЕРИ  
НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ  
У ХВОРИХ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ*Д.К. Милославський, І.О. Снігурська, О.М. Щенявська**ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», м. Харків*

Вивчали клініко-гемодинамічні і метаболічні особливості у 241 хворого на артеріальну гіпертензію з інсулінорезистентністю (ІР). Встановлений надвисокий ризик негативно-го перебігу та розвитку ускладнень артеріальної гіпертензії у хворих з індексом ІР понад 6,5. Запропоновано використання деяких загально-клінічних, антропометричних морфологічних показників, параметрів добового моніторингу артеріального тиску та діастолічної функції серця, ліпідного, інсулінглюкозного гомеостазу, рівнів лептинемії в якості маркерів несприятливого прогнозу захворювання з урахуванням виразності ІР.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, індекс інсулінорезистентності, клініко-гемодинамічні та метаболічні особливості.

На початку ХХІ ст. поширилася частка (15–35 %) варіантів артеріальної гіпертензії (АГ), що асоціюються з метаболічними факторами [1–4]. Вкрай несприятливим результатом взаємодії таких компонентів, як абдомінальне ожиріння (АО), дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози (ПТГ), пов'язаних з інсулінорезистентністю (ІР), є так званий «смертельний квартет» – метаболічний синдром (МС) [5–8].

У формуванні ІР значну роль відіграє підвищення артеріального тиску (АТ), активація симпатoadреналової і ренін-ангіотензинової систем (САС і РАС), реологічні порушення, дисфункція ендотелію, оксидативний стрес [9–11]. Незважаючи на те, що проведено достатньо досліджень [12–14], поки ще не висвітлені взаємозв'язки між клініко-гемодинамічними (характер ремоделювання серця і судин) і метаболічними показниками (параметри ліпідного обміну, інсулінглюкозний гомеостаз, дисфункція гормонів жирової тканини), що асоціюються з ІР, не розроблені прогностичні критерії негативного перебігу АГ з урахуванням ступеня виразності гіперінсулінемії, особливостей добового профілю АТ, типу дисліпідемії, наявності або відсутності порушень вуглеводного обміну [15].

Метою даного дослідження було вивчення гемодинамічного профілю, структурних характеристик лівого шлуночка, напрямку ремоделювання серця та судин, змін ліпідно-

вуглеводного гомеостазу, лептин- та інсулінемії у осіб, хворих на АГ, з наявністю ІР в залежності від її виразності та можливостей використання вказаних показників в якості маркерів прогностично несприятливих клініко-патогенетичних варіантів перебігу та прогресування захворювання.

**Матеріал і методи.** В умовах спеціалізованого відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України» обстежений 241 хворий на АГ ІІ стадії (за критеріями Європейського та Українського товариств кардіологів 2004, 2007 рр.) [16, 17] з наявністю ІР. Переважали особи в межах м'якої (24,8 % пацієнтів, n=60) та помірної (75,2 %, n=181) форм захворювання. Групу співставлення склали 42 хворих на АГ без проявів ІР, контрольну групу – 30 практично здорових осіб. З обстеження були виключені хворі на цукровий діабет і пацієнти з вторинним характером АГ. Хворі були співставлені за віком, статтю, тривалістю гіпертензії. Середній вік у групі хворих на АГ з ІР становив (49±6) років, у групі без ІР та контролю – (44±5) і (43±8) років відповідно. Середня тривалість гіпертензії до початку уражень органів-мішеней серед осіб з ІР склала (5,7±0,7) років, без ІР – (7,9±0,9), що свідчило про більш ранній «дебют» хвороби за наявності ІР (p<0,05).

За індексом НОМА, який є критерієм інсулінорезистентності, хворі на АГ розподіли-

лись на осіб без ІР (НОМА-ІР <2,77) та з ІР (НОМА-ІР >2,77),  $n_1=42$  та  $n_2=241$  відповідно. В залежності від виразності самої ІР сформувалися такі підгрупи: НОМА-ІР 2,77–4,00 – низька, 25,3 % хворих; НОМА-ІР – 4,0–6,5 – середня, 59,8 % і НОМА-ІР понад 6,5 – висока, 14,9 % ( $n_1=61$ ,  $n_2=144$ ,  $n_3=36$ ).

Хворим проводили клінічне обстеження, спеціальні антропометричні виміри (об'єм талії (ОТ), об'єм стегон (ОС) та співвідношення ОТ/ОС), оцінювали ступінь надлишкової маси тіла або ожиріння за індексом маси тіла (ІМТ). Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда оцінювали ехокардіографічним методом. Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), виразність гіпертрофії, тип ремоделювання ЛШ розраховували за загальноприйнятими критеріями. Вимірювання комплексу інтима–медіа (КІМ) проводили доплерокардіографічно на апараті Logic-5 «General Electric» (США). Визначення параметрів трансмітрального кровотоку (максимальну швидкість кровотоку у фазу швидкого наповнення ЛШ-Е, передсердної систоли – А та їх співвідношення – Е/А) здійснювали за стандартною методикою.

Добове моніторування АТ проводили з використанням системи АВМР Meditech (Угорщина). Типи «non-dipper» та «night-reakers» оцінювали як «нічну гіпертензію». При співвідношенні добового індексу (ДІ) систолічного АТ (САТ) до ДІ діастолічного АТ (ДАТ) – ДІ САТ/ДІ ДАТ < 0,7 реєстрували вкрай несприятливий диспропорційний профіль АТ [18], який свідчив про високий пульсовий АТ вночі. Вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у сироватці крові визначали ферментативним методом (на апараті Stat Fax 303, США). Стан вуглеводного обміну оцінювали у хворих за рівнем глюкози крові та інсуліну натще і в умовах перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ). Рівні інсуліну та лептину вимірювали за допомогою імуноферментних наборів ELISA фірми DRG (США). Коefіцієнти інсулінорезистентності розраховували за допомогою алгоритму НОМА [19].

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики (t-критерій Стьюдента).

**Результати та їх обговорення.** Аналіз клінічної картини АГ дозволив встановити деякі її особливості в залежності від виразності ІР. У хворих з низькою та середньою ІР домінували кардіальні (53,9 %), церебральні (47,1 %) та комбіновані (31,4 %) скарги. У хворих на АГ з високою ІР відмічався поліморфізм клінічних проявів: кардіальні скар-

ги – у 43,6 %, церебральні – у 68,2 %, астеновегетативні – у 36,7 %, гастроінтестинальні – у 24,1 %, бронхолегеневі – у 18,6 %, вертеброгенні – у 45,2 % обстежених, що свідчило про системність ураження внутрішніх органів у таких хворих.

В залежності від наявності такого компонента МС, як абдомінальне ожиріння, хворі на АГ з ІР розподілилися на осіб з наявністю надлишкової маси тіла (НМТ) – 73,8 %,  $n=178$  (ІМТ>25,0 кг/м<sup>2</sup>) та її відсутністю – 26,2 %,  $n=62$  (ІМТ<25,0 кг/м<sup>2</sup>).

Найбільша частота ІР спостерігалася при ожирінні II ст. (ІМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>) – 97,4 %, при ожирінні I ст. (ІМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>) частота ІР складала 71,1 %, при наявності НМТ (ІМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>) – 65,4 %, при відсутності ожиріння у хворих на АГ ІР реєструвалася у 53,2 %. У хворих на АГ з високою ІР спостерігалися вірогідно вищі ІМТ та співвідношення ОТ/ОС, ніж у хворих на АГ з низькою та середньою ІР ( $p<0,05$ ), табл. 1.

При аналізі стану загальноклінічних показників гемодинаміки у хворих на АГ з низькою та середньою ІР вірогідних розбіжностей між показниками САТ і ДАТ не встановлено ( $p>0,05$ ). У той же час хворі на АГ з високою ІР характеризувалися значно вищою частотою серцевих скорочень (ЧСС), ніж хворі на АГ з низькою та середньою ІР ( $p<0,05$ ), табл. 1.

Вивчення морфофункціональних показників показало, що у хворих на АГ з високою ІР були достовірно більші значення товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) на 21,6 % ( $p<0,01$ ), міжшлуночкової перетинки (ТМШП) на 26,7 % ( $p<0,01$ ) і діаметра лівого передсердя на 12,1 % ( $p<0,05$ ) у порівнянні з групою хворих на АГ з низькою ІР. Хворі на АГ та високу ІР з ожирінням, крім зазначених змін, мали також вірогідно більші кінцево-систоличний та кінцево-діастолічний розміри (КСП, КДР) у порівнянні з групою хворих на АГ з низькою та середньою ІР ( $p<0,05$ ). Фракція викиду (ФВ), яка характеризує насосну функцію міокарда, у осіб з високою ІР була вірогідно нижче, ніж у груп з низькою та середньою ІР ( $p<0,05$ ), табл. 1.

В залежності від напрямку морфофункціональної перебудови серця хворі розподілилися на осіб з концентричною гіпертрофією (переважно висока ІР) – 44,4 %, ексцентричною гіпертрофією (середня ІР – 36,9 %) та нормальною геометрією серця (18,7 %). Хворі з концентричною гіпертрофією мали вірогідно вищі ММЛШ – (275±16) г та НОМА-ІР – 6,2±0,7, ніж особи з ексцентричною гіпертрофією – (234±12) г та 4,0±0,5 і нормаль-

Таблиця 1. Клініко-гемодинамічні показники у хворих на артеріальну гіпертензію з інсулінорезистентністю в залежності від її виразності ( $M \pm t$ )

Показник	НОМА-IR 2,77–3,9 (n=61)	НОМА-IR 4,0–6,5 (n=144)	НОМА-IR > 6,5 (n=36)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,30±0,80	29,90±1,10*	33,20±1,30 <sup>#</sup>
ОТ/ОС			
жінки	0,88±0,08	0,93±0,06*	0,98±0,06 <sup>#</sup>
чоловіки	0,92±0,07	0,97±0,05*	1,02±0,09 <sup>#</sup>
САТ, мм рт. ст.	169±9	175±6	179±8 <sup>#</sup>
ДАТ, мм рт. ст.	95±9	99±5	103±7 <sup>#</sup>
ЧСС, с <sup>-1</sup>	76±3	82±6	89±4 <sup>#</sup>
ММЛШ, г	219,0±16,0	243,0±19,2*	275,0±21,1 <sup>#</sup>
ФВ, %	65,20±0,08	58,50±0,05*	53,00±0,07 <sup>#</sup>
ДІ САТ/ДІ ДАТ	0,75±0,09	0,67±0,07	0,61±0,06 <sup>#</sup>
Е/А	0,96±0,06	0,88±0,06	0,79±0,06 <sup>#</sup>
НОМА-IR	3,40±0,30	5,70±0,50	7,10±0,60 <sup>#</sup>

Примітка.  $p < 0,05$ ; \* вірогідність різниці показників у порівнянні між низькою та середньою ІР; <sup>#</sup> між низькою та високою ІР. Тут і в табл. 2.

ною геометрією серця – (175±9) г та 3,6±0,4 відповідно ( $p < 0,05$ ). Отже, концентрична гіпертрофія є найнесприятливішим типом ремоделювання серця та їй притаманні більш глибокі гемодинамічні порушення.

За даними добового моніторування АТ, у 41,6 % хворих на АГ з високою ІР реєструвався вкрай несприятливий диспропорційний профіль (ДІ САТ/ДІ ДАТ < 0,7), що відображало навантаження пульсовим АТ вночі. Крім того, у цих хворих виявлено високі цифри САТ і ДАТ протягом доби, порушення добового ритму АТ з відсутністю належного зниження вночі (non-dipper), збільшену варіабельність САТ і ДАТ, більш високі показники навантаження тиском, високу швидкість ранкового підйому АТ.

У хворих на АГ з ІР встановлено більш значне порушення діастолічної функції ЛШ (табл. 1), яке, за даними [7], детермінує розвиток ранніх ознак серцевої недостатності.

Потовщення комплексу інтима-медіа відмічалось у хворих на АГ з високою ІР (47,5 % випадків) у порівнянні з пацієнтами з низькою ІР (34,4 %). У осіб з поєднанням АГ, високої ІР і НМТ, на відміну від пацієнтів без цих станів, спостерігалось ще більш значне структурне ураження судинної стінки: у 49,8 % випадків проти 26,1 % у хворих на АГ з низькою ІР без НМТ.

При аналізі вихідного стану ліпідного обміну та зв'язку ІР з дисліпідемією (табл. 2) встановлено, що у 84,9 % хворих на АГ з високою ІР поєднувалися гіпертригліцеридемія, низький рівень ХС ЛПВЩ і підвищений – ХС ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ). У той же час

12,7 % хворих на АГ з середньою ІР мали нормальний рівень ХС ЛПВЩ, а 8,7 % хворих на АГ з низькою ІР – високий рівень цього показника; 29,8 % хворих на АГ з середньою ІР та 35,6 % з високою ІР мали ознаки гіперхолестеринемії ( $p < 0,05$ ). Отримані дані свідчать, що хворі на АГ з різною виразністю ІР є гетерогенною групою та мають поліморфні порушення ліпідного спектра.

Хворі на АГ з високою ІР, НМТ і концентричною ГЛШ мали значно вищі рівні ТГ ( $p < 0,05$ ). У цієї ж категорії хворих спостерігався вищий ЗХС, нижчий ХС ЛПВЩ у порівнянні як з хворими без НМТ, так і з хворими на АГ з середньою та низькою ІР, що відображає поглиблення дисбалансу між проатерогенними та антиатерогенними фракціями ліпопротеїдів із зростанням виразності ІР та при приєднанні НМТ.

При аналізі зв'язку параметрів вуглеводного обміну з виразністю ІР у 66,8 % хворих на АГ та високу ІР були виявлені складні порушення гомеостазу глюкози.

Хворі на АГ з високою ІР характеризувалися вищими рівнями глюкози натще, ніж хворі на АГ з середньою і низькою ІР, «маскованими» порушеннями вуглеводного обміну за умов ПГТТ (23,7 % хворих), гіпоглікемічною відповіддю на навантажувальний тест (17,9 % хворих).

Отримані дані свідчать, що погіршення чутливості тканин до інсуліну розвивається як поряд із збільшенням кількості жирової тканини, так і з розвитком її дисфункції. Перебіг АГ з високою ІР, процес її прогресування супроводжуються появою уражень

Таблиця 2. Метаболічні показники у хворих на артеріальну гіпертензію з інсулінорезистентністю в залежності від її виразності ( $M \pm m$ )

Показник	НОМА-IR 2,77–3,9 (n=61)	НОМА-IR 4,0–6,5 (n=144)	НОМА-IR > 6,5 (n=36)
ЗХС, ммоль/л	5,24±0,15	5,53±0,56	6,04±0,72 <sup>#</sup>
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,28±0,08	1,15±0,16*	0,91±0,19 <sup>#</sup>
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,47±0,16	2,81±0,22	3,25±0,25 <sup>#</sup>
ТГ, ммоль/л	1,65±0,06	1,93±0,11*	2,46±0,18 <sup>#</sup>
Глюкоза, ммоль/л			
натще	5,67±0,41	5,92±0,64	6,46±0,47 <sup>#</sup>
через 2 год (після ПГТТ)	5,89±0,64	6,07±0,51*	7,23±0,66 <sup>#</sup>
Інсулін, мкМО/мл			
натще	19,90±3,40	27,30±2,90	34,60±5,10 <sup>#</sup>
через 2 год (після ПГТТ)	28,70±3,90	39,60±4,10	55,10±7,90 <sup>#</sup>
Лептин, нг/мл			
жінки	18,70±2,50	24,30±2,80	33,70±2,30 <sup>#</sup>
чоловіки	11,40±3,10	17,50±2,20	22,10±1,90 <sup>#</sup>
НОМА-IR	3,40±0,30	5,70±0,50	7,10±0,60 <sup>#</sup>

органів-мішеней та ускладнень захворювання і поглибленням порушень чутливості тканин до інсуліну у хворих навіть без НМТ.

В ході аналізу виразності ІР і стану гормонів жирової тканини виявлено, що у хворих на АГ з ознаками ІР (індекс НОМА > 2,77) рівень лептину був статистично достовірно вищий – (15,57±11,24) нг/мл, ніж у хворих, що мали нормальну чутливість тканин до інсуліну (індекс НОМА < 2,77) – (5,06±1,83) нг/мл ( $p < 0,001$ ).

Встановлено, що у хворих на АГ з високою ІР рівень лептину був статистично достовірно вищим, ніж у групі з низькою ІР ( $p < 0,001$ ), та вірогідно підвищений у порівнянні з хворими на ЕАГ з середньою ІР ( $p < 0,05$ ), табл. 2. При цьому у хворих на АГ з наявністю високої ІР в залежності від ІМТ при аналізі вмісту лептину виявлено, що у хворих з ожирінням рівень лептину був статистично достовірно вищим – (39,72±1,24) нг/мл, ніж у хворих, що мали лише НМТ, – (19,6±2,38) нг/мл ( $p < 0,01$ ).

Проведений аналіз в залежності від ступеня виразності ІМТ і порушень у «лептинівій ланці» патогенезу АГ дозволив сформулювати серед осіб з ІР наступні підгрупи: з дуже низьким лептином – <4,5 нг/мл (асоціюється з ІМТ < 18,5 кг/м<sup>2</sup>), з низьким – 6,5–12,1 нг/мл (ІМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>), середнім – 12,2–19,9 нг/мл (ІМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>), високим – > 20,0 нг/мл (ІМТ > 30,0 кг/м<sup>2</sup>), лептинорезистентність > 35,7 нг/мл (ІМТ 34,9–40,0 кг/м<sup>2</sup>). Крім того, у переважній більшості хворих – чоловіків на низьку та

середню ІР – спостерігався низький або середній рівень лептину ( $p < 0,05$ ), у жінок – середній або високий ( $p < 0,05$ ), табл. 2. Високий рівень лептину або лептинорезистентність асоціювались з високим НОМА-IR.

Встановлений взаємозв'язок між рівнями лептину, інсуліну та морфофункціональними особливостями хворих: (26,1±3,7) нг/мл та (19,3±1,8) мкМО/мл у осіб з концентричною гіпертрофією відповідно проти (10,9±1,9) нг/мл та (15,8±1,3) мкМО/мл у хворих з ексцентричною гіпертрофією та (9,6±1,1) нг/мл і (13,9±0,9) мкМО/мл у хворих з нормальною геометрією серця ( $p < 0,05$ ).

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між виразністю ІР, ступенем НМТ, ЧСС, ММЛШ, вмістом глюкози та інсуліну в крові за умов ПГТТ та концентрацією тригліцеридів, зворотний – між НОМА-IR, ФВ і вмістом ХС ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, хворі на АГ з високою ІР характеризуються коротким гіпертензивним анамнезом, більш високими цифрами САТ, ДАТ і ЧСС, ранньою несприятливою морфофункціональною перебудовою серця та судин, «нічною» гіпертензією, поліморфними порушеннями ліпідного спектра та вуглеводного обміну, вірогідно вищими рівнями лептину (особливо у жінок), ніж хворі на АГ з низькою та середньою ІР.

#### Висновки

1. Клініко-гемодинамічними факторами негативного перебігу артеріальної гіпертензії у хворих з інсулінорезистентністю слід вважати короткий тривалість захворювання з

раннім ураженням органів-мішенів (концентричний тип ремоделювання лівого шлуночка, наявність диспропорційного типу добового профілю артеріального тиску з високим пульсовим тиском вночі, ранній розвиток діастолічної дисфункції лівого шлуночка).

2. Метаболічними маркерами негативно перебігу артеріальної гіпертензії у хворих з інсулінорезистентністю є поліморфні порушення в ліпідно-вуглеводному гомеостазі, гіперліпидемія або лептинорезистентність і гіперінсулінемія (НОМА-IR понад 6,5, збільшення рівня інсуліну після перорального глюкозотолерантного тесту понад 30 % від

вихідного рівня), ранній розвиток порушень толерантності до глюкози та/або гіпоглікемічна відповідь на навантажувальний тест.

3. Виразність інсулінорезистентності та комплекс наведених клініко-гемодинамічних і метаболічних факторів слід використовувати в якості надійних маркерів несприятливого перебігу артеріальної гіпертензії.

4. Хворі на артеріальну гіпертензію з високою інсулінорезистентністю відносяться до групи надвисокого ризику негативного перебігу захворювання та формування її ускладнень і потребують ранньої діагностики та диференційного комбінованого лікування.

### Література

1. 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.: ТОВ «Бізнес Поліграф», 2007. 128 с.
2. Современные доказательные подходы к лечению пациентов с нарушением углеводного обмена и заболеваниями сердечно-сосудистой системы. По материалам руководства по диагностике и лечению сахарного диабета, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний Европейского кардиологического общества (ESC) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD). К.: Морион, 2007. 72 с.
3. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). JAMA 2001; 85: 19: 2486-97.
4. Qiao Q., Pitkaniemi J., Tuomilehto J. Sex difference in cardiovascular mortality in diabetic subjects with and without metabolic syndrome. Abstract Volume of the 41th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Athens, Greece, 10–15 Sept. 2005. Diabetologia 2005; 48. [Suppl 1]: A 124.
5. Лыченко І.А. Кардіогемодинамічні порушення та можливість їх корекції при метаболічному синдромі. Ліки України 2007; 109: 48–50.
6. Маньковский Б.Н. Метаболический синдром – самостоятельное заболевание или совокупность симптомов? Therapia 2007; 4: 29–31.
7. Мясников Г.В. Структурно-геометрическое и функциональное состояние левого желудка сердца у больных с метаболическим синдромом. Врач. дело 2005; 3: 33–38.
8. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома: Пособие для врачей. Под ред. Р.Г. Оганова, М.Н. Мамедова. М.: МИГ «Мед. книга», 2007. 64 с.
9. Березин А.Е. Концепция «пациента высокого кардиоваскулярного риска»: в центре внимания – сахарный диабет и метаболический синдром (обзор клинических рекомендаций). Укр. мед. часопис 2007; 2: 20–23.
10. Талаева Т.В., Братусь В.В. Механизмы развития и роль инсулинорезистентности и кардиальной патологии; возможности фармакологической коррекции: Лекция. Укр. кардиол. журн. 2006; 2: 116–122.
11. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Патогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности: Обзор литературы. Рос. кардиол. журн. 2006; 5: 100–103.
12. Обертинская О.Г. Гуморальные взаимосвязи инсулинорезистентности и эссенциальной гипертензии. Ліки України 2007; 109: 72–76.
13. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Щельцына Н.В. и др. Проявление метаболического синдрома при сочетании артериальной гипертензии с отдельными факторами коронарного риска. Кардиол. 2005; 7: 27–33.
14. Соколов Е.И., Симоненко В.Б., Зыкова А.А., Средняков А.В. Клиническое значение инсулинорезистентности у женщин с метаболическим синдромом. Кардиол. 2006; 4: 24–29.
15. Потемкин В.В., Троицкая С.Ю., Томилова Е.Н., Микаелян Н.П. Патофизиологические механизмы инсулинорезистентности при ожирении. Рос. мед. журн. 2006; 2: 20–23.
16. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. Hypertens. 2007; 25: 1105-87.
17. Свіщенко Є.П., Багрій А.Є., Єна Л.М. та ін. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. Вид. 3-тє. К., 2004. 83 с.
18. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике. М., 2004. 506 с.
19. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28, 4: 412–419.

**КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ*****Д.К. Милославский, И.А. Снегурская, Е.Н. Щенявская***

Проведено изучение клинико-гемодинамических и метаболических особенностей у 241 больного артериальной гипертензией с инсулинорезистентностью. Установлен сверхвысокий риск негативного течения и развития осложнений АГ у больных с индексом ИР свыше 6,5. Предложено использование некоторых общеклинических, антропометрических, морфофункциональных показателей, параметров суточного мониторирования артериального давления и диастолической функции сердца, липидного, инсулин-глюкозного гомеостаза, уровней лептинемии в качестве маркеров неблагоприятного прогноза заболевания с учетом выраженности ИР.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, индекс инсулинорезистентности, клинико-гемодинамические и метаболические особенности.

**CLINICAL, HAEMODYNAMIC AND METABOLIC MARKERS OF HYPERTENSION'S UNFAVORABLE MOTION OF PATIENTS WITH INSULIN RESISTANCE*****D.K. Miloslavskij, I.O. Snegurska, E.N. Schenyavska***

The study of clinical, haemodynamic and metabolic features in 241 patients with hypertension and insulin resistance was conducted. The highest risk of negative motion and development of arterial hypertension's complications at patients with index of insulin resistance over 6,5 was shown. The use of some general clinical, anthropometric, morfofunctional indexes are offered, the parameters of the blood pressure daily structure, diastolic function of heart lipid, insulin-glucose homeostasis, leptin levels as markers of unfavorable prognosis of disease are taking into account.

**Key words:** hypertension, index of insulin resistance, clinical, haemodynamic and metabolic features.

*Поступила 15.07.08*

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ КАНАЛОПАТИЙ

*О.Д. Кучеренко*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Изложено современное состояние проблемы диагностики и лечения каналопатий, на фоне которых могут развиваться опасные для жизни аритмии. Причиной наследственных форм удлинения интервала Q-T, его укорочения, синдрома Бругады, катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии являются генные мутации. Приобретенный синдром удлиненного Q-T обусловлен приемом антиаритмических и других препаратов. Для лечения каналопатий используют  $\beta$ -адреноблокаторы, проводят имплантацию дефибриллятора-кардиовертера. Адекватная терапия улучшает отдаленный прогноз у большинства больных.

**Ключевые слова:** каналопатии, диагностика, лечение, профилактика.

К группе каналопатий относятся следующие основные заболевания: синдром удлиненного Q-T; синдром укороченного Q-T; синдромы Бругады; катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия [1, 2]. Все эти заболевания объединяет то, что у больных при отсутствии структурных изменений со стороны сердца отмечается высокая склонность к синкопальным состояниям и внезапной кардиальной смерти. Рассмотрим каждое из этих заболеваний.

**Синдром удлиненного Q-T.** Это сочетание увеличения продолжительности интервала Q-T и опасных для жизни полиморфных желудочковых тахикардий, возникающих при физическом или эмоциональном напряжении. В настоящее время выделяют большие и малые критерии диагностики синдрома удлиненного Q-T. К большим критериям относятся увеличение длительности интервала Q-T более 440 мс, развитие обморочных состояний при стрессовых ситуациях, наличие синдрома удлиненного Q-T у родственников; к малым – брадикардия, врожденная глухота, нарушение реполяризации желудочков, наличие в анамнезе альтернат Т-волн (уплощение и зазубренность зубца Т) [3, 4].

Причиной удлинения интервала Q-T при наследственных формах являются генные мутации. С учетом локализации мутировавшего гена можно выделить четыре типа синдрома удлиненного Q-T [3, 5, 6]. При 1-м и 2-м типах в результате мутации гена, локализующегося на коротком плече 11-й хромосомы или на 7-й хромосоме, наблюдается повреждение быстрых калиевых каналов, что приводит к увеличению длительности формирования потенциалов действия. При синдроме удлиненного Q-T 3-го типа отмечается мутация гена, локализующегося на 3-й хромосоме, что приводит к нарушению

инактивации натриевых каналов и увеличению длительности деполяризации. При синдроме 4-го типа в результате мутации гена на 21-й хромосоме нарушается активация медленных калиевых каналов и, как результат, удлиняется фаза реполяризации (как и при 1-м типе). Развитие тахиаритмий при синдроме удлиненного Q-T объясняют ранней постдеполяризацией либо локальной разницей рефрактерных периодов вследствие нарушения распределения симпатических нервных волокон в желудочках [1, 7, 8].

Течение синдрома удлиненного Q-T различно. В одних случаях симптомы отсутствуют, а в других он проявляется нарушениями ритма с желудочковой пируэтной тахикардией (*torsade de pointes*), трепетанием и фибрилляцией желудочков и т. д. [9–11]. Аритмии при синдроме удлиненного Q-T нередко приводят к обморокам, потере сознания, остановке сердца [12, 13]. Наличие или отсутствие клинических проявлений объясняется различными молекулярно-генетическими механизмами, лежащими в основе синдрома удлиненного Q-T [12, 13]. При 1-м и 2-м типах синдрома удлиненного Q-T развитию трепетания желудочков предшествует психоэмоциональное перенапряжение. При синдроме 3-го типа аритмии возникают в покое, без каких-либо стрессовых ситуаций. При синдроме удлиненного Q-T 1-го и 2-го типов физические нагрузки не влияют на его продолжительность, а при 3-м типе физические усилия вызывают укорочение Q-T [12, 14]. В отдельных случаях синдром протекает при отсутствии симптомов (4-й вариант удлиненного интервала Q-T). Синдром удлиненного Q-T встречается при наследственных заболеваниях, таких как синдром Романо–Уорда и синдром Джервелла–Ланге–Нильсена (сочетание удлиненного Q-T и сен-

соневральной глухоты) [9, 11, 15, 16]. Эти заболевания проявляются обмороками, обусловленными развитием желудочковой тахикардии, фибрилляцией желудочков. Нередки случаи внезапной смерти [9, 11, 17].

Достаточно часто удлинения интервала Q-T обусловлены изменениями реполяризации, причиной которой является прием лекарственных препаратов (таблица) [15, 17, 18].

Увеличение длительности интервала Q-T часто не зависит от дозы и концентрации пре-

ходима для снижения риска внезапной смерти, особенно при наличии у больных обмороков и желудочковых аритмий. При отсутствии лечения смертность у таких больных после первого обморока в течение года составляет 20 %, а в течение 10 лет – 50 %. Надлежащее лечение снижает этот показатель до 3–4 % за 5 лет [14, 26].

Для лечения чаще всего используют блокаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов в среднетерапевтических дозах. Укорочение Q-T на

*Препараты, вызывающие удлинение интервала Q-T*

Группы	Название препарата
Антиаритмические препараты IA класса	Хинидин, прокаинамид, дизопирамид
Антиаритмические препараты III класса	Амиодарон, бретилий, дофетилид, соталол, ибутилид
Антидепрессанты трициклические	Амитриптилин, имипрамин
Фенотиазины	Френолон, трифтазин
Антибактериальные препараты	Эритромицин, кларитромицин, триметоприм-сульфаметаксозол, спарфлоксацин
Бета-адреномиметики	Сальбутамол, тербуталин, фенотерол, ксальмотерол
Антигистаминные препараты	Терфенадин, фексофенадин
Противорвотные препараты	Дотперидон, дроперидол
Антипсихотические вещества	Хлопромазин, галоперидол, мезоридазин, тиоридазин, пимозид
Прочие	Лидофлазин, галофантрин, пентамидин, пробуккол, галоперидол, хлоралгидрат, метадон, мышьяковистый амидрин

парата в плазме. Исключение составляют антиаритмические препараты IA и III классов, когда прослеживается связь между механизмом действия и удлинением Q-T (тип А побочных реакций). В большинстве случаев удлинение Q-T обусловлено идиосинক্রазией (тип B побочных реакций). Механизм удлинения интервала Q-T в настоящее время объясняют особенностями ионного обмена клеточных мембран [19–21].

Синдром удлиненного Q-T диагностируется с помощью ЭКГ. Верхней границей нормы продолжительности Q-T у женщин считается 450 мс, у мужчин – 430 мс. Длительность Q-T определяют на основании оценки 5 сердечных циклов при скорости записи ЭКГ 50 мм/с и калибровкой 2 см/мВ [15, 22]. С учетом частоты сердечных сокращений проводят коррекцию длительности Q-T по формулам Базета и Фредерика. В последнее время для подтверждения диагноза предложено использовать метод генной диагностики [15, 23].

Для выявления желудочковой аритмии при синдроме удлиненного Q-T целесообразно использование суточного мониторирования ЭКГ [24, 25].

При врожденных формах синдрома удлиненного Q-T медикаментозная терапия необ-

фоне терапии  $\beta$ -блокаторами обусловлено ускорением процессов реполяризации.  $\beta$ -блокаторы, особенно в сочетании с левосторонней симпатэктомией звездчатого ганглия, сглаживают симпатический дисбаланс и, таким образом, уменьшают риск развития аритмий, опосредованных неоднородностью рефрактерных периодов [3, 18]. Наиболее эффективны  $\beta$ -блокаторы при синдроме 1-го типа, так как именно при этой форме желудочковые аритмии возникают вследствие физических и психоэмоциональных нагрузок. При синдроме 2-го типа целесообразно введение препаратов калия, а при синдроме 3-го типа полезно назначение блокаторов натриевых каналов (антиаритмические препараты класса IB – лидокаин, мексилетин) [3, 18].

В некоторых случаях, например, у больных инфарктом миокарда, полиморфная желудочковая тахикардия, возникающая при удлиненном Q-T, лучше всего купируется сульфатом магния в дозе 2 г в/в, струйно, с последующей инфузией со скоростью 3–20 мг/мин до тех пор, пока интервал Q-T не станет меньше 0,50 с. В отдельных клинических ситуациях требуется проведение учащающей стимуляции или применение изопротеренола [13, 18].

Таким образом, синдром удлиненного Q-T является гетерогенным заболеванием, требующим дифференцированного подхода к лечению. Адекватная терапия обеспечивает достаточный лечебный эффект и улучшает отдаленный прогноз у большинства больных.

**Синдром укороченного Q-T.** Это заболевание относится к группе врожденных, описано относительно недавно – в 2000 г. [10, 27] и характеризуется высоким риском внезапной смерти, связанным с развитием пароксизмальной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков. Для этого заболевания характерны постоянно укороченный интервал Q-T; синкопальные состояния; высокая семейная частота внезапной смерти; развитие мерцания/трепетания предсердий; возможность индукции фибрилляции предсердий при электрофизиологическом исследовании; отсутствие структурных изменений в сердце [10, 28].

Заболевание, как правило, проявляется в детском возрасте, большинство больных жалуются на сердцебиение, синкопальные состояния. Корригированный интервал Q-T (по формуле Базетта) обычно 300 мс и часто менее, он не зависит от ЧСС. На ЭКГ регистрируется заостренный, симметричный зубец T, а сегмент S-T отсутствует [10, 15].

В настоящее время рекомендовано рассчитывать так называемый должный интервал Q-T по формуле Q-Tr (мс) =  $656 / (1 + \text{ЧСС} / 100)$ . Установлено, что если Q-Tc (корригированный) составляет менее 80 % от рассчитанного по приведенной формуле должного, то это важный критерий клинически значимого укорочения Q-T [15]. Проведенные исследования показали, что развитие синдрома укороченного Q-T обусловлено наличием дефекта гена (KCNH2) быстрых калиевых каналов (IKr) [2]. В результате такого нарушения происходит ускорение 2-й и 3-й фазы исходящего калиевого тока в эндо-, мио- и перикардиальных клетках, существенное укорочение потенциала действия, снижение рефрактерности в клетках миокарда как предсердий, так и желудочков. Такие изменения вызывают развитие мерцания-трепетания предсердий и желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков [10, 28].

Важно отметить, что такие дефектные быстрые калиевые каналы практически не чувствительны к препаратам, которые относятся к блокаторам калиевых каналов (препараты III класса – соталол, ибутилид, дофетилид). Среди антиаритмических препаратов только хинидин нормализует продолжительность потенциала действия, и флекаинид совсем незначительно удлиняет укороченный интервал Q-T только за счет неко-

торого замедления внутрижелудочковой проводимости. Следует отметить, что интервал Q-T может укорачиваться под влиянием ряда медикаментозных средств, таких как дигоксин, лидокаин, мексилетин, дифенин, что делает нежелательным применение этих средств у больных с врожденным укорочением интервала Q-T [10].

**Синдром Бругады.** Впервые описан в 1992 г. Относится к типичным каналопатиям и характеризуется высоким риском внезапной смерти у больных с блокадой правой ножки пучка Гиса и преходящим подъемом сегмента S-T в правых грудных отведениях. Заболевание связано с наличием генетически обусловленного дефекта Na<sup>+</sup>-каналов (выявлен дефект гена SCN5A); наследуется по аутосомно-доминантному типу. Дефект Na<sup>+</sup>-каналов приводит к появлению разнородности потенциала действия в миокарде, однонаправленному блоку, что способствует развитию желудочковой тахикардии по механизму reentry [10, 15]. Установлено, что синдром Бругады является аллельным по отношению к 3-му типу синдрома удлиненного Q-T и в одних и тех же семьях описаны случаи и того и другого заболевания. Клинические особенности синдрома Бругады: синкопальные состояния, склонность к развитию внезапной смерти, нередко бессонница. Болеют преимущественно мужчины (более 90 %); начало заболевания отмечается в возрасте 25–45 лет. Злокачественная форма заболевания нередко проявляется в неонатальном периоде. ЭКГ-признаки синдрома Бругады: блокада правой ножки пучка Гиса; наличие подъема сегмента S-T и отрицательного зубца T в отведениях V1–V3; сочетание желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма; обычно на ЭКГ регистрируется желудочковая тахикардия (моно- или полиморфная) и нередко пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия или мерцательная аритмия (пароксизмальная форма); удлинение интервала P-Q (более чем у половины больных); изменение ЭКГ-картины во время медикаментозных проб и при физической нагрузке [1, 10].

Синдром Бругады может протекать в виде латентной и явной формы. При латентной форме нет типичных изменений на ЭКГ, отсутствуют синкопальные состояния. Часто манифестному проявлению синдрома Бругады и появлению типичных ЭКГ-признаков способствует прием антиаритмических препаратов (аймалин, флекаинид, новокаинамид), перенесенные вирусные инфекционные заболевания [10]. Если при проведении электрофизиологического исследования у больного при отсутствии клинических и ЭКГ-при-

знаков заболевания индуцируется устойчивая желудочковая тахикардия, то это является важным свидетельством высокого риска внезапной аритмической смерти [10, 28].

Лечение синдрома Бругады проводят с учетом клинических особенностей заболевания, характера генетических нарушений (наличие дефектного белка Na-каналов). При наличии клинических симптомов больным необходима имплантация дефибриллятора-кардиовертера; такой же метод лечения необходим больным с индуцированной при электрофизиологическом исследовании желудочковой тахикардией [11]. Среди антиаритмических препаратов необходимо назначать препараты IA класса (хинидин и дизопирамид) или амиодарон. Следует избегать назначения препаратов I класса, таких как новокаинамид, флекаинид, аймалин, которые, изолированно блокируя натриевый ток, провоцируют манифестацию синдрома Бругады [10].

**Катехоламинергические (катехоламин-индуцированные) полиморфные желудочковые тахикардии.** Это классическая «электрическая» болезнь сердца. Для нее характерна первичная электрическая нестабильность миокарда при отсутствии структурных изменений в сердце. У больных с катехоламининдуцированной полиморфной желудочковой тахикардией выявлены генетические маркеры заболевания, в частности, обнаружен дефект гена белка рианодина, который необходим для высвобождения  $Ca^{++}$  из саркоплазматического ретикулуума. Результаты такого дефекта – избыточное высвобождение  $Ca^{++}$  под влиянием симпатической нервной системы. В настоящее время выделяют три типа данной каналопатии: 1-й тип связан с мутацией Ry R2 (50–65 % случаев); 2-й – обусловлен мутацией CASQ2 (<2 % случаев); 3-й тип – мутация неизвестна (40–50 % больных). Тип наследования – ауто-сомно-доминантный [1, 18].

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия развивается по

триггерному механизму. Этот тип триггерной аритмии вызывается поздними следовыми деполяризациями, которые наблюдаются в фазу 4 потенциала действия [2, 18]. Катехоламинергические триггерные аритмии полиморфны, они возникают в условиях высокого симпатического тонуса [2]. Данный тип аритмии часто проявляется обмороками или остановкой сердца во время физической нагрузки, чрезмерного эмоционального перенапряжения. Крайне неблагоприятным считается появление клинически выраженных симптомов в раннем возрасте [2]. Для лечения больных используют  $\beta$ -блокаторы и блокаторы кальциевых каналов (предполагают, что поздние следовые деполяризации опосредованы кальциевыми каналами) [15, 22].

В последнее время эффективность антагонистов кальция у этой группы больных подвергается сомнению [1]. Иногда симпатэктомия левого звездчатого ганглия устраняет аритмию у отдельных больных [18].

**Ургентное купирование пируэтной тахикардии (torsades de pointes).** При развитии фибрилляции желудочков, при гемодинамических нарушениях требуется проведение экстренной электроимпульсной терапии [3, 10, 18]. Остальные принципы лечения больных:

- немедленная отмена препарата, вызвавшего тахикардию;
  - устранение гипокалиемии с помощью внутривенного введения хлорида калия;
  - внутривенное введение магния сульфата в дозе 1–6 г; препарат вводят медленно, тщательно контролируя АД и ритм дыхания;
  - внутривенное введение  $\beta$ -блокаторов или лидокаина. Препараты IA, IC и III классов для купирования тахикардии torsades de pointes противопоказаны, так как они удлиняют интервал Q-T, что само по себе провоцирует возникновение данного типа аритмии.
- Таким образом, каналопатии являются новой группой заболеваний, требующих дифференцированного подхода к диагностике и лечению.

## Литература

1. Keating M.T., Sanguinetti M.C. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. Cell 2001; 104: 569–580.
2. Luria D. Congenital electrical diseases «channelopathy». Cardiosummit. Moscow, 2006: 221–225.
3. Geelen J., Doevendas P. Molecular genetics of long Q-T syndromes. Europ. Heart J. 1998; 19: 1427–33.
4. Priori S.G., Schwartz P.J., Napolitano C. et al. Risk stratification in the long-Q-T syndrome. N. Engl. J. Med. 2003; 346: 1866–74.
5. Curran M.E., Splawski I., Timothy K.W. et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERY mutations cause long Q-T syndrome. Cell 1995; 80: 795–803.
6. Donger C., Denjoy J., Berthet M. et al. KVL QT1 C-terminale missense mutation causes a forme fruste long-Q-T syndrome. Circulation 1997; 96: 2778–81.
7. Locati E.H., Zareba W., Moss A.J. et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-Q-T syndrome: findings from the International LQTS Registry. Circulation 1998; 97: 2237–44.

8. Wang Q., Shen J., Splawski I. et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long Q-T syndrome. *Cell* 1995; 80: 805–811.
9. Jervell A., Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am. Heart J.* 1957; 54: 59–68.
10. Podrid F.J., Kowey P.R. *Cardiac Arrhythmia (mechanisms, diagnosis and management)*. Second ed. Lippincott. London, 2001. 973 p.
11. Ward D.C. A new familial cardiac syndrome in children. *J. Jr. Med. Assoc.* 1964; 54: 106–108.
12. El-Sherif N., Caref E.B., Chinushi M., Restivo M. Mechanism of arrhythmogenicity of the short-long cardiac sequence that precedes ventricular tachyarrhythmias in the long Q-T syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1415–23.
13. Viskin S., Fish R., Zectser D. et al. Arrhythmias in the congenital long Q-T syndrome: how of ten is torsade de pointes pause dependent. *Heart* 2000; 83: 661–666.
14. Schwartz P. Idiopathic long Q-T syndromes progress and questions. *Am. Ytart J.*, 1985; 111: 399–411.
15. Haberb R. *ECG pocket*. Borm Publishing. 2006. 283 p.
16. Romano C., Gemme G., Pongiglione R. Aritmie cardiache rare in dell'eta pediatrica. *Clin. Pediatr.* 1963; 45: 656–683.
17. El-Sherif N., Caref E.B., Yin H., Restivo M. The electrophysiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long Q-T: tridimensional mapping of activation and recovery patterns. *Circ. Resp.* 1996; 79: 474–492.
18. Fogoros R. *Antiarrhythmic Drugs*. Blackwell Science, 1997. 190 p.
19. Haverkamp W., Breithardt G., Camm A.J. et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications: report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1216–31.
20. Hennessy S., Bilker W.B., Knauss J.S. et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002; 325: 1070.
21. Schwartz P., Priori S., Napolitano C. et al. Long Q-T syndrome patients have differential responses to Na<sup>+</sup> chanal blockade. *Circulation* 1995; 92: 3381–86.
22. Malik M., Farbom P., Batchvarov V. Hnat-K, Camm A.J. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart* 2002; 87: 220–228.
23. Makkar R.R., Fromm B.S., Steinman R.T. et al. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270: 2590–97.
24. Monahan B.P., Ferguson C.L., Killeavy E.S. et al. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 1990; 264: 2788–90.
25. Ohnishi K., Yoshida H., Shigeno K. et al. Prolongation of the Q-T interval and ventricular tachycardia in patients treated with arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 2001; 133: 881–885.
26. Shimazu W., Antzelevitch C. Differential effects of beta-adrenergic antagonists and antagonists in LQT1, LQT2 a LQT3 models of the long Q-T syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 778–786.
27. Splawski I., Timothy K.W., Tateyama M. Variant of SCN5A sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia. *Science* 2002; 297: 1333–36.
28. Wang Q., Curran M.E., Splawski I. et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12: 17–23.

#### СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ КАНАЛОПАТІЙ

*О.Д. Кучеренко*

Викладено сучасний стан проблеми діагностики і лікування каналопатій, на тлі яких можуть розвиватися небезпечні для життя аритмії. Причиною спадкових форм подовження інтервалу Q-T, його скорочення, синдрому Бругади, катехолазалежної шлуночкової тахікардії є генні мутації. Придбаний синдром подовженого Q-T обумовлений прийомом антиаритмічних і інших препаратів. Для лікування використовують β-адреноблокатори, проводять імплантацію дефібрилятора-кардіовертера. Адекватна терапія поліпшує віддалений прогноз у більшості хворих.

**Ключові слова:** каналопатії, діагностика, лікування, профілактика.

#### THE MODERN ASPECTS OF DIAGNOS AND TREATMENT CHANNELOPATHY

*О.Д. Кучеренко*

It is demonstrate the modern state of problem of diagnostic and treatment channel pathology resulting in development of live dangerous arrhythmias. The cause of inheritable forms of elongation of an interval Q-T interval or it is shorting, Brugada – syndromes, catecholaminergic ventricle tachycardia are genetic mutations. The long Q-T syndrome is caused by treatment with antiarrhythmic and other drugs. For treatment of channelopathy used β-blockers or implateble defibrillator cardioverter. The adequate therapy improved prognosis in most of patients.

**Key words:** channelopathy, diagnosis, treatment, prevention.

*Поступила 06.06.08*

## ПЕДІАТРІЯ

## АНАЛІЗ СТАНУ ЗДОРОВ'Я І РОЗВИТКУ ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ТЮТЮНОПАЛІННЯ БАТЬКІВ ДО ТА ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

*Г.О. Хоценко, В.О. Фьоклін, С.Г. Біляєв**Харківський національний медичний університет  
Харківська медична академія післядипломної освіти*

Вивчено особливості фізичного і нервово-психічного розвитку дітей першого року життя, які народилися в родині, де батьки палять. Встановлений дисгармонійний фізичний розвиток спостережуваних дітей, при якому маса або периметр грудної клітки не відповідає росту. Затримка у нервово-психічному розвитку у дітей характеризувалась відставанням на 2–3 епікризових строки. Ступінь вираження цих відхилень, тривалість їх зберігання різнилась в залежності від того, палять один чи обидва батьки та від інтенсивності тютюнопаління.

**Ключові слова:** батьки, що палять, вагітність, особливості розвитку дітей.

Відомо, що тютюнопаління стандартно сприймається як звичка, або досить невинна, або пов'язана з можливим невизначеним ризиком для здоров'я. Дослідження довели, що тютюнопаління викликає психологічну та фізичну залежність від нікотину і за сумарною негативною дією перевершує всі види наркотичної пристрасті, у тому числі й алкоголізм [1–3]. Небезпека паління пов'язана і з тим, що тютюн є найбільш дешевим, доступним і легким наркотиком, тяжкі наслідки застосування якого виявляються тільки після більш або менш тривалого часу, і тому створилася ілюзія його нешкідливості. Особливе занепокоєння викликає тенденція до поширення паління серед вагітних жінок, що призводить до патології перебігу вагітності і пологів [4–6].

За результатами проведеного аналізу виявлено, що тютюнопаління майбутніх батьків у мегаполісі Сходу України (м. Харків) є дуже розповсюдженим явищем: палять 49,8 % чоловіків і 44,3 % жінок [1, 4, 5, 7].

Аналіз даних літератури показує, що особливості стану здоров'я і розвитку дітей першого року життя, котрі народилися від батьків, які палять, їх імунітет та захворювання вивчені ще недостатньо.

Метою дослідження було вивчення особливостей фізичного та нервово-психічного розвитку дітей першого року життя, які народилися в родині, де палять один або обидва батьки.

**Матеріал і методи.** Проведено порівняльне дослідження 42 дітей, які були поділені на три групи: 1-ша (15 дітей) – обидва батьки палили під час вагітності; 2-га (12 дітей) – до та під час вагітності палив тільки батько; 3-тя (контрольна група) (15 дітей) – батьки не палили і не палять.

Інтенсивність тютюнопаління оцінювали за вмістом тіоціонату (маркер паління) у сечі вагітних; фізичний розвиток дітей першого року життя вивчали за центильними таблицями, характеристику їхнього нервово-психічного розвитку – за шкалою D. Wechsler [2] з використанням коефіцієнта QD.

**Результати та їх обговорення.** Дослідження показали, що вміст тіоціонату у сечі жінок контрольної групи складав  $(1,53 \pm 0,22)$  мг/л, що відповідає нормі; в 2-й групі, де палив тільки батько, цей показник у 2 рази більший, ніж у контрольній групі –  $(3,17 \pm 0,37)$  мг/л; найбільшим –  $(6,13 \pm 0,49)$  мг/л – він був у 1-й групі, де палили обидва батьки, у 4 рази в порівнянні з контрольною групою.

У всіх матерів перших двох груп відмічені відхилення у стані здоров'я та перебігу вагітності і пологів. Найчастіше відмічалися патологічні стани, які супроводжувались гіпоксією плоду: анемія – у 1-й групі у 7 жінок (46,6 %), у 2-й – у 8 (66,6 %); гестоз – у 1-й групі у 2 жінок (13,3 %), у 2-й – у 3 (25,0 %); загроза переривання вагітності – в 1-й групі у 7 жінок (46,6 %), у 2-й – у 7 (58,0 %); фетоплацентарна недостатність – у 1-й групі у

4 жінок (26,6 %), у 2-й – у 2 (16,6 %); гіпоплазія плаценти та аномалія положення пуповини в 1-й групі – у 6 жінок (40,0 %), у 2-й – у 2 (16,6 %); ускладнення плинину пологів, які потребували різноманітних приладів у 1-й групі – у 6 жінок (40,0 %), у 2-й – у 7 (58,3 %). У контрольній групі ця патологія зустрічалася значно рідше

Відмічена більша частота асфіксії при народженні у дітей, які народились в родині, де палять. Частота асфіксії була найбільш високою в 1-й групі – у 8 дітей (53,3 %), у 2-й – 6 дітей (50,0 %), у контрольній групі асфіксії не відмічалось.

Виявлена значна частота перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у дітей перших двох груп. У 1-й групі частота перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС виявлена у 13 дітей (86,6 %), у 2-й – у 9 дітей (75,0 %).

Фізичний розвиток кожної дитини і дитячої популяції в цілому визначається генетичними факторами та соціально-гігієнічними умовами життя і є показником якості медичного забезпечення системою охорони здоров'я. В клінічній педіатрії під терміном «фізичний розвиток» розуміють динамічний процес росту (збільшення довжини і маси тіла, розвиток окремих частин тіла тощо) і біологічного дозрівання дитини в різні періоди дитинства. Темпи фізичного розвитку на кожному етапі онтогенезу залежать від індивідуальних особливостей, соціальних факторів, шкідливих звичок батьків тощо [8–10].

Показники фізичного розвитку у спостережуваних дітей приведені у табл. 1.

Аналіз показників фізичного розвитку дітей в момент народження дозволив виявити наступні закономірності. У більшості дітей (12) 1-ї групи встановлено різкий дисгармонічний фізичний розвиток, про що свідчить відхилення показників фізичного розвитку від середніх величин на 2 і більше коридорів (колонок) центильних таблиць. Ділянка «дуже низьких величин» в об'ємі голови відмічена у 3 дітей, у ділянці «дуже великих величин» знаходився показник довжини тіла 9 дітей. Останні 3 дитини за даними об'єму грудей мали відхилення, які не перевищували 1 коридор і відповідали ділянці «вище середніх величин». Відмічена відсутність паралелізму щодо відхилень в показниках фізичного розвитку. Отже, у більшості дітей цієї групи об'єм голови та грудей не відповідали довжині тіла. Дисгармонічність фізичного розвитку ліквідувалась у 6 дітей до кінця першого року життя, у 9 дітей була виражена до кінця першого року життя.

У дітей 2-ї групи різкий дисгармонічний фізичний розвиток в момент народження виявлений у 8 дітей. Такий показник, як об'єм голови в ділянці «низьких величин», відмічений у 2 дітей (16,6 %), а такий, як довжина тіла в ділянці «дуже малих величин», – у 6 (50,0 %). Гармонічний фізичний розвиток в момент народження був у 4 дітей. Відхилення у фізичному розвитку дітей цієї групи

Таблиця 1. Розподіл дітей за фізичним розвитком, %

Вік	Група дітей	Дисгармонічний		Гармонічний		Усього	
		абс. ч.	$P \pm m_p$	абс. ч.	$P \pm m_p$	абс. ч.	$P \pm m_p$
Після народження	1-ша	12	$80,00 \pm 10,33^*$	3	$20,00 \pm 10,33^*$	15	$35,71 \pm 7,39$
	2-га	8	$66,67 \pm 13,61^{\#}$	4	$33,33 \pm 13,61^{\#}$	12	$28,58 \pm 6,97$
	3-тя	3	$20,00 \pm 10,33$	12	$80,00 \pm 10,33$	15	$35,71 \pm 7,39$
3 міс	1-ша	12	$80,00 \pm 10,33$	3	$20,00 \pm 10,33^*$	15	$35,71 \pm 7,39$
	2-га	8	$66,67 \pm 13,61$	4	$33,33 \pm 13,61^*$	12	$28,58 \pm 6,97$
	3-тя	–	–	15	$100 \pm 0$	15	$35,71 \pm 7,39$
6 міс	1-ша	12	$80,00 \pm 10,33$	3	$20,00 \pm 10,33^*$	15	$35,71 \pm 7,39$
	2-га	–	–	12	$100 \pm 0$	12	$28,58 \pm 6,97$
	3-тя	–	–	15	$100 \pm 0$	15	$35,71 \pm 7,39$
12 міс	1-ша	9	$60,00 \pm 12,65$	6	$40,00 \pm 12,65^*$	15	$35,71 \pm 7,39$
	2-га	–	–	12	$100 \pm 0$	12	$28,58 \pm 6,97$
	3-тя	–	–	15	$100 \pm 0$	15	$35,71 \pm 7,39$
У цілому					42	$100 \pm 0$	

Примітка. Вірогідність у порівнянні з контролем: \*  $p < 0,001$ ; #  $p < 0,01$ . Тут і в табл. 2.

повністю нормалізувалися до 6 міс життя, тобто раніше, ніж у дітей 1-ї групи.

У контрольній групі у 12 дітей показники фізичного розвитку в момент народження відповідали нормі. Відхилення відмічені у 3 дітей: у двох (13,3 %) – збільшення довжини тіла на 2 коридори, у однієї дитини (6,6 %) – на 1 коридор. Нормалізація виявлених відхилень у цих дітей наступила в 3-місячному віці.

Рівень фізичного розвитку в дитячому віці є одним з об'єктивних показників стану здоров'я. Це пов'язано з тим, що показники фізичного розвитку тісно взаємозв'язані з численними факторами, які впливають на стан здоров'я і є результатом взаємодії генетичних факторів і факторів навколишнього середовища (санітарно-гігієнічні умови, вигодування і харчування, шкідливі звички батьків та ін.) [8–10].

Таким чином, результати проведених досліджень показали, що у дітей, які народились в родині, де батьки палять, відмічалася відхилення у фізичному розвитку в момент народження, що полягали в частих проявах дисгармонічного фізичного розвитку. Найбільш виражені зміни спостерігалися у дітей 1-ї групи, у яких палили обидва батьки. Фізичний розвиток є досить чутливим показником, який легко змінюється під впливом таких несприятливих факторів, як тютюнопаління.

Щодо нервово-психічного розвитку дітей першого півріччя життя, то тут оцінювалися показники, які характеризували виникнення і формування слухових і зорових орієнтов-

них реакцій, позитивних емоцій, рухів кінцівок, зачаткових рухових навичок, підготовчих етапів активного мовлення й умінь під час годування. У віці від 6 до 12 міс оцінювалися розвиток загальних рухів, розуміння мови, активного мовлення, дії з предметами, уміння й навички, які виявлялися в процесі спілкування дітей один з одним і з дорослими [3, 6].

Показники нервово-психічного розвитку дітей наведені в табл. 2.

У всіх дітей 1-ї групи в період народження відзначалися неврологічні розлади, які проявлялися зниженням спонтанної рухової активності, активності смоктання, інтенсивності крику, порушенням м'язового тону, зниженням рефлексів. Ці розлади трактувалися як прояви перинатального гіпоксично-ішемічного порушення ЦНС. В наступному у дітей цієї групи відмічалася відставання у нервово-психічному розвитку. Затримка нервово-психічного розвитку (межові випадки QD=75) зберігалася у 13 дітей до 3-місячного віку, що характеризує відставання на 2–3 епікризових строки; слабкий нормальний розвиток (QD=83,3) виявлений у однієї дитини (6,6 %), середній нормальний (QD=100) – у однієї дитини (6,6 %). До 6-місячного віку в 9 дітей відзначена позитивна динаміка показників: у 5 (33,3 %) – середній нормальний розвиток (QD=91,6–100), у 4 (26,6 %) – слабкий нормальний розвиток (QD=89). У 6 дітей поліпшення нервово-психічного розвитку не виявлено. До кінця першого року життя показники нормалізувалися у 13 дітей (QD=100); у 2 дітей

Таблиця 2. Розподіл дітей за нервово-психічним розвитком, %

Вік	Група дітей	Межові		Норма		Усього	
		абс. ч.	$P \pm m_p$	абс. ч.	$P \pm m_p$	абс. ч.	$P \pm m_p$
Після народження	1-ша	13	86,67±8,78	2	13,33±8,78*	15	35,71±7,39
	2-га	9	75,00±12,50	3	25,00±12,50*	12	28,58±6,97
	3-тя	–	–	15	100±0	15	35,71±7,39
3 міс	1-ша	13	86,67±8,78	2	13,33±8,78*	15	35,71±7,39
	2-га	9	75,00±12,50	3	25,00±12,50*	12	28,58±6,97
	3-тя	–	–	15	100±0	15	35,71±7,39
6 міс	1-ша	6	40,00±12,65	9	60,00±12,65 <sup>#</sup>	15	35,71±7,39
	2-га	–	–	12	} 100±0	12	28,58±6,97
	3-тя	–	–	15		15	35,71±7,39
12 міс	1-ша	–	–	15		} 100±0	15
	2-га	–	–	12	12		28,58±6,97
	3-тя	–	–	15	15		35,71±7,39
У цілому						42	100±0

(13,3 %) був слабкий нормальний розвиток (QD=87,5).

Серед дітей 2-ї групи відхилення показників нервово-психічного розвитку в момент народження відзначено у 9, до 3-місячного віку у них була затримка нервово-психічного розвитку (QD=75–91,6), що трактується, як межові випадки – у 9 дітей; слабкий нормальний розвиток виявлено у 2 дітей (16,6 %); середній нормальний – у однієї дитини (8,3 %). До 6 міс показники нервово-психічного розвитку поліпшилися у всіх дітей, QD склав 87,5–100, у 3 дітей відмічений слабкий нормальний розвиток (QD=87,5); у 9 – середній нормальний (QD=91,6–100). До першого року у всіх дітей цієї групи нервово-психічний розвиток відповідав показникам середнього нормального розвитку (QD=90–100).

У всіх дітей контрольної групи стан в момент народження розцінено як задовільний, показники нервово-психічного розвитку у перші роки життя відповідали нормі, коефіцієнт QD=90–110, що відповідало середньому нормальному розвитку.

Встановлено частий ранній перехід на змішане та штучне вигодування: серед дітей 1-ї групи – у 6 (40,0 %), 2-ї – у 3 (25,0 %), контрольної групи – у однієї дитини (6,6 %).

Аналіз захворювання дітей протягом першого року життя виявив, що неврологічні розлади, обумовлені перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС із закономірною зміною ведучих патологічних синдромів відмічалися у 11 дітей (73,3 %) 1-ї групи, у 6 (50,0 %) – 2-ї, у контрольній групі не відмічалися. Часті респіраторні захворювання (5–7 раз за рік) зареєстровані у 11 дітей (73,3 %) 1-ї групи, у 5 (41,6 %) – 2-ї та у

однієї дитини (6,6 %) контрольної групи. Дефіцитна анемія відмічалася у 8 дітей (53,3 %) 1-ї групи, у 5 (41,6 %) – 2-ї, 2 (13,3 %) – контрольної групи. Алергічний дерматит був у 4 дітей (26,6 %) 1-ї групи, у 2 (16,6 %) – 2-ї, в контрольній групі не відмічався. Пієлонефрит був у 2 дітей (13,3 %) 1-ї групи, у однієї дитини (8,3 %) 2-ї, в контрольній групі не відмічався. Запалення легень – у 2 дітей (13,3 %) 1-ї групи, у 2-ї та контрольній групах не відмічалось.

Отже, виявлено, що захворювання дітей першого року життя в 1-ї групі удвічі вище, ніж у 2-ї та у 3 рази вище, ніж у контрольній групі.

### Висновки

1. Особливостями фізичного розвитку дітей першого року життя, які народилися від батьків, які палять, є його дисгармонійність, при якій маса або периметр грудної клітки не відповідають росту.

2. Особливостями нервово-психічного розвитку дітей першого року життя, які народилися від батьків, які палять, за шкалою D. Wechsler з використанням коефіцієнта QD є відставання на 2–3 епікризових строки за такими показниками, як виникнення і формування слухових і зорових орієнтовних реакцій, позитивних емоцій, рухів кінцівок, зачаткових рухових навичок, підготовчих етапів активного мовлення й умінь під час годування.

3. Діти, які народилися від батьків, які палять, частіше хворіють на респіраторні захворювання, дефіцитну анемію, алергічний дерматит, пієлонефрит і запалення легень, ніж діти, батьки яких не палять.

### Література

1. Веропотвелян П.М., Веропотвелян М.П., Арсентьева С.В. и др. Медико-соціальні аспекти і стан здоров'я вагітних та новонароджених, які мешкають в умовах великого промислового міста. Педіатр., акуш. та гінекол. 2004; 1: 132–137.
2. Майданник В.Г., Дадакіна М.А. Фізичний та психічний розвиток дітей. К.: УДМУ, 1993: 55–67.
3. Цельковская Н.Ю. Социально-гигиенические факторы и здоровье детей. Гигиена и санитария 2001; 2: 58–60.
4. Біляев С.Г. Некоторые показатели репродуктивного здоровья под влиянием никотиновой интоксикации. Эксперим. і кліні. медицина 2007; 1: 146–148.
5. Біляев С.Г., Назаренко Л.Г., Коровай С.М. Соціальні аспекти материнського та батьківського тютюнопаління. Соц. медицина 2005; 4: 144–147.
6. Вартамян Ф.Е., Гэн Цин Жу, Рожецкая С.В. Курение и здоровье населения. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2002; 3: 32–34.
7. Vika S.L. Elevated risk of tobacco dependence among offspring of mothers who smoked during pregnancy. Am. J. Psychiatry 2003; 160, 2: 1978–84.
8. Гребняк Н.П. Факторы риска для здоровья детского населения. Донецк, 2003: 26–33.
9. Левишин В.Ф. Курение и табакизм: монография. М.: Анахарсис, 2005: 25–38.
10. Поліщук М., Солоненко І. Законодавче регулювання тютюнопаління в Україні: гармонізація вітчизняних та міжнародних правових засад. Під ред. М. Поліщук, І. Солоненко. К.: Дзвін, 2005: 45–51.

**АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗНЫХ ВАРИАНТОВ ТАБАКОКУРЕНИЯ РОДИТЕЛЕЙ ДО И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ****А.А. Хоценко, В.А. Феклин, С.Г. Беляев**

Изучены особенности физического и нервно-психического развития детей первого года жизни, родившихся в семьях, где родители курят. Установлено дисгармоничное физическое развитие обследуемых детей, когда масса тела или окружность грудной клетки не соответствовала росту. Задержка нервно-психического развития у детей характеризовалась отставанием на 2–3 эпикризных срока. Степень выраженности этих отклонений в развитии и продолжительность их сохранения различались в зависимости от того, курит один родитель или оба и от интенсивности табакокурения.

*Ключевые слова:* курящие родители, беременность, особенности развития детей.

**ANALYSIS OF HEALTH CONDITION OF THE FIRST YEAR CHILDREN DEPENDING ON DIFFERENT VARIANTS OF PARENTS SMOKING DURING PREGNANCY****A.A. Khotsenko, V.A. Feklin, S.G. Belyayev**

We have researched the peculiarities of the physical and neurologic and behavioral development of the first year children born from smoking parents. Disharmonious physical development of children born from smoking parents was observed – the value of the mass of the body or the chest circumference didn't correspond to the height. The neurologic and behavioral development delay for 2–3 epicrisis terms. The degree of intensity of deviations in development varied depending on whether one parent or both smoke and on the intensity of smoking in the family.

*Key words:* smoking parents, pregnancy, peculiarities of development children.

*Поступила 26.06.08*

# НЕВРОЛОГІЯ

## НЕЙРОКАРДИАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ І УРОВЕНЬ ТРОПОНИНА І У БОЛЬНИХ ОСТРИМ ІНСУЛЬТОМ

*О.Е. Дубенко, И.А. Ракова*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Изучался уровень тропонина I в острый период различных типов инсульта у 49 больных. Выявлена гипертропонинемия без признаков острого коронарного синдрома у 53,3 % больных ишемическим инсультом, 72,2 % больных геморрагическим инсультом и у 93,4 % больных субарахноидальным кровоизлиянием. Уровень тропонина I был более значительно повышен при субарахноидальном кровоизлиянии и связан с тяжестью состояния больных. Тяжесть инсульта коррелировала с повышением симпатической активации. Сделано предположение, что повреждение миокарда при остром инсульте носит нейрогенный характер.

**Ключевые слова:** острый инсульт, автономная кардиоваскулярная регуляция, гипертропонинемия, нейрогенное повреждение миокарда.

Частым и серьезным осложнением острого инсульта является кардиальная дисфункция [1–3]. В острой стадии инсульта нередко регистрируются нарушения деятельности сердца и изменения ЭКГ [4, 5]. Патфизиология их недостаточно известна. Неясно, являются ли они результатом изменения нейрогенных влияний на сердце или могут также сопровождаться некротическим повреждением миокарда и влиять на течение инсульта. Измерение сердечных тропонинов является высокочувствительным и высокоспецифичным маркером миокардиального повреждения у больных с острым коронарным синдромом, однако в недавнее время в ряде исследований показано, что гипертропонинемия может определяться и при других заболеваниях сердца (застойная сердечная недостаточность, интракоронарные вмешательства), а также при «внесердечных» заболеваниях (тромбоэмболия легочной артерии, хроническая почечная недостаточность), в том числе и при остром инсульте [6, 7]. Рядом исследований было выявлено повышение тропонина I и тропонина T при остром ишемическом инсульте, что ассоциировалось с ухудшением прогноза у этих больных [8, 9]. В исследовании [10] выявлено повышение тропонина I у больных с субарахноидальным кровоизлиянием, что коррелировало с ухудшением неврологического исхода. Однако прогностическое значение этого показателя при различных типах инсульта изучено недостаточно.

Целью данного исследования было изучение содержания тропонина I в динамике в острый период различных типов инсульта.

**Материал и методы.** Обследовано 49 больных с острым инсультом, которые поступили в отделение острой сосудистой патологии, из них 25 мужчин и 24 женщины. Средний возраст больных – (55,8±1,3) года. У 18 больных было первичное паренхиматозное кровоизлияние – геморрагический инсульт (ГИ) (медиальная гематома – у 8, латеральная – у 2, смешанная – у 8), у 15 – ишемический инсульт (ИИ): полушарный инфаркт – у 10, стволковой – у 5. Субарахноидальное кровоизлияние (САК) было у 16 больных (аневризматическая этиология установлена у 6). Характер и локализация инсульта у всех больных были подтверждены при магнитно-резонансной томографии.

Тяжесть состояния больных ИИ определялась по шкале NIHSS и составляла от 4 до 17 баллов, больных ГИ – по шкале комы Глазго – 4–15 баллов и шкале исходов Глазго [11], больных САК – по шкале Ханта и Гесса – 2–5 баллов. Всем больным проводилась 10-минутная запись ЭКГ с анализом вариабельности сердечного ритма (ВСР) с помощью компьютерного электрокардиографа «Cardiolab+» и спектральным анализом с помощью быстрого преобразования Фурье, который является методом количественной оценки различных нейрогенных автономных влияний на деятельность сердца. Определяли общую мощность спектра (ТР), мощность

спектра в области очень низких частот (VLF), мощность спектра в области низких (LF) и высоких частот (HF), которые отображают соответственно симпатическое и парасимпатическое влияние на сердце и отношение мощностей низко- и высокочастотной областей спектра (LF/HF) – показатель симпатопарасимпатического баланса. При оценке показателей ВСР использовали рекомендации Европейского общества кардиологии и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии [12, 13]. Уровень тропонина I в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Обследование проводили дважды в динамике на 1-е-3-и и 5-е-7-е сутки инсульта. Для исключения кардиогенных и метаболических влияний в исследование не включались больные с наличием в анамнезе заболеваний сердца (инфаркта миокарда, аритмий, пороков, застойной сердечной недостаточности), легких, почек, сахарного диабета, алкоголизма.

Полученные результаты обработали статистически, различия оценивали методом вариационного анализа ANOVA.

**Результаты и их обсуждение.** У большинства обследованных больных регистрировались изменения на ЭКГ, при этом их характер и динамика имели различия в зависимости от характера инсульта. У больных ГИ в 1-е-3-и сутки наиболее часто регистрировались удлинение интервала Q-T – у 6 (33,3 %), замедление A-V-проводимости – у 2 (11,1 %), тахикардия – у 3 (16,7 %), отрицательный зубец T – у 1 (5,6 %). У больных ИИ удлинение интервала Q-T – у 1 (6,7 %), замедление A-V-проводимости – у 1 (6,7 %), тахикардия – у 2 (13,3 %), отрицательный зубец T – у 6 (40,0 %). У больных САК в 1-е-3-и сутки чаще регистрировалась брадикардия – у 7 (43,8 %), тахикардия – у 2 (12,5 %), удлинение интервала Q-T – у 1 (6,3 %), отрицательный зубец T – у 4 (25,0 %). Наиболее частыми изменениями при всех типах инсульта были изменения сегмента S-T в виде депрессии (нарушения процессов реполяризации), которые при ГИ регистрировались у 8 (44,4 %), ИИ – у 2 (13,3 %), САК – у 5 (31,2 %) больных. При регистрации ЭКГ на 5-е-7-е сутки у больных с нефатальным ГИ и САК эти изменения в значительной степени регрессировали. У больных ИИ положительной динамики ЭКГ не наблюдалось, напротив, частота удлинения интервала Q-T возросла до 20,0 %.

Анализ ВСР показал, что при ГИ и САК наблюдалось относительное снижение представленности HF-компонента спектра, отражающего парасимпатическое влияние и изменение соотношения LF/HF до 2,8 и 3,1,

что могло свидетельствовать об усилении симпатических влияний. Для больных ИИ было больше характерно угнетение всех компонентов спектра, соотношение LF/HF составляло 1,8. Выявлены корреляционные зависимости между показателями ВСР и тяжестью инсульта. Так, в 1-е-3-и сутки при ИИ отмечалась достоверная зависимость между тяжестью состояния больных по шкале NIHSS и соотношением LF/HF  $r=0,43$  ( $p=0,003$ ), у больных САК – между показателем шкалы Ханта и Гесса и соотношением LF/HF  $r=0,42$  ( $p=0,04$ ). У больных ГИ наблюдалась отрицательная зависимость между показателем шкалы исходов Глазго и TP  $r=-0,52$  ( $p=0,003$ ), LF  $r=-0,50$  ( $p=0,004$ ), HF  $r=-0,46$  ( $p=0,009$ ) и VLF  $r=-0,39$  ( $p=0,03$ ).

Содержание тропонина I в плазме крови выше контрольных значений (0–0,3 нг/мл) определялось у 15 больных САК (93,4 %), у 13 (72,2 %) больных ГИ и у 8 (53,3 %) больных ИИ. При этом уровень содержания тропонина I был статистически значимо выше у больных САК [(1,57±0,27) нг/мл] и ГИ [(1,29±0,36) нг/мл] в сравнении с больными ИИ [(0,51±0,07) нг/мл] при первом исследовании ( $p<0,05$ ). Летальный исход наблюдался у одного больного с ИИ, 5 больных с ГИ и 5 больных САК. При ИИ у большинства больных (у 13) уровень тропонина I отмечался в пределах 0,2–0,7 нг/мл. Повышение более 1,0 нг/мл наблюдалось только у двух больных тяжелым инсультом (10 баллов и более по шкале NIHSS). Один из них умер, и, как показало повторное исследование, перед смертью тропонин I у него повысился до 2,0 нг/мл. У больных с ГИ отмечалась взаимосвязь между тяжестью состояния больных по шкале комы Глазго и уровнем тропонина I, который возрастал в зависимости от количества баллов (рис.1).

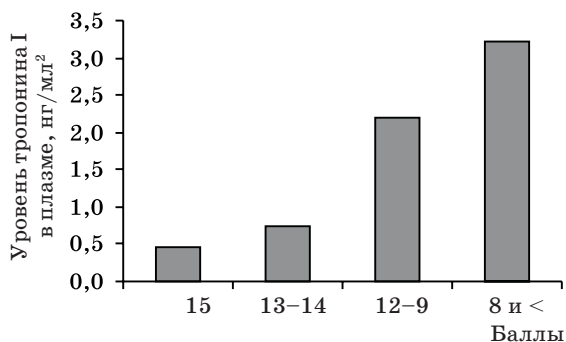


Рис. 1. Содержание тропонина I в плазме крови у больных геморрагическим инсультом (ГИ) в зависимости от тяжести по шкале комы Глазго

Наблюдалась статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость между уровнем тропонина I и тяже-

стью состояния больных по шкале комы Глазго  $r=-0,69$  ( $p<0,05$ ).

У больных САК также наблюдалась отчетливая тенденция к нарастанию уровня тропонина I в зависимости от увеличения тяжести состояния больных по шкале Ханта и Гесса. У всех больных с тяжестью состояния 8 баллов и меньше по шкале комы Глазго и 5 баллов по шкале Ханта и Гесса, что соответствовало коматозному состоянию и сопровождалось плохим прогнозом и летальным исходом, регистрировались наиболее высокие значения тропонина I, которые колебались от 1,6 до 3,5 нг/мл (рис. 2).

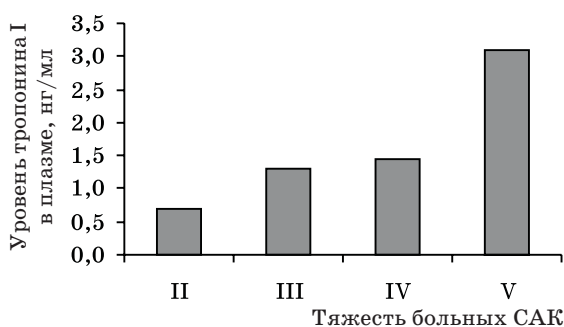


Рис. 2. Содержание тропонина I в плазме крови у больных субарахноидальным кровоизлиянием (САК) в зависимости от тяжести по шкале Ханта и Гесса (I–V)

У больных САК статистически значимая корреляционная зависимость наблюдалась между уровнем тропонина I и соотношением LF/HF  $r=0,74$  ( $p<0,05$ ).

У всех умерших уровень тропонина I в плазме крови превышал 2,0 нг/мл. При повторном исследовании у больных с нефатальным САК и ГИ отмечалось некоторое статистически незначимое снижение тропонина I:  $(1,02\pm 0,11)$  и  $(0,98\pm 0,17)$  нг/мл. У больных ИИ на 5-е–7-е сутки наблюдалось статистически незначимое увеличение его концентрации – до  $(0,86\pm 0,15)$  нг/мл. Подъем уровня тропонина I в плазме крови сопровождался изменениями ЭКГ в виде удлинения интервала Q-T, депрессией сегмента S-T, отрицательным зубцом T. Ни у кого из обследованных больных при клиническом, электрокардиографическом или патолого-анатомическом исследовании инфаркт миокарда не был диагностирован. Таким образом, появ-

ление гипертропонинемии при тяжелом инсульте, возможно, связано с возникновением микроочагов некроза, вызванных массивным выбросом катехоламинов и приводящих к ишемическому поражению сердца. Возможны также другие механизмы повреждения миокарда, реализуемые через цитокин-опосредованный воспалительный процесс. Возрастание симпатической активации и гипертропонинемии в зависимости от тяжести состояния больных может свидетельствовать о нейрогенном повреждении миокарда.

#### Выводы

1. У больных острым инсультом изменения ЭКГ выявляются преимущественно в виде депрессии сегмента S-T, инверсии зубца T, в удлинении интервала Q-T, при этом положительная динамика более выражена при благоприятном течении геморрагического инсульта и субарахноидального кровоизлияния, при ишемическом инсульте изменения носят более стойкий характер.

2. В острый период инсульта наблюдается повреждение автономной кардиоваскулярной регуляции, которое характеризуется усилением симпатических влияний, особенно значительное при геморрагическом инсульте и субарахноидальном кровоизлиянии. Тяжесть состояния больных коррелирует с повышением симпатической активации и может свидетельствовать о нейрогенных механизмах повреждения миокарда.

3. В острый период инсульта наблюдается умеренное, но статистически значимое повышение маркера некроза миокарда кардиального тропонина I.

4. Субарахноидальное кровоизлияние ассоциируется с более тяжелыми повреждениями миокарда в сравнении с другими видами инсульта. Возможным механизмом этих изменений является усиление симпатической активации вследствие нейрогенных влияний, сопровождающееся коронарным вазоспазмом. Повреждение автономной кардиоваскулярной регуляции в острый период инсульта может сопровождаться повышением в крови специфических маркеров некроза миокарда, что позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском нейрогенных кардиальных поражений.

#### Литература

1. Зозуля І.С., Боброва В.І. Ускладнення, які виникають при мозковому інсульті і впливають на його перебіг та вихід. Укр. вісник психоневрол. 2007; 15, 1 (50), додаток: 55–56.
2. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Трунова Е.С. Подходы к прогнозированию кардиальных осложнений в постинсультном периоде. Матер. Першого Нац. конгресу «Інсульт та судинно-мозкові захворювання». К., 2006: 70–71.
3. Baptista M.V., Van Melle G., Bogouslavsky J. Prediction of in-hospital mortality after first-ever stroke: the Lausanne Stroke Registry. J. Neurol. Sci. 1999; 166: 107–114.

4. *Brainin M., Tatschl C., Stollberger C. et al.* Opercular involvement prolong Q-T interval on ECG: systematic study of ECG changes seen on an acute stroke unit. Abstracts of 5th World Stroke Congress. 23–26 June. Vancouver, Canada, 2004: 91–92.

5. *Raicevic R., Tavcicoski D., Perisik O., Jekic D.* The cardiac complication in patients with stroke. Abstracts of 5th World Stroke Congress. 23–26 June. Vancouver, Canada, 2004: 163–164.

6. *Сапрыгин Д.Б.* Кардиоспецифические тропонины: Значение в диагностике, стратификации риска и прогноза острого коронарного синдрома. *Международ. журн. интервенционной кардиоангиологии* 2004; 4: 39–44.

7. *Higgins P.* Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia. *Clin. Invest.* 2003; 26, 3: 133–146.

8. *Barber M., Morton J.J., Macfarlane P.W. et al.* Elevated Troponin level are associated with sympathoadrenal activation in acute ischemic stroke. *Cerebrovascular diseases* 2006; 23. Suppl. 4: 260–266.

9. *Fure B., Bruun Wyller T., Thommessen B.* Electrocardiographic and troponin changes in acute ischemic stroke. *J. Intern. Med.* 2006; 259. Suppl. 6: 592–597.

10. *Ramappa P., Marsh J., Carhuapoma J.R. et al.* Cardiac troponin I and myocardial injury as predictor of prognosis in aneurismal subarachnoid haemorrhage. Abstracts of 5th World Stroke Congress. 23–26 June. Vancouver, Canada, 2004: 239.

11. *Белова А.Н.* Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М., 2004. 432 с.

12. *Баевский Р.М., Иванов Г.Г.* Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможность клинического применения. М.: Медицина, 2000. 295 с.

13. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Europ. Heart J.* 1996; 17: 354–381.

#### НЕЙРОКАРДІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА РІВЕНЬ ТРОПОНІНУ І У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНСУЛЬТ

*О.Є. Дубенко, І.О. Ракова*

Вивчали рівень тропоніну І в гострий період різних типів інсульту у 49 хворих. Виявлено гіпертропоніемію без ознак гострого коронарного синдрому у 53,3 % хворих на ішемічний інсульт, 72,2 % хворих на геморагічний інсульт і у 93,4 % хворих на субарахноїдальний крововилив. Рівень тропоніну І був найбільш значно підвищений при субарахноїдальному крововиливі та пов'язаний з важкістю стану хворих. Тяжкість інсульту корелювала з підвищенням симпатичної активації. Зроблено припущення, що пошкодження міокарда при гострому інсульті має нейрогенний характер.

**Ключові слова:** *гострий інсульт, автономна кардіоваскулярна регуляція, гіпертропоніемія, нейрогенне пошкодження міокарда.*

#### NEUROCARDIAL DISFUNCTION AND THE LEVEL OF TROPONIN I IN PATIENTS WITH THE ACUTE STROKE

*О.Е. Dubenko, I.A. Rakova*

The study of the level troponin I in the acute period of different types stroke are inspected 49 patients. It is revealed gipertroponinemiya without the signs of sharp coronary syndrome in 53.3 % of patients with ischemic stroke, 72.2 % of patients with hemorrhagic stroke and in 93.4 % of patients with subarachnoid hemorrhage. The level of troponin I was more considerably increased during the subarachnoid hemorrhage and connected with the gravity of the state of patients. Gravity of stroke correlated with an increase in the sympathetic activation. The results make it possible to assume the neurogenic nature of the damage of myocardium with the acute stroke.

**Key words:** *acute stroke, autonomous cardiovascular regulation, gipertroponinemiya, the neurogenic damage of myocardium.*

*Поступила 06.08.08*

## НОРМАЛЬНА ФІЗІОЛОГІЯ

ОСОБЕННОСТИ ВОСПРИЯТИЯ ВНУТРЕННЕГО ВРЕМЕНИ  
У ЛИЦ С РАЗНЫМ ТИПОМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ*В.Г. Самохвалов, О.Д. Булынина**Харьковский национальный медицинский университет*

Установлены закономерности корреляции между типом функциональной асимметрии и восприятием внутреннего времени. Лица молодого возраста с левосторонним типом функциональной асимметрии имеют более продолжительную индивидуальную минуту и проявляют большую физическую выносливость, чем лица с правосторонним типом. Скорость течения внутреннего времени достоверно коррелирует с эффективностью адаптационных реакций, качественными и количественными показателями физической работоспособности.

**Ключевые слова:** функциональная асимметрия, продолжительность индивидуальной минуты, адаптация к физическим нагрузкам.

Давно уже установлено, что скорость внутренних процессов организма в течение жизни не остается постоянной, она меняется. Вместе с ней меняется и восприятие внешней динамики. Известно, что время – это не самостоятельное «нечто», которое течет, а всего лишь интегральная динамическая характеристика окружающего мира, которая «создается» превеликим количеством различных и разнодинамичных процессов в системах [1]. Понятие времени в известной степени абстрактно.

Восприятие времени в последние годы привлекает пристальное внимание исследователей [2–5]. Это обусловлено тем, что человек воспринимает время, не имея специального анализатора для этого. Время воспринимается через движения, течение физиологических процессов. Кроме того, оно может оцениваться человеком с помощью специального прибора – часов. Для восприятия времени необходима согласованная деятельность ряда анализаторов как некой единой системы – единого целого. Причем это единство достигается по мере роста и развития организма. Соответственно восприятие времени меняется с возрастом [6–8].

Согласно литературным данным, изменения восприятия времени могут возникать не только при разных формах патологии [3, 9–11], но и у здоровых людей при стрессе [12]. Следует отметить, что индивидуальный отсчет времени связан с ритмической функцией внутренних органов [13, 14].

Установлена тесная взаимосвязь между длительностью «индивидуальной минуты»

и организацией циркадианных биологических ритмов [15, 16]. Длительность «индивидуальной» минуты определяется согласно психофизиологической методике, которая отражает совокупность биологических ритмов, организацию биологического времени [17]. Воспроизведение заданных временных отрезков может зависеть от особенностей межполушарной асимметрии [18]. Тест «индивидуальной минуты» оказывается неким универсальным показателем оптимума или неблагополучия. Именно поэтому его рассматривают с позиций адаптации и дезадаптации в самых различных ситуациях [19].

Многие исследователи проявляют значительный интерес к изучению данной проблемы, однако их данные носят противоречивый и фрагментарный характер. Опираясь на эти данные, невозможно оценить тип и степень асимметрии, ее влияние на продолжительность индивидуальной минуты. В связи с этим, на наш взгляд, необходимо было провести дополнительные исследования, цель которых – выявить возможную зависимость между типом и выраженностью функциональной асимметрии и особенностями внутреннего времени, которые определяют адекватность и эффективность адаптационных реакций.

**Материал и методы.** Обследован 101 студент Харьковского национального медицинского университета II курса лечебного и стоматологического факультетов. Контрольную группу составили студенты с правосторонним типом функциональной асимметрии (ПТФА) – 62 чел., опытные группы – с левосторонним типом функциональной асиммет-

рии (ЛТФА) – 23 чел. и со смешанным типом (СТФА) – 16 чел. Разделение на группы проводилось на основе наибольшего количества набранных процентов при ответах на 10 вопросов. Отметка в каждой колонке (3 колонки: «всегда правой», «какой-либо», «всегда левой») оценивалась как 10 %.

Для оценки восприятия времени определяли продолжительность индивидуальной минуты, которую потом сравнивали с минутой физического времени [9]. Результат оценивали по продолжительности реального времени, в течение которого испытуемый вел счет. Для оценки физической работоспособности использовали продолжительность велоэргометрического теста при заданной нагрузке (для мужчин 400 Вт, для женщин 200 Вт) при постоянной скорости вращения педалей  $0,96 \text{ с}^{-1}$ .

**Результаты и их обсуждение.** Анализ полученных результатов свидетельствует о наличии зависимости между особенностями функциональной асимметрии и исследуемыми показателями (таблица).

*Продолжительность индивидуальной минуты (ПИМ) у студентов с разным проявлением функциональной асимметрии в разных состояниях*

Группа	ПИМ, с		
	исходное состояние	сразу после физической нагрузки	через 2 мин отдыха после физической нагрузки
ПТФА	50,1	49,7	54,1
ЛТФА	47,2	49,3	54,2
СТФА	52,7	45,5	51,4

Установлено, что в состоянии покоя наиболее точно оценивают продолжительность индивидуальной минуты студенты с СТФА, хуже всего – студенты с ЛТФА.

Сразу после физической нагрузки продолжительность индивидуальной минуты понижается у студентов с ПТФА и СТФА, а у студентов с ЛТФА, наоборот, повышается. Через 2 мин у лиц с ЛТФА продолжительность индивидуальной минуты повышается на 15 % по сравнению с исходными данными, у студентов с ПТФА увеличивается на 10 %, а у студентов с СТФА уменьшается на 2,5 %. В группе сравнения продолжительность индивидуальной минуты сразу после физической нагрузки уменьшается, а через 2 мин отдыха возвращается к исходному показателю и даже превышает его.

Анализ результатов велоэргометрического теста свидетельствует о том, что наивыс-

шую физическую выносливость имеют студенты с ЛТФА (длительность теста – 178,8 с в среднем (отличие +22,1 %), далее идут студенты с ПТФА (139,3 с), за ними студенты с СТФА (131,3 с, отличие -5,7 %), что на 30 % хуже, чем у студентов с ЛТФА.

При ранжировании студентов по степени асимметрии внутри групп по продолжительности индивидуальной минуты в состоянии покоя было выявлено, что наиболее выраженную степень асимметрии имеют студенты с СТФА – 54, далее идут студенты с ПТФА – 51, за ними – студенты с ЛТФА – 47,9. Что касается средневыраженной степени асимметрии, то наибольшая она у студентов с СТФА и составляет 56,6, наименьшая – у студентов с ПТФА – 43. Слабовыраженная степень асимметрии присуща только студентам с СТФА – 41,3.

Сразу после физической нагрузки ситуация в корне меняется: наибольшие показатели сильновыраженной степени асимметрии – у студентов с ЛТФА – 53, далее идут студенты с ПТФА – 49,3, за ними – студенты с СТФА – 47. Средневыраженная степень асимметрии наиболее выражена у студентов с ПТФА – 52,3, наименьшая – у студентов с ЛТФА – 41,3. Слабовыраженная степень асимметрии также присуща только студентам с СТФА – 51,3.

Через 2 мин ситуация остается такой же: сильновыраженная степень асимметрии – у студентов с ЛТФА – 55,6, далее идут студенты с ПТФА – 55, за ними – студенты с СТФА – 54. Средневыраженная степень асимметрии присуща студентам с ПТФА – 55,4, а наименьшая – с СТФА – 49,7. Слабовыраженная степень асимметрии продолжает оставаться у студентов с СТФА – 59,7.

Таким образом, в состоянии покоя наиболее сильно- и средневыраженную степень асимметрии по продолжительности индивидуальной минуты имеют студенты с СТФА, а после физической нагрузки и через 2 мин после нее лидирующее место занимают студенты с ЛТФА, у которых основные процессы в ЦНС более уравновешенные, а работоспособность и выносливость выше.

Оценка особенностей восприятия внутреннего времени у лиц с разным типом и степенью выраженности функциональной асимметрии может использоваться в качестве информативного показателя адаптационных возможностей организма, как диагностический показатель при ряде заболеваний, в том числе при болезнях ЦНС, при массовых обследованиях детского и взрослого населения. Результаты исследования расширяют представление об индивидуальных особенностях восприятия времени у лиц с разным

типом и степенью выраженности функциональной асимметрии и помогут в разработке методических рекомендаций по проведению

индивидуальной профилактики дезадаптационных нарушений соответственно особенностям функциональной асимметрии.

### Литература

1. Клименко В.М., Цикунов С.Г. Нейробиологические основы адаптивного поведения. Институт эксперим. медицины на рубеже тысячелетия. Достижения в области биологии и медицины. СПб.: Наука, 2000: 38–66.
2. Пригожин И., Стингерс И. Порядок из хаоса. М.: Эдиториал УРСС, 2001: 75.
3. Зими́на С.В. Статистический анализ индивидуального восприятия времени человеком в норме и патологии. Итоговая научн. конф. по радиофизике. Н. Новгород, 1996: 29.
4. Добровольская Н.В. Роль правого и левого полушарий в восприятии глубины пространства. Физиология человека 1996; 22, 6: 131–133.
5. Давиденко Н.В. Проблема пространства и времени в философии и психологии. Актуальные проблемы психологического знания: Сб. научн. трудов. М.: МГОУ, 2007; 4: 67–75.
6. Чичиленко М.В., Барбаиш Н.А. Влияние среды на личностные особенности, здоровье и эмоциональные стрессы у лиц юношеского возраста. Физиология человека 2001; 27, 4: 138–140.
7. Бертран Рассел. О восприятии времени. Журнал «Логос» 2004; 5: 29–44.
8. Лэмберг Л. Ритмы тела: Здоровье человека и его биологические часы. Пер. с англ. М.: ВЕРЕ АСТ, 1998. 414 с.
9. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. М.: Медицина, 1994. 231 с.
10. Симуткин Г.Г., Головин О.Д. Модель организации переживания и восприятия времени при аффективных расстройствах. Соц. и клин. психиатр. 2003; 13 (1): 27–34.
11. Айрапетов Р.Г., Зими́на С.В. Сравнительный анализ восприятия времени при аффективных состояниях пограничного и психопатологического уровней: Тр. 5-й научн. конф. по радиофизике. Н. Новгород, 7 мая 2001 года. Н. Новгород, 2001: 187–188.
12. Верко Н.П., Євстаф'єва О.В., Лавренчук В.А. та ін. Роль функціональної асиметрії між півкулями головного мозку у забезпеченні процесів адаптації організму до стресових впливів. Фізіол. журн. 2005; 51, 4: 51–54.
13. Данилова Н.Н., Астафьев С.В. Изменение variability сердечного ритма при информационной нагрузке. Журн. высш. нерв. деятельности 1999; 49, 1: 28.
14. Вороненко И.Н. Особенности воспроизведения временных отрезков и интервалов у студентов с различным типом вегетативной регуляции и уровнем тревожности: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Кемерово, 2005. 16 с.
15. Красоткина И.Н. Биоритмы и здоровье. М.: Искатель, 2002. 222 с.
16. Уэст П. По волнам биоритмов: линии жизни. Пер. с англ. М.: Крон-Пресс, 2000. 112 с.
17. Івасенко А.В., Муртазаєва В.І., Бугаєва О.В. Залежність деяких психофізіологічних показників, що відображають адаптаційні можливості організму, від тонусу вищої нервової системи і загального стану організму. Фізіол. журн. 2006; 52, 2: 34.
18. Прохорова А.М. Роль функциональной асимметрии мозга и силы нервных процессов в формировании адаптивных реакций у студентов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2005. 24 с.
19. Самохвалов В.Г. Внутреннее время человека как показатель его адаптационных возможностей. Матер. V Міжнар. наук.-практ. конф. «Валеологія: сучасний стан, напрямки та перспективи розвитку». Харків, 2005; 2: 122–131.

### ОСОБЛИВОСТІ СПРИЙНЯТТЯ ВНУТРІШНЬОГО ЧАСУ В ОСІБ З РІЗНИМ ТИПОМ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АСИМЕТРІЇ

**В.Г. Самохвалов, О.Д. Булинїна**

Встановлені закономірності кореляції між типом функціональної асиметрії і сприйняттям внутрішнього часу. Особи молодого віку з лівостороннім типом функціональної асиметрії мають більш тривалу індивідуальну хвилину, виявляють велику фізичну витривалість. Швидкість плинину внутрішнього часу вірогідно корелює з ефективністю адаптаційних реакцій, якісними і кількісними показниками фізичної працездатності.

**Ключові слова:** функціональна асиметрія, тривалість індивідуальної хвилини, адаптація до фізичних навантажень.

### FEATURES OF PERCEPTION OF INTERNAL TIME AT PERSONS WITH THE DIFFERENT TYPE OF FUNCTIONAL ASYMMETRY

**V.G. Samohvalov, O.D. Bulynina**

Conformities to the law of correlation are established between the type of functional asymmetry and exactness of perception of internal time. The persons of young age with the expressed signs of functional asymmetry have more long duration of individual minute, show large physical endurance. It is established that speed of flow of internal time for certain correlates with efficiency of adaptations reactions, quality and quantitative indexes of physical capacity for work.

**Key words:** functional asymmetry, duration of individual minute, adaptation to the physical loadings.

Поступила 10.06.08

## НЕЙРОХІРУРГІЯ

### ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У ДЕТЕЙ

**В.И. Сипитый, В.Н. Сенчук, Ю.А. Бабалян, В.М. Матвийчук,  
О.А. Рычков, Ю.Г. Кушнир, А.В. Бабалян**

*Харьковский национальный медицинский университет*

Выполнен анализ результатов хирургического лечения 54 детей с тяжелой черепно-мозговой травмой с оценкой по унифицированной шкале исходов Глазго. Сделан вывод, что своевременное проведение нейродиагностики и адекватное хирургическое лечение в ургентном порядке тяжелой черепно-мозговой травмы у детей позволяет улучшить течение и исход травматической болезни головного мозга.

**Ключевые слова:** *тяжелая черепно-мозговая травма, компрессия головного мозга, хирургическое лечение.*

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из актуальных проблем детского травматизма, имеющей большое социальное и медицинское значение в силу своей распространенности и тяжести последствий [1–3]. В структуре всех травм у детей ЧМТ занимает, по данным разных авторов, 40–50 % и является ведущей причиной смертности детей старше одного года [4–7]. При этом у 90 % детей, перенесших ЧМТ, в отдаленном периоде проявляются вегетативные расстройства, задержка психического и физического развития, ведущие в последующем к социальной дезадаптации [8, 9]. Все это требует дальнейшего изучения особенностей лечения тяжелой ЧМТ у детей [10].

Целью данной работы был анализ и обобщение опыта лечения детей с тяжелой ЧМТ.

**Материал и методы.** Под наблюдением в нейрохирургическом отделении ХОКБ, являющейся клинической базой кафедры нейрохирургии Харьковского национального медицинского университета, в 2004–2008 гг. находилось после хирургического лечения 54 ребенка с тяжелой ЧМТ (оценка по шкале комы Глазго менее 8 баллов при поступлении в стационар – кома I–III).

Данные о распределении детей по возрасту и полу представлены в табл. 1.

По механизму выделяли следующие травмы: транспортную – 36 (66,7 %), уличную (криминальную) – 11 (20,4 %), бытовую – 7 (12,9 %) наблюдений.

Всем больным одновременно с проведением коррекции дыхательных и гемодинамических нарушений детским врачом-реаниматологом выполнялась в экстренном порядке

нейровизуализация (краниография, компьютерная томография, чрезрентгеновая нейросонография (новорожденным и детям грудного возраста)). Пациенты консультированы хирургом и травматологом при поступлении в стационар.

*Таблица 1. Распределение пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой по возрасту и полу*

Возраст, лет	Мальчики		Девочки	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Новорожденные	–	–	–	–
До 1	1	1,8	–	–
1–3	2	3,6	1	1,8
3–7	10	18,5	3	5,4
7–14	19	35,8	7	12,9
14–18	8	14,8	3	5,4

По риску инфицирования внутримозгового пространства ЧМТ разделили на три вида:

- открытая проникающая – 8 (14,8 %) случаев: в 5 (9,2 %) – с тяжелой фронтальной травмой и переломом передней черепной ямки, при поступлении отмечалось носовое кровотечение с явлениями назальной ликворреи; в 3 (5,4 %) – перелом средней черепной ямки с разрывом барабанной перепонки, подтвержденным при отоскопии, истечением спинномозговой жидкости из наружного слухового прохода и заушным подкожным кровоизлиянием;

- открытая непроникающая – 34 (62,9 %) случая с ранами покровных тканей головы глубже апоневроза;

- закрытая – 12 (22,2 %) случаев.

При краниографии в 25 (46,3 %) случаях выявлены линейные переломы свода черепа, в 8 (14,8 %) – основания черепа; вдавленные переломы черепа диагностированы у 7 (12,9 %) пациентов, из них 3 (5,4 %) – импрессионные (сохранена связь сломанных отломков с неповрежденным костным остовом), 4 (7,5 %) – депрессионные (нет связи сломанных отломков с неповрежденным костным остовом).

В зависимости от характера компримирующего внутричерепного фактора выделяли: оболочечные гематомы – 38 (70,3 %), из них эпидуральные – 21 (38,9 %), субдуральные – 17 (31,4 %); очаги ушиба-размозжения лобной и височной долей – 11 (20,4 %); сочетание очаговых повреждений (базальные ушибы лобных и височных долей) и диффузного аксонального повреждения головного мозга (повреждение по типу ускорения-за-

ние отделы веночного шва с двух сторон. Очаги ушиба-размозжения удалялись в пределах зоны деструкции с использованием микрохирургической техники.

Всем больным проводилась интенсивная терапия в послеоперационном периоде с поддержанием  $\text{SaO}_2$  не менее 93 % (контроль пальцевым пульсоксиметром), артериального давления на уровне не ниже 70 мм рт. ст. + (2 × возраст в годах), коррекцией гипертермии на уровне не выше 38,5 °С.

Ближайшие результаты оценивали по данным клинично-инструментального обследования при выписке пациента из стационара (2–4 недели). Отдаленные результаты являлись отражением специального изучения катамнеза на глубину до 3 мес (в дальнейшем дети переходили под наблюдение к детскому невропатологу по месту жительства). Результаты лечения оценивали по унифицированной шкале исходов Глазго (табл. 2).

Таблица 2. Оценка результатов лечения пациентов по шкале исходов Глазго в различные сроки (n=54)

Распределение пациентов по качеству жизни в ближайшем и отдаленном периодах (n=32)	При выписке (через 2–4 недели после травмы)		Через 3 мес после травмы	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Смерть – 1	1	1,8	1	1,8
Вегетативный статус – 2	4	7,5	4	7,5
Глубокая инвалидизация – 3	28	51,8	5	9,2
Умеренная инвалидизация – 4	11	20,4	29	53,7
Хорошее восстановление – 5	10	18,5	16	27,8

медления с первичным нарушением стволовых функций и посттравматической комой) – 5 (9,2 %) наблюдений.

**Результаты и их обсуждение.** Всем больным в ургентном порядке выполнено хирургическое лечение с устранением компрессии головного мозга. При наличии закрытых вдавленных переломов без признаков инфицирования травматического операционного поля в 3 (5,4 %) случаях выполнена репозиция костных отломков, в остальных 4 (7,5 %) случаях – их резекционное удаление. Через минимальный трепанационный доступ, выполненный корончатой фрезой диам. 25 мм, выполнено малоинвазивное удаление оболочечных гематом у 33 (61,1 %) детей, полушарный характер кровоизлияния с грубым дислокационным синдромом обусловил в 5 (9,2 %) случаях выполнение широкой костно-пластической трепанации черепа. В одном (1,8 %) наблюдении у ребенка грудного возраста острые двухсторонние субдуральные гематомы были эвакуированы пункцией субдурального пространства через верх-

Доминирующим синдромом у больных с умеренной инвалидизацией при контрольном осмотре через 3 мес был астенический синдром с явлениями судорожной готовности по данным электроэнцефалографии.

**Выводы**

Своевременное и адекватное специализированное лечение тяжелой черепно-мозговой травмы у детей в условиях нейрохирургического отделения с проведением нейродиагностики и хирургического лечения в ургентном порядке позволяет улучшить течение и исход травматической болезни головного мозга.

Уточнение показаний к хирургическому лечению очаговых поражений головного мозга и совершенствование нейрореанимационных подходов к детям с тяжелой черепно-мозговой травмой требует разработки методик и проведения мониторинга внутричерепного давления, что позволит улучшить качество интенсивной терапии и аргументирует своевременность проведения оперативных вмешательств.

**Литература**

1. *Исаков Ю.В.* Острые травматические внутримозговые гематомы. М.: Медицина, 1977. 264 с.
2. *Педаченко Е.Г., Федирко В.О.* Дифференцированное лечение при очаговых травматических внутримозговых повреждениях. К.: ООО «Задруга», 1997. 147 с.
3. *Levin H.S., Aldrich E.F., Sydjari C. et al.* Severe head injury in children: Experience of the traumatic coma data bank. *Neurosurgery* 1992; 31: 435–444.
4. *Бродский Ю.С., Вербова Л.Н.* Субдуральные гематомы у детей грудного возраста. К.: Здоров'я, 1990. 144 с.
5. *Ромоданов А.П., Педаченко Г.А.* Возрастной аспект черепно-мозговой травмы. *Вестн. АМН СССР* 1984; 12: 3–6
6. *Hennes H., Lee M., Smith D. et al.* Clinical predictors of severe head trauma in children. *Am. J. Dis. Child* 1988; 142: 1045–47.
7. *Raimondi A.J.* Head injury in the infant and toddler. Coma scoring and outcome scale. *Child's Brain* 1984; 11: 12–35.
8. *Hahn Y.S., McLone D.G.* Risk factors in the outcome of children with minor head injury. *Pediatr Neurosurg.* 1993; 19: 135–142.
9. *Teasdale G.M., Murray G., Anderson E.* Risks of acute traumatic intracranial complications in hematoma in children and adults: implications for head injuries. *Br. Med. J.* 1990; 300: 363–367.
10. *Мидленко А.И., Биктимиров Т.З., Иова А.С. и др.* Новые технологии в совершенствовании нейрохирургической помощи детям с черепно-мозговой травмой: Матер. Всерос. совещания главных врачей республ., краев., обл. детск. больниц «Управление качеством медицинской помощи в многопрофильном детском стационаре», 26–28 мая 2004 г., г. Ульяновск. Ульяновск, 2004: 122–123.
11. *Dietrich A.M., Bowman M.J., Ginn-Pease M.E. et al.* Pediatric head injuries: can clinical factors reliably predict an abnormality on computed tomography? *Ann. Emerg. Med.* 1993; 22: 1535–40.

**ЛІКУВАННЯ ВАЖКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ У ДІТЕЙ**

**В.І. Сіпій, В.М. Сенчук, Ю.О. Бабалян, В.М. Матвійчук, О.О. Ричков, Ю.Г. Кушнір, О.В. Бабалян**

Виконано аналіз результатів хірургічного лікування 54 дітей з важкою черепно-мозковою травмою з оцінкою по уніфікованій шкалі виходів Глазго. Зроблено висновок, що своєчасне проведення нейродіагностики в умовах нейрохірургічного відділення та хірургічне лікування в ургентному порядку важкої черепно-мозкової травми у дітей дозволяє поліпшити перебіг і кінець травматичної хвороби головного мозку.

**Ключові слова:** важка черепно-мозкова травма, компресія головного мозку, хірургічне лікування.

**TREATMENT OF PEDIATRIC SEVERE HEAD INJURY**

**V.I. Sipity, V.N. Senchuk, Yu.A. Babalyan, V.M. Matvijchuk, O.A. Richkov, Yu.G. Kushnir, A.V. Babalyan**

It was made the analysis of surgical treatment of 54 children with severe head injury with unified Glasgow outcome scale. In time and adequate specialized treatment of pediatric severe head injury in neurosurgical department, with urgent neurodiagnostic and surgical treatment, allows to improve outcome.

**Key words:** severe head injury, brain compression, surgery.

Поступила 03.09.08

## ОНКОЛОГІЯ

СУЧАСНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ  
І ПЕРЕДРАКУ ЕНДОМЕТРІЯ

О.О. Єгоров

*Харківський національний медичний університет  
Дорожня клінічна лікарня станції Харків*

На підставі власного досвіду і літературних даних визначені терміни діагностичного вишкрібання при гіперпластичних процесах і передраку ендометрія. Зроблено висновок, що гормонотерапія і електродеструкція є клінічно ефективними методами лікування гіперпластичних процесів ендометрія. Для призначення адекватного лікування велике значення мають вчасно виконане діагностичне вишкрібання порожнини матки, наявність у лікаря чіткої уяви про структурні зміни слизової оболонки тіла матки.

**Ключові слова:** *гіперпластичні процеси, передрак ендометрія, діагностичне вишкрібання, гормонотерапія, електродеструкція.*

Гіперпластичні процеси і передрак ендометрія – розповсюджена гінекологічна патологія, частота якої суттєво збільшується в період вікових гормональних перебудов у перименопаузі [1–3]. Серед причин тимчасової непрацездатності гінекологічних хворих патологічні проліферативні стани ендометрія посідають третє місце після запальних і пухлинних захворювань [4, 5], тому їх лікування та профілактику слід розглядати не лише як медичну, а й як соціальну проблему [6, 7].

Оптимальне лікування хворих повинно передбачати як комплекс впливів на ендометрій, так і заходи, спрямовані на усунення ановуляції, а також на нормалізацію маси тіла і порушених метаболічних показників.

Етапи лікування пацієнток з гіперплазією ендометрія:

I – видалення зміненого ендометрія з наступним морфологічним дослідженням і визначенням подальшої тактики в залежності від виду патології ендометрія;

II – гормональна терапія, спрямована на супресію ендометрія;

III – оптимізація гормонального статусу з метою попередження розвитку гіперестрогенемії;

IV – диспансерне спостереження протягом п'яти років після ефективної гормональної терапії та 6 місяців після оперативного лікування (УЗД органів малого таза два рази на рік, наказ МОЗ від 28.12.02 № 503).

При виборі системи лікувальних заходів на кожному з етапів лікування необхідно

враховувати вікову характеристику стану репродуктивної системи, особливості преморбідного фону і клінічного перебігу захворювання, наявність поєднаної патології матки, а також механізми лікувального ефекту кожного з використаних засобів і методів впливу. Терапія в різні вікові періоди складається із зупинки кровотечі і профілактики рецидиву гіперпластичного процесу.

Метод зупинки кровотечі в ювенільному віці визначається загальним станом хворої, величиною крововтрати й анемізацією. При задовільному стані найчастіше застосовується гормональний гемостаз: естроген-гестагенні препарати: нон-овлон (0,05 мг етинілестрадіолу; 1,0 мг норетистерону ацетату), ригевідон (0,03 мг етинілестрадіолу; 0,15 мг левоноргестрелу) у гемостатичному режимі (у 1-й день 3–5 таблеток з наступним поступовим зниженням дози до 1 таблетки на день із загальною тривалістю прийому протягом 21 дня).

Ефективний гемостаз також досягається призначенням гестагенних препаратів. З цієї метою найбільш часто застосовується примолют-нор, який містить норетистерону ацетат, що викликає перехід слизової оболонки матки з фази проліферації, пов'язаної з дією естрогенів, у секреторну фазу. Цю властивість використовують для лікування пубертатних маткових кровотеч, пов'язаних з порушенням центральних регуляторних механізмів, а також недостатністю жовтого тіла. Примолют-нор призначається на фоні кровотечі по 5 мг 2 рази

на день з 5-го по 26-й день передбачуваного менструального циклу (усього 21 день) або ж з 19-го дня по 5 мг 2 рази на день (7 днів).

З метою профілактики рецидивів при наявності вираженої естрогенної насиченості в результаті персистенції фолікула, наявної гіперплазії ендометрія, а також після проведеного за життєвими показниками лікувально-діагностичного вишкрібання показано лікування гестагенами. Примолют-нор призначається по 5 мг на добу з 19-го по 26-й день циклу протягом трьох місяців.

При надходженні до стаціонара у тяжкому стані і з рясною кровотечею, постгеморагічною анемією (вміст гемоглобіну менш 70 г/мл і падіння гематокриту до 20 %), зниженням артеріального тиску і тахікардією варто зробити вишкрібання слизової оболонки матки з гістоскопічним контролем і попередньою профілактикою розриву незайманої пліви.

При наявності атипової гіперплазії ендометрія в ювенільному віці призначають:

- 12,5%-вий розчин 17-оксипрогестерону капронату 500 мг внутрішньом'язово 2 рази на тиждень протягом 6 місяців;
- депостат (гестонорону капронат) 200–400 мг внутрішньом'язово 1 раз на тиждень протягом 6 місяців;
- депо-провера (медроксипрогестерону ацетат) 200–400 мг внутрішньом'язово 1 раз на тиждень протягом 6 місяців.

Ехографія – через 3, 6, 12 місяців, біопсія та гістологічне дослідження ендометрія – через 3 місяці. Роздільне діагностичне вишкрібання порожнини матки – через 6 місяців. Диспансерне спостереження – не менш ніж рік після стійкої нормалізації менструального циклу.

Оскільки в пубертатному періоді ановуляція обумовлена незрілістю гіпоталамічних структур, широке застосування в клінічній практиці знайшли ендоназальний електрофорез з вітаміном В<sub>1</sub>, голкорексотерапія, електро- і лазеропунктура, що поліпшують роботу підкіркових структур і підтримують функцію жовтого тіла.

Профілактика гіперпластичних процесів ендометрія і маткових кровотеч у ювенільному віці повинна передбачати також повноцінне харчування, нормалізацію режиму праці і відпочинку, рухливі ігри, прогулянки на свіжому повітрі, що в комплексі з медикаментозним лікуванням і фізіотерапевтичними процедурами сприяє становленню нормальної циклічної активності усіх відділів репродуктивної системи, попереджає виникнення ендокринної безплідності і невиношування вагітності.

В репродуктивному віці і клімактеричному періоді у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія лікування починають

з роздільного діагностичного вишкрібання слизової оболонки матки під контролем гістоскопії. Подальше лікування залежить від результатів патоморфологічного дослідження, супутньої гінекологічної і соматичної патології і має на меті попередження рецидиву захворювання, збереження ритмічної менструальноподібної реакції (до 50 років) або стійкого припинення менструацій.

У зв'язку з відомою залежністю порушень фізіологічної трансформації ендометрія від стану нейрогуморальної регуляції функції яєчників найбільш часто в лікуванні гіперпластичних процесів ендометрія використовують гормональні препарати. Основою гормональної терапії є як місцевий вплив на ендометрій, спрямований на стримування проліферації клітин слизової оболонки матки, так і центральний, спрямований на інгібування секреції гонадотропінів, що приводить до гальмування стероїдогенезу в яєчниках. Гормонотерапія повинна бути диференційованою в залежності від типу гіперплазії, віку пацієнтки, характеру менструального циклу, репродуктивної функції, супутніх соматичних захворювань. Найбільш важливими при виборі терапії є тип гіперплазії і вік пацієнтки.

Гормонотерапія проводиться в репродуктивному періоді, а в пері- і постменопаузі – лише при неатипових формах гіперплазії ендометрія. Тривалість гормональної терапії – 6 місяців, з повторним гістологічним дослідженням через 3 та 6 місяців. Застосування гормонотерапії з метою лікування гіперплазії ендометрія в репродуктивному віці передбачає усунення ановуляції і досягнення циклічної секреторної трансформації ендометрія.

Дуфастон (дідрогестерон) призначають лише при неатиповій гіперплазії ендометрія в репродуктивному віці з 5-го по 25-й день менструального циклу в дозі 20–30 мг на добу.

При простій та комплексній неатиповій гіперплазії ендометрія в репродуктивному віці призначаються:

- примолют-нор (норетистерону ацетат) по 5–10 мг з 16-го по 25-й день циклу протягом 6 місяців;
- провера (медроксипрогестерону ацетат) по 10 мг з 16-го по 25-й день циклу протягом 6 місяців;
- 12,5%-вий розчин 17-оксипрогестерону капронату (17 $\alpha$ -оксипрогестерону капронат) по 250 мг внутрішньом'язово на 14-й і 21-й дні циклу протягом 6 місяців;
- депо-провера (медроксипрогестерону ацетат) по 200 мг внутрішньом'язово на 14-й і 21-й дні циклу протягом 6 місяців;
- депостат (гестонорону капронат) по 200 мг внутрішньом'язово на 14-й і 21-й дні циклу протягом 6 місяців.

Агоністи гонадотропін релізінг гормонів у жінок з гіперплазією ендометрія в репродуктивному віці призначають при наявності неатипової комплексної гіперплазії ендометрія, рецидивуючого перебігу простої і комплексної неатипової гіперплазії ендометрія після монотерапії гестагенами, гіперплазії ендометрія у сполученні із лейоміомою матки або аденоміозом, простої і комплексної атипової гіперплазії ендометрія в репродуктивному віці:

- гозерелін 3,6 мг підшкірно 1 раз у 28 днів;
- бусерелін 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз у 28 днів;
- бусерелін спрей назальний 900 мг на добу щоденно.

Застосування агоністів гонадотропін релізінг гормонів у поєднанні із гестагенами доцільно протягом 3 місяців, а у разі необхідності, за умови відсутності атрофії ендометрія при контрольному гістологічному дослідженні ендометрія після трьох місяців терапії, – до 6 місяців. У разі підтвердженої атрофії ендометрія через 3 місяці у подальшому призначається монотерапія гестагенами ще протягом 3 місяців.

Рецидив гіперпластичного процесу свідчить, швидше за все, про недостатню терапію або про гормонально активні структури в яєчниках, що вимагає уточнення їх стану шляхом ендоскопічної біопсії або резекції. Відсутність морфологічних змін у яєчниках дозволяє продовжити гормональну терапію більш високими дозами препаратів.

Агоністи гонадотропін релізінг гормонів у цих випадках використовуються з метою підвищення ефективності консервативної терапії та профілактики метаболічних і психопатологічних порушень у результаті тривалого застосування високих доз пролонгованих гестагенів.

Гормональне лікування атипової гіперплазії ендометрія спрямоване на попередження прогресії в інвазивний рак, підвищення структурної і функціональної диференціації клітин, секреторну трансформацію і десквамацію функціонального шару ендометрія. При лікуванні відзначається зниження проліферативної активності епітелію залоз, зменшення мітозів, особливо патологічних. Підвищення диференціації атипового ендометрія супроводжується збільшенням розміру залоз, появою внутрішньоклітинної секреції, яка сполучається із секрецією в просвіт залоз, децидуальноподібною реакцією стромы. В міру збільшення введеної дози ці зміни зазнають регрес аж до вираженої атрофії ендометрія.

В репродуктивному віці при наявності атипової гіперплазії ендометрія призначають:

- 12,5% -вий розчин 17-оксипрогестерону капролату 500 мг внутрішньом'язово 2 рази на тиждень протягом 6 місяців;
- депостат (гестонорону капролат) 200–400 мг внутрішньом'язово 1 раз на тиждень протягом 6 місяців;
- депо-провера 200–400 мг внутрішньом'язово 1 раз на тиждень протягом 6 місяців.

Ехографія – через 3, 6, 12 місяців, біопсія та гістологічне дослідження ендометрія – через 3 місяці. Роздільне діагностичне вишкрібання порожнини матки – через 6 місяців.

Використання внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом «Мірена» відкриває нові можливості для профілактики рецидивів гіперпластичних процесів у ендометрії. «Мірена» – внутрішньоматковий пристрій Т-подібної форми, стрижень якого є резервуаром, який містить 52 мг левоноргестрелу, що виділяється в порожнину матки зі швидкістю 20 мкг протягом 24 годин на протязі 5 років, а після 5 років – 14 мкг за 24 години. Використання внутрішньоматкової системи «Мірена» як засобу профілактики рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія обумовлено механізмом дії левоноргестрелу, який стримує проліферацію клітин ендометрія. Через кілька тижнів після введення «Мірени» у порожнину матки залози ендометрія атрофуються, строма набрякає, слизова оболонка стоншується й епітелій стає неактивним. Морфологічні зміни ендометрія формуються до третього циклу після введення і залишаються постійними протягом періоду застосування. Як результат супресії слизової оболонки, викликаной локальною дією гестагену, ендометрій стає резистентним до дії естрогенів за допомогою естрогенових рецепторів. Регресія ендометрія відбувається не тільки в місцях зіткнення зі спіраллю в поверхневих шарах, але й захоплює тотально всю товщу слизової оболонки матки.

З метою відновлення у репродуктивному віці двохфазного менструального циклу за умови необхідності збереження репродуктивної функції використовують монофазні естроген-гестагенні препарати з гестагеном, що має виражений антипроліферативний вплив на ендометрій: ригевідон (0,03 мг етинілестрадіолу; 0,15 мг левоноргестрелу), марвілон (0,03 мг етинілестрадіолу; 0,15 мг дезогестрелу).

З метою формування овуляторного менструального циклу надалі показано застосування стимуляторів овуляції (кломіфен від 50 до 150 мг на день з 5-го по 9-й день циклу протягом 3–6 місяців), при гіперпролактинемії призначають парлодел по 2,5–7,5 мг на добу у безперервному режимі. В окремих

випадках хворі одержують препарати гонадотропінів (метродин, пергонал, профазі) під контролем тестів функціональної діагностики (базальна температура, цервікальне число), ехографії і рівня естрадіолу в крові.

Хірургічна стимуляція овуляції застосовується у хворих зі склерокістозними (полікістозними) яєчниками і полягає в лапароскопічній клиноподібній резекції або каутеризації яєчників.

У хворих з гіперпластичними процесами ендометрія з клінічними проявами (менометрорагія) і без них у постменопаузальному періоді після виконаного роздільного діагностичного вишкрібання слизової оболонки матки з гістроскопічним контролем лікування спрямоване на досягнення стійкої амнореї й атрофії ендометрія.

При простій і комплексній неатиповій гіперплазії ендометрія в клімактеричному періоді призначаються:

- примолут-нор (норетистерону ацетат) по 10 мг з 5-го по 25-й день циклу протягом 6 місяців;

- перевіра (медроксипрогестерону ацетат) по 10 мг з 5-го по 25-й день циклу протягом 6 місяців;

- 12,5% -вий розчин 17-оксипрогестерону капронату (17 $\alpha$ -оксипрогестерону капронат) по 250 мг внутрішньом'язово 2 рази на тиждень протягом 6 місяців;

- депо-перевіра (медроксипрогестерону ацетат) по 200 мг внутрішньом'язово 1 раз на тиждень протягом 6 місяців;

- депостат (гестонорону капронат) по 200 мг внутрішньом'язово 1 раз на тиждень протягом 6 місяців.

При простій і комплексній неатиповій гіперплазії ендометрія в клімактеричному періоді призначають агоністи гонадотропін релізинг гормонів:

- бусерелін по 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз у 28 днів;

- гозерелін по 3,6 мг підшкірно 1 раз у 28 днів.

При наявності простої атипової гіперплазії ендометрія в клімактеричному періоді призначаються:

- 12,5% -вий розчин 17-оксипрогестерону капронату 500 мг внутрішньом'язово 3 рази на тиждень протягом 6 місяців;

- депостат (гестонорону капронат) 200–400 мг внутрішньом'язово 2 рази на тиждень протягом 6 місяців;

- депо-перевіра (медроксипрогестерону ацетат) 400 мг внутрішньом'язово 2 рази на тиждень протягом 6 місяців.

Ехографія – через 3, 6, 12 місяців, роздільне діагностичне вишкрібання порожнини матки – через 3 та 6 місяців.

Паралельно з гормонотерапією за клінічними показаннями проводиться корекція обмінно-ендокринних порушень, нормалізація стану центральної і вегетативної нервових систем, корекція імунного статусу.

1. Загальнозміцнювальні заходи – нормалізація режиму сну, праці і відпочинку, раціональне харчування, усунення негативних емоцій і нервово-психічного стресу.

2. Лікування анемії з урахуванням ступеня тяжкості (препарати заліза, препарати крові).

3. Гемостатичні засоби: 5% -ва епсилон-амінокапронова кислота по 100 мл внутрішньовенно або по 2–3 г 3 рази на день у порошках, 1% -вий розчин вікасолу по 3 мл внутрішньом'язово.

4. Вітамінотерапія:

- вітамін С по 500 мг на добу з 1-го по 25-й день менструального циклу;

- вітамін Е по 200 мг на добу з 14-го по 25-й день менструального циклу;

- вітамін А по 150000–200000 МО на добу з 5-го по 25-й день менструального циклу;

- фолієва кислота по 0,001 г 3 рази на добу;

- вітамін В<sub>1</sub> по 1,0 внутрішньом'язово;

- вітамін В<sub>2</sub> по 1,0 внутрішньом'язово;

- вітамін В<sub>3</sub> по 1,0 внутрішньом'язово.

Полівітамінні і мінеральні препарати, що містять залізо і цинк, з урахуванням того факту, що основні ендометріальні регулятори менструацій (матричні металопротеїнази) є цинкзалежними.

5. Препарати, які стабілізують функцію ЦНС:

- магне-В<sub>6</sub> по 1–2 таблетці 3 рази на добу;

- адаптол по 1 таблетці 3 рази на добу;

- ново-пасит по 1 таблетці 2–3 рази на добу;

- гідазепам по 1 таблетці 3 рази на добу.

6. Венотоніки з метою поліпшення мікроциркуляції:

- ескузан по 1 таблетці 3 рази на добу;

- гінкор форт по 1 капсулі 2–4 рази на добу.

7. Препарати, які сприяють корекції обмінно-ендокринних порушень (тиреоїдні гормони, адипозин, місклерон, метіонін, ліне-тол, холіну хлорид).

8. Адаптогени та імунокоректори:

- ербісол по 1 ампулі внутрішньом'язово протягом 10 днів;

- поліоксидоній ГА-40.

За умови неефективності консервативної терапії гіперплазії ендометрія показано хірургічне лікування. У разі неатипових форм гіперплазії ендометрія, особливо у жінок репродуктивного віку, доцільно використання гістроскопічної резекції або абляції ендометрія, а при атипових – перевага віддається гістеректомії. Однак у репродуктивному та у будь-якому віці за умови наявності сома-

тичної патології можливе застосування абляції ендометрія і при атипичних формах.

З впровадженням у гінекологічну практику гістероскопії вперше стало можливим руйнувати за допомогою електричного струму високої частоти слизову оболонку тіла матки як «тканину-мішень», надзвичайно чутливу до дії естрогенів і яка є джерелом патологічної проліферації. Ця операція одержала назву абляції ендометрія. Абляцію ендометрія проводять в умовах постійно-проточної рідинної гістероскопії із застосуванням тільки середовищ-діелектриків.

Відомі наступні електрохірургічні техніки деструкції слизової оболонки матки: резекція, коагуляція і вапоризація. Для коагуляції і вапоризації використовують роликові електроди у формі кулі, бочонка або оливи. Резекцію тканин виконують електродом-петлею з кутом нахилу 90 і 45°.

Ендоскопічну операцію необхідно починаєти з обробки внутрішньої поверхні матки з ділянки устя маткових труб. Для цього резектоскоп приводять в активний стан, висунувши електрод до упору. Потім підводять електрод до устя маткової труби і плавно знижують внутрішньоматковий тиск, домагаючись у такий спосіб зіткнення тканини ендометрія по всій площі поверхні кулі, і тільки після цього включають джерело електроенергії за допомогою ножної педалі. Поява характерного жовто-коричневого кольору свідчить про деструкцію ендометрія. Педаль відпускають, і струм високочастотної енергії припиняється. Аналогічно обробляється інший трубний кут. Наступним етапом абляції ендометрія є коагуляція дна матки, яка здійснюється шляхом одномоментних зіткнень активного електрода з ендометрієм уздовж лінії, що з'єднує уста маткових труб. Після цього переходять до послідовної деструкції стінок матки (передньої, задньої і бічних) шляхом прокачування електрода по внутрішній їх поверхні. Рухи електрода при підключеному джерелі струму здійснюють тільки в напрямку «до себе» з метою виключення можливості перфорації стінки матки. При обробці передньої стінки матки знижують внутрішньопорожнинний тиск шляхом зменшення потоку рідини, що сприяє більш щільному контакту обробної поверхні з електродом. Ділянку внутрішнього зіву залишають інтактною, щоб уникнути стенозу цервікального каналу і можливого розвитку в наступному гематометри.

Електровапоризацію – випарювання тканини під дією високочастотних немодульованих коливань – здійснюють монополярним електродом потужністю 240–300 Вт. За допомогою «вапоротроду» здійснюють більш глибоке занурення в тканину і при від-

повідній потужності більш глибоку деструкцію ендометрія. Вапоризація ендометрія ефективна при деструкції «непідготованого» ендометрія, при гіперплазії базального шару, а також при сполученні онкологічних і гіперпластичних процесів ендометрія з аденоміозом, коли в патологічний процес залучені нижчерозташовані шари стінки матки.

Ехографічний контроль здійснюють регулярно 1 раз на місяць протягом трьох місяців, потім 1 раз у 3 місяці; надалі, при відсутності даних про рецидив захворювання, – 1 раз у півроку протягом двох років. При підвищенні за даними УЗД М-ехо понад 3–4 мм через 4–6 місяців після операції (коли повинно відбутися відторгнення коагуляційного струпа) виконують аспіраційну біопсію ендометрія. Після закінчення 6 місяців від моменту проведення абляції ендометрія з метою визначення стану внутрішньої поверхні порожнини матки усім пацієнткам виконують контрольну гістероскопію з прицільною біопсією ендометрія. Патоморфологічний висновок, який свідчить про збережену проліферацію ендометрія, тобто відсутність ефекту від проведеного гістерорезектоскопічного лікування, є підставою для здійснення повторної абляції.

Основними перевагами гістероскопічної абляції ендометрія є висока ефективність, гарна переносність, значно менша кількість ускладнень у порівнянні з гістеректомією, мінімальна травматичність, швидке відновлення працездатності, більш висока економічність (завдяки значному зниженню кількості післяопераційних ліжкоднів) і зменшення тривалості операції (час проведення абляції – 20–40 хв).

Показання до оперативного лікування в об'ємі гістеректомії хворих із гіперпластичними процесами ендометрія:

проста атипова та комплексна неатипова гіперплазія ендометрія за умови неефективності терапії через 6 місяців в репродуктивному періоді;

комплексна атипова гіперплазія ендометрія за умови відсутності ефекту від консервативної терапії через 3 місяці у репродуктивному віці;

комплексна атипова гіперплазія ендометрія при встановленні дігнозу в клімактеричному періоді;

проста атипова та комплексна неатипова гіперплазія ендометрія за умови відсутності ефекту від консервативної терапії через 3 місяці в клімактеричному періоді.

У хворих із зазначеною патологією ендометрія, яким хірургічне лікування протипоказано у зв'язку з супутньою патологією, можливе застосування внутрішньопорожнинного опромінення.

Перелічені показання до хірургічного лікування необхідно розширити у разі наявного ризику можливої малігнізації індивідуально у кожної конкретної пацієнтки з урахуванням факторів ризику розвитку раку тіла матки.

Своєчасна діагностика гіперпластичних процесів ендометрія, виявлення можливих

етиологічних і патогенетичних закономірностей, послідовне й адекватне комплексне лікування, диспансерне спостереження за хворими сприяють нормалізації менструальної і дітородної функції, запобіганню рецидивів захворювання, попередженню розвитку раку ендометрія, підвищенню працездатності пацієнток.

### Література

1. *Ашрафян Л.А., Новикова Е.Г.* Гинекологические аспекты в тенденциях заболеваемости и смертности от рака органов репродуктивной системы. Журн. акуш. и женск. болезней 2001; XLX, 1: 27–33.
2. *Вихляева Е.М., Адамян Л.В., Уварова Е.В.* Альтернативное решение вопроса о ведении больных с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия. Акуш. и гинекол. 1990; 8: 45–48.
3. *Уварова Е.В.* Клинико-патологическое обоснование врачебной тактики при сочетанных доброкачественных гиперпластических процессах матки у больных репродуктивного возраста. Акуш. и гинекол. 1989; 7: 19–24.
4. *Бохман Я.В., Бонтэ Я., Вишневский А.С.* Гормонотерапия рака эндометрия. СПб.: Гиппократ, 1992. 163 с.
5. *Серова О.Ф.* Дифференцированная гормональная терапия недостаточности лютеиновой фазы с учетом морфофункционального состояния эндометрия. Рос. вестн. акушера-гинеколога 2003; 4: 67–70.
6. *Ермакова Н.А.* Количественная оценка уровня эстрогенного фона у больных раком эндометрия как показателя чувствительности опухоли к гормонотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. 31 с.
7. *Козаченко В.П.* Гормоны в онкологии. Практич. гинекология 1999; 1, 3: 8–11.

### СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ПРЕДРАКА ЭНДОМЕТРИЯ А.А. Егоров

На основании собственного опыта и литературных данных определены сроки диагностического выскабливания при гиперпластических процессах и предраке эндометрия. Сделан вывод о том, что гормонотерапия и электродеструкция эндометрия являются клинически эффективными методами лечения гиперпластических процессов эндометрия. Для назначения адекватного лечения большое значение имеют своевременно произведенное диагностическое выскабливание полости матки, наличие у врача четкого представления о структурных изменениях слизистой оболочки тела матки.

**Ключевые слова:** гиперпластические процессы, предрак эндометрия, диагностическое выскабливание, гормонотерапия, электродеструкция эндометрия.

### MODERN METHODS TO THE TREATMENT OF ENDOMETRY HYPERPLASTIC PROCESSES AND BORDERLINE CANCER

А.А. Egorov

Time of diagnostic curettage in hyperplastic processes and borderline cancer based on the own experience and analysis of published data of literature has been determined. The conclusion is that hormone therapy and electrical endometrial destruction are the clinically effective methods of treatment of endometrium hyperplastic processes and borderline cancer. Administration of adequate treatment requires the timely carrying out of diagnostic curettage of uterus cavity and presence of clear doctor's idea of structural changes in mucosa of corpus uteri.

**Key words:** endometrium hyperplastic processes, borderline cancer, diagnostic curettage, hormone therapy, electrical endometrial destruction.

Поступила 27.12.07

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЯХ ОПУХОЛИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ III–IV СТАДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА ПРОВЕДЕННЫХ КУРСОВ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

*А.В. Прокопюк*

*Институт медицинской радиологии им. Григорьева АМН Украины, г. Харьков  
Общественная организация «Новое мышление в медицине», г. Харьков*

Послеоперационное изучение опухолей 82 больных раком яичников III–IV стадий после проведения неoadъювантной полихимиотерапии показало, что у не операбельных на первом этапе комбинированного лечения больных проведение 3–4 и 5–6 курсов неoadъювантной полихимиотерапии в большинстве случаев дает больший терапевтический эффект, чем проведение 1–2 курсов.

**Ключевые слова:** морфологические изменения, местно-распространенный рак яичников, неoadъювантная полихимиотерапия, терапевтический эффект.

Во многих странах мира злокачественные опухоли яичников в структуре заболеваемости раком женских гениталий стабильно занимают третье место после рака тела и шейки матки и первое место по показателям смертности [1–3].

Рак яичников – одно из самых сложных и прогностически неблагоприятных новообразований, с многостадийным канцерогенезом и недостаточно изученной этиологией, а также разнообразной морфологией, что, безусловно, осложняет своевременную диагностику и затрудняет проведение лечебных и оперативных мероприятий, направленных на выздоровление и социальную адаптацию больных [1]. Среди существующих методов лечения распространенных форм рака яичников (III–IV стадий) наиболее широко применяемыми, эффективными и адекватными методами являются операция и полихимиотерапия с использованием (в первой линии) препаратов платины. То, что 70–80 % больных раком яичников поступают для первичного лечения в III–IV стадии заболевания, с местно-распространенным процессом, значительно затрудняет возможность проведения циторедуктивной операции. Следует использовать неoadъювантную полихимиотерапию (НПХТ), оптимальное количество курсов которой не определено. В доступной научной литературе нами не обнаружено описания морфологических изменений в тканях опухолей больных раком яичников III–IV стадий с увеличением количества курсов НПХТ от 1–2 до 3–4 и 5–6. В то же время одно и то же количество курсов НПХТ (1–2), по данным [1, 2], у разных представителей одной и той же клинической группы –

больных раком яичников III–IV стадий – приводит к различию в возможностях оперативного вмешательства: у единичных больных удается сделать операцию в объеме надвлагалищной ампутации матки с придатками и резекции сальника, у некоторых – в минимальном объеме (аднексэктомия и биопсия из сальника), а в ряде случаев приходится ограничиваться пробной лапаротомией, что требует отдельного объяснения. В связи со сказанным целью настоящего исследования было установлено особенности морфологических характеристик в тканях опухолей больных раком яичников III–IV стадий различных гистотипов и их изменения с увеличением количества курсов НПХТ от 1–2 до 3–4 и 5–6 для решения вопроса об оптимальном их количестве.

**Материал и методы.** Проведены изучение, оценка и сравнительный анализ морфологических изменений 126 больных с распространенными формами рака яичников III–IV стадий, из них 82 больных в процессе применения НПХТ. Кроме того, в рамках этой группы были сформированы три подгруппы, в которых больные были распределены по количеству курсов НПХТ: 34 пациентки получали 1–2 курса; 28 – 3–4 курса и 20 – 5–6 курсов. Контрольную группу составили 44 пациентки с аналогичным диагнозом, которым до операции химиотерапия не проводилась.

Верификацию злокачественных опухолей яичника осуществляли с использованием гистологической классификации опухолей Международного справочного центра (1973) и МКБ X пересмотра (1995), которые согласуются с Международной классификацией ВОЗ. В данном исследовании эпители-

альные злокачественные опухоли представлены следующими формами: среди серозных наиболее часто встречалась аденокарцинома (серозная карцинома), папиллярная аденокарцинома и папиллярная цистаденокарцинома. Муцинозные злокачественные новообразования представлены муцинозной адено- и цистаденокарциномой. Среди эндометриоидных злокачественных опухолей выделены аденокарцинома и низкодифференцированная аденокарцинома. Другие эпителиальные опухоли немногочисленны, это светлоклеточная аденокарцинома и гранулезоклеточная аденокарцинома. Препараты для морфологического исследования были выполнены с использованием окрашивания гематоксилином и эозином. Фотографии в электронном микроскопе выполнены при увеличении в 100–400 раз.

**Результаты и их обсуждение.** Исследования показали, что изученные злокачественные эпителиальные опухоли имеют общую гистогенетическую принадлежность и обладают многообразным метапластическим потенциалом. Эпителий имеет цитоморфологические признаки эпителия трубного, эндометриального, цервикального и шеечного типов с выраженными проявлениями анаплазии и катаплазии. При этом закономерно прослеживается зависимость степени катаплазии опухоли от ее агрессивности в организме больной. Чем выше степень катаплазии, тем проще строение опухоли, и она становится мономорфной. Преимущественная двусторонняя локализация опухолей, выраженная степень генерализации процесса дают основание говорить о неблагоприятном исходе опухолевого процесса и поиске новых оптимальных методов лечения. Кроме того, обращает на себя внимание в одних случаях преобладание паренхимы над стромой, в других – над паренхимой стромы, что согласуется с данными [4–7].

Во всех изученных нами случаях отмечена выраженность микроскопических признаков злокачественности. Обнаружены многослойность эпителия, покрывающего (3–5 слоев) сосочковые разрастания в папиллярной цистаденокарциноме с признаками выраженного атипизма клеток в виде появления эксцентрично расположенных гиперхромных ядер, наличие полиплоидии, появление множества митозов. Наряду с этим встречаются воспалительные инфильтраты в яичнике вблизи опухоли. В клетках сосочковых структур высокодифференцированных аденокарцином обнаруживаются признаки апоптоза с маргинальной концентрацией ядерного материала и появлением просветленных центров.

Отмечено усиление степени анаплазии и катаплазии опухолей. Кроме того, обнаружены морфологические различия между высоко- и низкодифференцированными опухолями: если в высокодифференцированных аденокарциномах обнаруживается четкая структура сосочков, иногда с довольно выраженной фиброзной стромой, то в низко- и недифференцированных цистаденокарциномах последняя отсутствует. В умеренно-дифференцированных карциномах отмечается увеличение количества папиллярных структур с уменьшением доли стромальных элементов, а в низкодифференцированных опухолях появляются обширные поля и тяжи атипичных эпителиальных клеток с крайней степенью анаплазии, а также сливающиеся сосочки без стромы.

Во всех случаях были выражены очаги некроза в сочетании с участками инвазивного роста.

Что касается муцинозных опухолей, то они имеют разнообразное строение с преобладанием высокодифференцированных железистых или железисто-папиллярных структур с конвергенцией признаков муцинозного и цилиоэпителиального раков, а изучение эндометриоидного рака показало высокую, умеренную и низкую степень дифференцировки их с соответствующей степенью анаплазии и катаплазии. Опухоль в основном имела трабекулярную структуру.

В ткани светлоклеточной аденокарциномы преобладали тубулярно-железистые структуры, нередко с сосочковыми и кистозными образованиями. Эпителий железистых крипт по форме напоминал гвозди обойщика и был представлен выскальзывающими клетками с апикально расположенным ядром и скудной цитоплазмой. Обнаруживались также кубические и призматические клетки с оптически пустой цитоплазмой и немного темных клеток с зернистой цитоплазмой, что может быть показателем агрессивности опухолевого роста, так как отражает усиление катаплазии опухоли.

При проведении различного количества курсов НПХТ среди серозных опухолей (более 60 % исследованных нами опухолей) лечебный эффект был наиболее выражен у таких, как папиллярная и низкодифференцированная аденокарцинома, то есть с низкой и частично умеренной дифференцировкой. После проведения 1–2 курсов НПХТ в опухоли появились значительные очаги некроза с наличием в них клеточного детрита в виде осколков ядер (рис. 1). В прилежащих участках ложа опухоли были отмечены клеточные инфильтраты, содержащие лимфоциты, единичные фиброциты и одиночные лейкоциты.

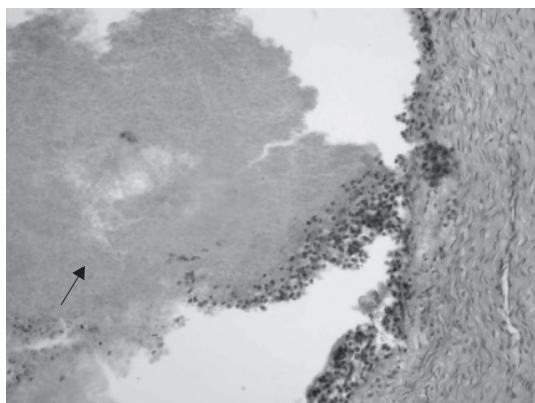


Рис. 1. Очаги некроза в опухоли после лечения 1–2 курсами НПХТ. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

Отмечались случаи, когда клетки опухоли как бы отграничивались от основной массы клеточными инфильтратами (рис. 2).

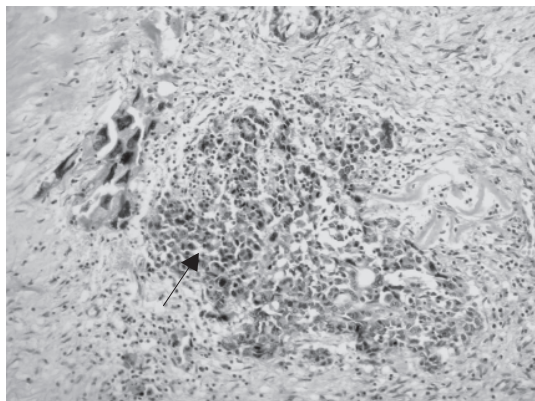


Рис. 2. Разобщение группы клеток опухоли от основного опухолевого узла клеточной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

В клетках опухоли были выявлены ранние признаки апоптоза в виде маргинации хроматина ядер, который конденсировался под кариолеммой в виде полусфер и глыбок. В отдельных исследованиях ядро становится как бы изрезанным, нередко фрагментированным. Иногда встречались гипохромные бледные ядра (рис. 3).

По мере увеличения количества курсов НПХТ в опухоли появлялись типичные апоптотические структуры в виде «тутовой ягоды» с пустыми ядрами, имеющими только кариолемму (рис. 4).

Между погибающими опухолевыми клетками появлялась круглоклеточная инфильтрация, в основном из мелких клеток, вокруг ложа опухоли расширялась зона клеточной инфильтрации. Таким образом, исследование наиболее распространенного серозного рака яичников показало, что степень выраженности терапевтического эффекта возрастает с увеличением количества курсов НПХТ от 1–

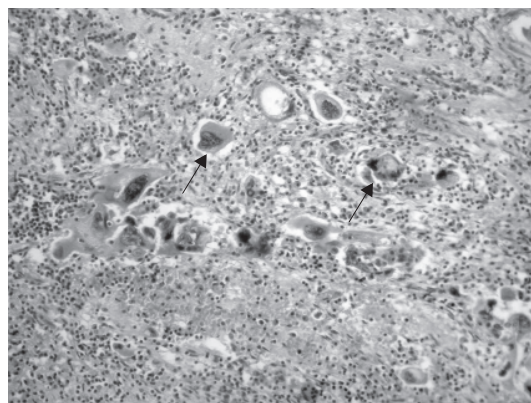


Рис. 3. Появление в клетках опухоли многочисленных клеток с явлениями апоптоза, а также в виде сморщивания ядер, наличия гипохромных ядер (потеря хроматина). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

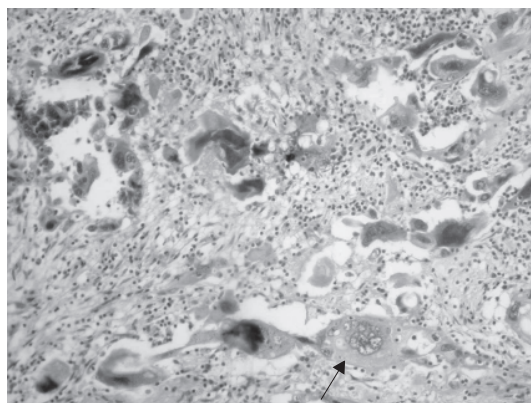


Рис. 4. Наличие в опухоли структур типа «тутовой ягоды». Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

2 до 3–4 и 5–6. Соответственно после проведения 3–4 и 5–6 курсов НПХТ уменьшалось количество больных с метастазами в сальник. Метастазы в сальник также имели тенденцию к значительному уменьшению и отграничению. В отдельных случаях вокруг них имелась нежная волокнистая ткань (рис. 5).

Светлоклеточный рак оказался высокочувствительным к НПХТ, степень терапевтического эффекта в этом случае возрастала с увеличением количества курсов НПХТ, а не дозы химиопрепаратов. После проведения 3–4 курсов нередко отмечалась выраженная регрессия.

При лечении муцинозных опухолей яичника четкой зависимости терапевтического эффекта от количества курсов НПХТ не замечено. Кроме того, 1–2 курса оказали большее повреждающее действие на опухоль, чем 3–4 курса.

Гранулезоклеточная опухоль и высокодифференцированные и частично умереннодифференцированные эндометриоидные карциномы оказались практически не чувстви-

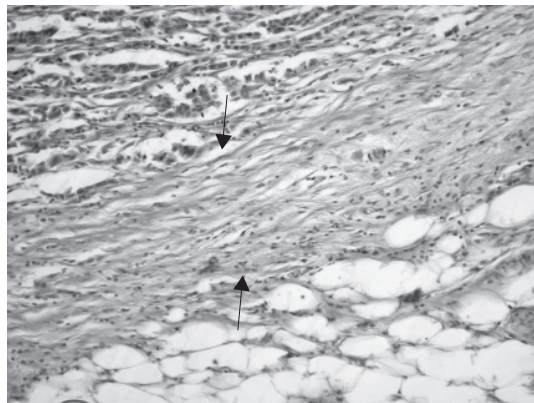


Рис. 5. Отграничение метастаза в сальник нежно-волокнистой соединительной тканью. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

тельными к химиотерапевтическому лечению, что, вероятно, обусловлено особенностями гистогенеза и степени катаплазии в этих опухолях.

#### Выводы

1. Появление расширенных очагов некроза в опухоли с наличием в них ядерного

детрита, апоптоза опухолевых клеток в различных стадиях их гибели, а также кругло-клеточной инфильтрации между погибающими фрагментами опухоли с увеличением количества курсов неoadъювантной полихимиотерапии до 3–4 и 5–6 в сочетании с отграничением опухолевого роста в его ложе, уменьшением объема метастазов в сальник и их отграничением в виде появления нежных волокнистых структур следует расценивать как проявление усиления положительного терапевтического эффекта неoadъювантной полихимиотерапии.

2. Выявленные морфологические изменения показали, что наиболее чувствительны к количеству курсов неoadъювантной полихимиотерапии эпителиальные серозные опухоли с низкой и частично умеренной их дифференцировкой.

3. У больных, не операбельных на первом этапе комплексного лечения, проведение 3–4 и 5–6 курсов неoadъювантной полихимиотерапии в большинстве случаев дает больший терапевтический эффект, чем проведение 1–2 курсов.

#### Литература

1. *Винокуров В.Л.* Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. СПб.: Фолиант, 2004: 5–7.
2. *Князева М.В., Прокопюк А.В., Михановский А.А., Павлова Т.Д.* Особенности биохимических изменений крови у больных раком яичников III–IV стадии под влиянием неoadъювантной полихимиотерапии: Матер. IV съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Баку, 2006: 297.
3. *Карташов С.М.* Индивидуализация комбинированных и комплексных методов лечения рака яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1996. 26 с.
4. *Олійник А.Є.* Морфологічні особливості стромы серозних пухлин яєчників різного ступеня зрілості: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків, 2006. 17 с.
5. *Яковцова І.І.* Серозні пухлини яєчників: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Харків, 1995. 41 с.
6. *Яковцова И.И., Омельченко О.А., Олейник А.Е.* Морфологические и морфометрические особенности стромы в серозных злокачественных опухолях яичника. Вісник проблем біології і медицини 2005; 2: 136–140.
7. *Бохман Л.В.* Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002. 540 с.

#### МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ТКАНИНАХ ПУХЛИНИ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ III–IV СТАДІЙ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД КІЛЬКОСТІ ПРОВЕДЕНИХ КУРСІВ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХЕМОТЕРАПІЇ

*О.В. Прокопюк*

Післяопераційне вивчення пухлин 82 хворих на рак яєчників III–IV стадій після проведення неoad'ювантної поліхемотерапії показало, що у хворих, не операбельних на першому етапі комбінованого лікування, проведення 3–4 і 5–6 курсів неoad'ювантної поліхемотерапії у більшості випадків дає більший терапевтичний ефект, ніж проведення 1–2 курсів.

**Ключові слова:** морфологічні зміни, місцевопоширений рак яєчників, неoad'ювантна поліхемотерапія, терапевтичний ефект.

#### MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE DISSEMINATED OVARIAN CANCER AT THE NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

*A.V. Prokopyuk*

Eighty two patients with III–IV stages ovarian cancer under the various number of neoadjuvant chemotherapy courses were operated. Three-four and five-six NACT courses carried to the patients with III–IV stages ovarian cancer, as a rule, is an optimum and demonstrated bigger therapeutic effect for this category with 1–2 NACT courses.

**Key words:** morphological features, extasis ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy, therapeutic effect.

Поступила 17.12.08

## ХІРУРГІЯ

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХОЛОДОВОЙ БОЛЕЗНИ

**В.В. Бойко, Е.М. Климова, Т.Г. Григорьева\*, Г.А. Олейник\*,  
Л.А. Дроздова, Т.С. Антоненко, А.Н. Агаркова**

**ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», г. Харьков  
\*Харьковская медицинская академия последипломного образования**

Изучены изменения показателей гуморального иммунитета у больных с различной степенью тяжести общего и локального холодового повреждения. Установлена взаимосвязь клинического течения с изменением показателей гуморального иммунитета и содержания ИЛ-10 в сыворотке крови больных с холодовой травмой. Данные об изменении содержания ИЛ-10 в сыворотке крови и показателей гуморального иммунитета могут быть использованы для прогноза течения и выбора тактики лечения при холодовой болезни.

**Ключевые слова:** холодовая болезнь, гуморальный иммунитет, циркулирующие иммунологические комплексы.

Изучение механизмов формирования иммунопатологического синдрома у больных с дефектами мягких тканей при холодовой травме является важной проблемой [1–3]. Рана как тканевой дефект – сильный индуктор, включающий ретикулярную формацию, механизмы иммунного ответа, систему гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников. Возникающий в результате индукции нервной и эндокринной систем реактивный процесс оказывается анатомически локализованным (местным), а физиологически генерализованным. При раневом процессе местная и общая реакции организма находятся в прямой зависимости от тяжести и особенностей повреждений тканей и органов, а также от вида и вирулентности раневой инфекции.

Известна роль иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, пептидов средней молекулярной массы и интерлейкинов в регуляции функции иммунно-нейро-эндокринного комплекса, но не известно, какова роль и взаимосвязь гуморальных факторов иммунитета с индукцией синтеза ИЛ-10 при холодовой травме. Особую роль играет ИЛ-10 как антагонист Nkb-фактора, участвующего в развитии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [4].

Эндогенную интоксикацию при травмах следует рассматривать как проявление действия именно среднемoleкулярных пептидов [5]. Известно, что пептидные факторы подавляют фагоцитарную активность лейкоцитов [6]. Таким образом, пептиды средней молекулярной массы являются материаль-

ным субстратом развивающейся эндогенной эндосикации при травмах. При тяжелых повреждениях снижение уровня иммуноглобулинов в крови считается плохим прогностическим признаком [7]. В первые дни после травмы наблюдается иммунная недостаточность, сопровождающаяся снижением содержания В-лимфоцитов, Т-хелперов, усилением активности супрессоров, активацией системы комплемента. В более поздний период травматического процесса характер изменения иммунологической реактивности во многом зависит от тяжести повреждения и развития инфекционных осложнений.

Целью данного исследования было изучение показателей гуморального иммунитета и изменение концентрации ИЛ-10 в крови у больных с холодовой болезнью при различной степени тяжести общего и локального холодового повреждения в процессе лечения.

**Материал и методы.** Исследовали сыворотку крови 19 больных с тяжелой общей и локальной холодовой травмой, лечившихся в ожоговом отделении Харьковской городской клинической больницы скорой и неотложной медицинской помощи в период 2006–2007 гг. Исследовали иммуноглобулины классов А, М, G, концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и их константу (ЦИКк), характеризующих их молекулярный вес и патогенность, концентрацию пептидов средней молекулярной массы (ПСММ) и концентрацию ионов магния.

Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G определяли турбидиметрически на иммуноферментном анализаторе АИФ-Ц-01С, используя стандартный набор моноспецифических антисывороток к иммуноглобулинам каждого класса и контрольную сыворотку с известным содержанием иммуноглобулинов. Оптическую плотность измеряли в бихроматическом режиме при  $\lambda_1=405$  нм и  $\lambda_2=570$  нм против холостой пробы (без сыворотки крови). Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов рассчитывали по калибровочным графикам, построенным для каждого класса иммуноглобулинов [8].

Содержание ЦИК в сыворотке крови оценивали спектрофотометрически после инкубации образцов в боратном буфере и полиэтиленгликоле (ПЭГ) при комнатной температуре. При инкубации происходила преципитация ЦИК на ПЭГ, что сказывалось на изменении оптической плотности образцов. Оптическую плотность определяли на спектрофотометре СФ-46 при длине волны  $\lambda=450$  нм против боратного буфера [9].

Константу ЦИК определяли на основании селективной преципитации ЦИК в градиенте плотности ПЭГ. Пробы после внесения различного количества (1,5–2,0 мл) 5%-ного раствора ПЭГ-6000 (проба 1 и проба 2 соответственно) инкубировали 18 ч при 4 °С для образования иммунных комплексов. После центрифугирования при 33 с<sup>-1</sup> в течение 20 мин отделяли надсадочную жидкость. Надсадочную жидкость разводили 0,1N-раствором гидроксида натрия и спектрофотометрически определяли оптическую плотность при длине волны  $\lambda=280$  нм против гидроксида натрия. Константу ЦИК рассчитывали по формуле  $ЦИК_k = D_2/D_1$ , где D1 – оптическая плотность в пробе 1, D2 – в пробе 2 [9].

Для определения концентрации ПСММ сыворотку обрабатывали раствором три-

хлоруксусной кислоты, надсадочную жидкость освобождали от грубодисперсных белков, после предварительного разведения дистиллированной водой, детекцию осуществляли спектрофотометрированием. По величине оптической плотности судили о содержании ПСММ. Оптическую плотность образцов измеряли на спектрофотометре СФ-46 при  $\lambda=254$  нм относительно дистиллированной воды. Референтные величины уровня ПСММ – до 0,240 усл.ед. [10].

Концентрацию ИЛ-10 в сыворотке крови определяли с помощью тест-систем ИЛ-10 ELISA КИТ фирмы DIACLONE Research (США) для постановки твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител, адсорбированных на полистироловых планшетах, и пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента [11].

Концентрацию магния в сыворотке крови определяли с помощью реактива Магон. В щелочной среде Магон (1-2-оксиазо)-2-нафтол-3-(2,4-диметил)-карбоксианилид реагирует с ионами магния с образованием комплекса красного цвета, интенсивность окраски которого прямо пропорциональна концентрации ионов магния в пробе и измеряется фотометрически при  $\lambda=505$  нм [12, 13].

**Результаты и их обсуждение.** Исследованиями установлена вариабельность иммунологических и биохимических показателей у больных с холодовой болезнью (табл. 1).

Механизмы формирования различного типа иммунологической реактивности были охарактеризованы в соответствии с распределением пациентов по обширности поражения при холодовой травме, тяжести общего состояния, локализации некроза. Больных распределили на две основные группы: 1-я (8 чел.) – с общей холодовой травмой, 2-я (11 чел.) – с локальной холодовой травмой. Поскольку у больных обеих групп степень тяжести основного патологического процес-

Таблица 1. Иммунологические и биохимические показатели у больных с общей и локальной холодовой травмой

Показатель	Контрольная группа	При поступлении	Через 7 дней лечения	При выписке
ИЛ-10, пкг/мл	14,0±2,0	106,7±27,8	66,8±23,2	28,3±4,2
ЦИК, ед.Е	75,0±25,0	81,2±11,9	83,6±14,0	164,0±31,0
ЦИКк	1,30±0,40	1,01±0,03	0,93±0,03	1,10±0,04
Концентрация ПСММ, усл.ед.	0,240±0,021	0,308±0,017	0,250±0,021	
Mg, моль/л	0,885±0,062	0,740±0,066	0,702±0,046	0,635±0,075
IgA, г/л	3,00±2,00	1,86±0,22	1,59±0,18	1,83±0,14
IgM, г/л	1,15±0,65	1,18±0,12	0,99±0,10	1,89±0,53
IgG, г/л	11,00±5,00	12,99±0,71	11,90±0,60	13,70±2,00

са была різною, всередині кожної групи їх розділили на дві підгрупи: а – з относительно неосложненим течением раневого процесса; б – с тяжелым осложненным течением заболевания.

У обстежуваних хворих суттєво змінилися концентрації гуморальних сировоточних факторів. Концентрації іммуноглобулінів А, М і G при поступленні і в процесі лікування не відзначалися від референтних значень (табл. 2 і 3). Вміст ЦИК при поступленні на лікування знаходився в межах норми і в процесі лікування достовірно не змінювався. При цьому константа ЦИК була знижена, що свідчить про її патогенність. У хворих з загальною холодовою травмою і важким течією при поступленні вміст ЦИК був на рівні контрольних значень. Константа ЦИК так же, як і у хворих з неосложненим

течією захворювання, була патогенна. В процесі лікування, після нього і при виписці вміст ЦИК значно зростає, але при цьому константа ЦИК нормалізується, що є адекватною реакцією імунної системи на надмірне утворення поліклональних антител, в тому числі і з наступним формуванням комплексів антиген – антитело – комплемент (табл. 2).

У хворих з локальною холодовою травмою і неосложненим течією захворювання концентрація і константа ЦИК протягом всього періоду лікування знаходилися в межах норми, а у хворих з локальною холодовою травмою і важким течією захворювання дані показники були знижені (табл. 3).

Концентрація пептидів середньої молекулярної маси у хворих з загальною холодовою травмою становила 0,345 усл.ед. при кон-

Таблиця 2. Імунологічні та біохімічні показники у хворих з загальною холодовою травмою

Показатель	Контроль-ная группа	Неосложненное течение (1а группа)		Тяжелое течение (1б группа)		
		при поступлении	при выписке	при поступлении	на 14-е сутки	при выписке
ИЛ-10, пкг/мл	14,0±2,0	22,6±4,5*	14,2±2,4	227,8±53,1*	72,2±43,9*	28,3±4,2*
ЦИК, ед.Е	75,0±25,0	96,3±4,7	98,0±3,7	74,4±32,0	118,4±26,3*	164,0±31,0*
ЦИКк	1,30±0,40	0,90±0,10	0,80±0,05*	0,80±0,04	0,90±0,10	1,10±0,04*
Mg, моль/л	0,885±0,062	0,511±0,157	0,867±0,123	0,728±0,194	0,646±0,063	0,445±0,040
IgA, г/л	3,00±2,00	2,04±0,50	1,57±0,20	1,95±0,50	1,38±0,25*	1,83±0,40*
IgM, г/л	1,15±0,65	1,21±0,15	0,94±0,10	1,26±0,31	0,86±0,13	1,89±0,53
IgG, г/л	11,00±5,00	13,38±1,75	12,55±3,80	12,65±1,23	10,77±0,88	13,70±2,00*

\* p≤0,05.

Таблиця 3. Імунологічні та біохімічні показники у хворих з місцевою холодовою травмою

Показатель	Контрольная группа	Неосложненное течение (2а группа)		Тяжелое течение (2б группа)	
		при поступлении	в процессе лечения	при поступлении	в процессе лечения
ИЛ-10, пкг/мл	14,00±2,00	48,90±17,80	20,20±2,40	132,40±103,40	101,20±48,30*
ЦИК, ед.Е	75,00±25,00	90,40±17,30	52,30±18,40	43,00±16,00	55,80±13,40
ЦИКк	1,30±0,40	1,00±0,03	1,00±0,04	1,05±0,05	0,98±0,03*
Концентрация ПСММ, усл.ед.	0,240±0,021	0,292±0,032*	0,246±0,027	0,264±0,067	0,215±0,034*
Mg, моль/л	0,885±0,062	0,840±0,045	0,871±0,106	0,775±0,086*	0,635±0,075*
IgA, г/л	3,00±2,00	1,96±0,30	1,85±0,56*	1,04±0,60	1,78±0,34
IgM, г/л	1,15±0,65	1,15±0,14	1,23±0,30	1,01±0,31	1,02±0,18
IgG, г/л	11,00±5,00	13,50±1,38*	12,41±1,25	11,50±0,15	13,38±1,08

\* p≤0,05.

троле 0,240 усл.ед. и в процессе лечения достоверно снижалась, что свидетельствует о снижении цитотоксичности сыворотки крови. У больных с локальной травмой как с неосложненным, так и тяжелым течением заболевания при поступлении уровень данного показателя был высоким и в процессе лечения снижался до нормы (табл. 3).

Проведена селективная классификация больных в зависимости от тяжести состояния во взаимосвязи с концентрацией ИЛ-10. При первом обследовании часть пациентов имела низкую концентрацию ИЛ-10 (пациенты с неосложненным течением болезни), а часть – высокую (пациенты с тяжелым течением болезни). При анализе результатов обнаружено усреднение величины концентрации ИЛ-10 на третьем этапе обследования. Пациенты с тяжелым течением болезни, которые подверглись отморожению II–III стадий, имели крайне высокую концентрацию ИЛ-10. В процессе лечения у всех больных 1-й группы наблюдалась низкая концентрация ИЛ-10 – в среднем до 20 пкг/мл, при выписке она нормализовалась.

Так, например, наблюдалась следующая закономерность изменения показателей у больного С.: при начальных (в первом исследовании) высоких концентрациях ИЛ-10 уровень ЦИК был низким, но на фоне проведения лечения в последующих втором и третьем обследованиях он резко возрастал, в то время как концентрация ИЛ-10 резко снижалась. На рис. 1 показана динамика изменения концентрации ИЛ-10 и содержания ЦИК у больных М. и С.

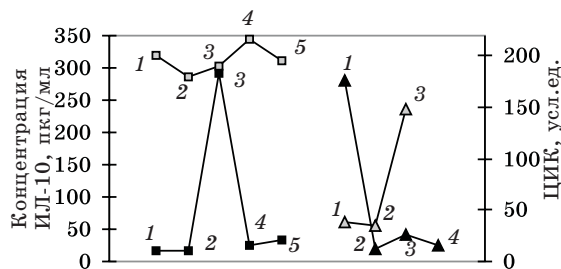


Рис. 1. Динамика изменения содержания ИЛ-10 и ЦИК у больных М. (■) и С. (▲) с общей холодовой травмой: 1 – при поступлении, 2–3 – в процессе лечения, 4–5 – при выписке

У больного М. (тяжелое течение заболевания) уровень ИЛ-10 при поступлении был в пределах референтных значений, в процессе лечения повышался до 300 пкг/мл, а при выписке почти полностью нормализовался и составлял 32,5 пкг/мл. Концентрация ЦИК была высокой относительно референтных величин как до, так и после лечения. У больного С. (с тяжелым течением заболева-

ния) уровень ИЛ-10 при первом обследовании значительно превышал референтные значения (279,2 пкг/мл) и в процессе лечения и при выписке снизился до нормальных величин (24,1 пкг/мл). Концентрация ЦИК при поступлении была ниже нормы и при выписке превышала референтные значения.

У больных М. и С. концентрация иммуноглобулинов при первом обследовании была в пределах нормы. Концентрация IgG оставалась в норме и в процессе лечения и при выписке. Концентрации IgA и IgM в процессе лечения были ниже референтных величин (0,42 и 0,3 г/л соответственно). При выписке уровень IgA нормализовался, а у больной М. IgM стал выше нормы. При первом обследовании у больных М. и С. константа ЦИК была в норме, в процессе лечения снизилась и при выписке нормализовалась. Концентрация ПСММ значительно превышала референтные величины при первом обследовании, при выписке у больной М. она была близка к норме (0,258 усл.ед), а у больного С. стала ниже нормы (0,171 усл.ед). Концентрация магния у обоих больных при поступлении, в процессе лечения и при выписке была ниже референтных величин.

У больных 2-й группы (отморожения III–IV ст.) при первом обследовании концентрация ИЛ-10 превышала контрольные значения. Наиболее выраженные изменения показателей ИЛ-10 наблюдались у пациентов с тяжелым течением болезни. В процессе лечения данный показатель нормализовался (табл. 3).

В этой же группе была выявлена аналогичная корреляция с другими исследуемыми иммунологическими показателями. Так, у больных К. и Б. (неосложненное течение) выявлено увеличение концентрации ИЛ-10, что коррелировало с достоверным увеличением концентраций ЦИК и ПСММ (рис. 2).

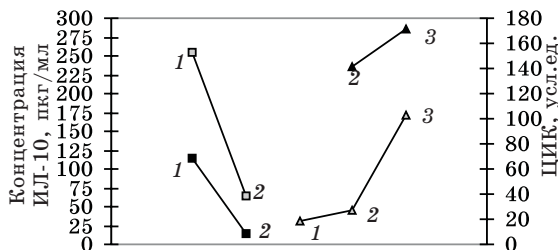


Рис. 2. Динамика изменения содержания ИЛ-10 и ЦИК у больных К. (■) и Б. (▲) с местной холодовой травмой. 1–3 – номера исследований

У больного К. (неосложненное течение заболевания) величина ИЛ-10 при первом обследовании была высокой относительно контроля (114,5 пкг/мл), а при выписке нормализовалась и составляла 13,27 пкг/мл.

Концентрация ЦИК до лечения была высокой относительно референтных величин (153 ед.Е), а после лечения стала ниже нормы (39 ед.Е). У больного Б. (неосложненное течение заболевания) концентрация ИЛ-10 как до лечения (235,8 пкг/мл), так и в процессе лечения (286,0 пкг/мл) значительно превышала референтные значения. Концентрация ЦИК до лечения была ниже нормы (19 ед.Е), а при выписке нормализовалась (103 ед.Е).

У больных К. и Б. концентрация иммуноглобулинов как при поступлении, так и при выписке была в пределах нормы. У больного К. до лечения константа ЦИК и концентрация магния были в норме, а при выписке снизились до 0,9 и 0,595 ммоль/л соответственно. Концентрация ПСММ при поступлении превышала референтные величины (0,263 усл.ед), а при выписке снизилась до 0,192 усл.ед. У больного Б. как до лечения, так и при выписке константа ЦИК и концентрация магния были ниже нормы. При первом обследовании у больного Б. концентрация ПСММ была ниже нормы (0,197 усл.ед), а при выписке превышала референтные величины (0,253 усл.ед).

В 1-й группе обследованных отмечено достоверное снижение концентрации магния при поступлении. В процессе лечения у лиц с неосложненным течением болезни наблюдалось повышение данного показателя до референтных значений, а у лиц с тяжелым течением болезни концентрация магния продолжала снижаться. Во 2-й группе обследованных с неосложненным течением заболевания концентрация магния при поступлении и в процессе лечения не отличалась от контрольных значений, тогда как у лиц с тяжелым течением болезни она была ниже нормы – (0,775±0,086) ммоль/л – и в процессе лечения продолжала снижаться.

Таким образом, выявленные нами закономерности свидетельствуют о высокой диагностической значимости изменений концентрации ИЛ-10, ЦИК, ПСММ для оценки

тяжести состояния больных с общей и местной холодовой травмой, прогноза течения и исходов холодовой болезни у пострадавших с различной степенью тяжести повреждений.

#### Выводы

1. У пациентов с общей холодовой травмой при тяжелом течении заболевания содержание ИЛ-10 в сыворотке крови при поступлении превышало контрольные значения в 20 раз и нормализовалось в процессе лечения. При локальной холодовой травме у пациентов с неосложненным течением концентрация ИЛ-10 при поступлении на лечение превышала референтные значения в 3 раза, а у пациентов с тяжелым осложненным течением – в 10 раз. В процессе лечения у всех больных с локальной холодовой травмой наблюдалось снижение данного показателя.

2. Концентрация иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови у всех обследованных больных в период наблюдения не отличалась от значений данного показателя в контрольной группе.

3. В группе больных с тяжелым течением общей холодовой травмы после лечения наблюдали повышение уровня ЦИК, что обусловлено избытком продукции поликлональных антител. В группе больных с глубокой локальной холодовой травмой при тяжелом течении заболевания концентрация и константа ЦИК снижены на протяжении всего периода лечения в результате тканевой тропности ЦИК.

4. Содержание пептидов средней молекулярной массы, характеризующее степень эндогенной интоксикации, у больных с общей холодовой травмой при поступлении превышало контрольные значения и в процессе лечения снижалось до 0,281 усл.ед.

5. В сыворотке крови больных с тяжелым течением заболевания обеих исследуемых групп отмечено достоверное снижение содержания магния на протяжении всего периода обследования, что является ответной реакцией организма на холодовой стресс.

#### Литература

1. Вихриев Б.С., Кичемасов С.Х., Скворцов Ю.Р. Местные поражения холодом. Л.: Медицина, 1991. 189 с.
2. Григорьева Т.Г. Холодовая травма. 2. Отморожения. Междунар. мед. журн. 2001; 7: 42–47.
3. Мищук Н.Е. Холодовая болезнь (Гипотермия). Медицина неотложных состояний 2006; 4 (5): 42–47.
4. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. К.: Наук. думка, 1998. 313 с.
5. Лифшиц Р.И., Рябинин В.Е., Чарная Л.Ф. и др. Влияние низкомолекулярных пептидов из крови обожженных собак на функциональное состояние митохондрий печени мышей. Вопр. мед. химии 1980; 1: 63–66.
6. Bjornson A., Bjornson S. Serum-mediated inhibition of polymorphonuclear leukocyte function following burn injury. Ann. Surg. 1981; 194, 5: 568–575.

7. Wolowicka L., Bartkowiak H. Zaburzenia odpornosci u chorych w stanach krytycznych. Aneteczjol. intensyw. ter. 1983; 15, 3-4: 305-313.
8. Гамалея Н.Б., Мондрус К.А. Сравнение двух методов определения иммуноглобулинов классов А, М, G (спектрофотометрия и радиальная иммунодиффузия). Клини. лаб. диагностика 1994; 1: 6-7.
9. Константинова Н.А. Оценка патогенных и непатогенных иммунных комплексов. М.: Метод. рекомендации МЗ СССР, 1986. 128 с.
10. Николайчук В.В., Моин В.М., Курковский В.В. и др. Способ определения «средних молекул». Лаб. дело 1991; 10: 13-18.
11. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак. К.: ДИА, 2000. 224 с.
12. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных. Лаб. дело 1981; 8: 493-496.
13. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 920 с.

#### ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ХОЛОДОВОЇ ХВОРОБИ

**В.В. Бойко, О.М. Клімова, Т.Г. Григор'єва, Г.А. Олейник, Л.А. Дроздова, Т.С. Антоненко, А.М. Азаркова**

Вивчено зміни показників гуморального імунітету у хворих з різним ступенем тяжкості загальних і локальних холодових ушкоджень. Встановлено взаємозв'язок клінічного перебігу хвороби зі зміною показників гуморального імунітету і вмісту ІЛ-10 у сироватці крові хворих з холодовою травмою. Дані про зміну вмісту ІЛ-10 у сироватці крові і показників гуморального імунітету можуть бути використані для прогнозу перебігу і вибору тактики лікування холодової хвороби.

**Ключові слова:** холодова хвороба, ІЛ-10, циркулюючі імунологічні комплекси.

#### IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF COLD DISEASE

**V.V. Boyko, E.M. Klimova, T.G. Grigoryeva, G.A. Oleynik, L.A. Drozdova, T.S. Antonenko, A.N. Agarkova**

There were studied the alterations of figures of humoral immunity at patients with different extent of heavily of general and local cold injury. There was define interconnection between clinical current with alterations of figures of humoral immunity and presence IL-10 in the serum of blood at patients with cold injury. The received data could be used in diagnostic prognosis course of cold disease and to make a choice of treatment tactic.

**Key words:** cold disease, humoral immunity, circulating immune complex.

Поступила 03.11.08

## УРОЛОГІЯ

ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ У ПАЦІЄНТКИ,  
ЩО ПЕРЕНЕСЛА БІЛАТЕРАЛЬНУ НЕФРЕКТОМІЮ*В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва**Харківський національний медичний університет**Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала*

Наведені результати спостереження білатеральної нефректомії у хворой з полікістозом нирок і пухлиною нирки, яка отримує замісну ниркову терапію і через 18 місяців після операції продовжує знаходитися на постійному амбулаторному перитонеальному діалізі.

**Ключові слова:** полікістоз нирок, хронічна хвороба нирок, замісна ниркова терапія, постійний амбулаторний перитонеальний діаліз.

В останні роки перитонеальний діаліз активно впроваджується в практику охорони здоров'я як метод замісної ниркової терапії, який дозволяє знаходитися пацієнтам на відстані від діалізного центру [1]. Цей фізіологічний метод ефективно застосовується на етапі підготовки до трансплантації нирки.

На базі Харківського обласного клінічного центру урології і нефрології перитонеальний діаліз застосовується протягом п'яти років, і у порівнянні з іншими регіонами України Харківська область відноситься до найбільш забезпечених цим видом лікування – 2,1 на 100 тис. населення (0,9 по Україні).

За даними наукових досліджень, кількість пацієнтів з кістозною хворобою нирок зросла і складає 8,2 % у структурі хворих, що отримують замісну ниркову терапію.

Полікістоз дорослих – генетично детерміноване захворювання, що успадковується по аутосомно-домінантному типу [2]. Імовірність розвитку захворювання у дітей, батьки яких страждають полікістозом нирок, становить 50 %.

Локалізація генних порушень визначає тип полікістозу нирок і впливає на природний перебіг захворювання: при типі 1 спостерігається найшвидший темп розвитку ниркової недостатності, у той час як при типах 2 та 3 перебіг полікістозу сприятливий і розвиток термінальної ниркової недостатності виявляється у хворих у віці старше 70 років [3]. Захворювання характеризується двобічним ураженням, при якому ниркова паренхіма замінюється кістами різної величини.

Полікістоз дорослих зустрічається із частотою 1 на 1 000 осіб і повільно прогресує [4, 5]. У переважній більшості хворих з полікі-

стозом нирок до 30 років функціональний стан нирок зберігається нормальним. Хвороба проявляється у середньому віці і близько 10 років залишається компенсованою. На цій стадії хвороби можливе хірургічне лікування, яке полягає в резекції або пункції великих кіст під ультразвуковим контролем. У наступні роки практично у 90 % хворих розвивається різного ступеня прояву ниркова недостатність. У половини з них у віці до 60 років розвивається термінальна ниркова недостатність, що потребує замісної ниркової терапії [6]. У чоловіків потреба в діалізі виникає на 5–7 років раніше, ніж у жінок, що впливає з особливостей генетики цієї патології.

Серед ускладнень полікістозу ведучими є кровотеча в кісті або заочеревинний простір, а також інфікування кіст [7].

Кровотеча в кісті клінічно, як правило, проявляється макрогематурією і больовим синдромом. Причинами її розвитку можуть бути висока гіпертензія, фізичне навантаження або травма черевної порожнини. При дотриманні охоронного режиму епізоди кровотечі в кісті частіше проходять самостійно. При крововиливі в заочеревинний простір нерідко виникає необхідність у хірургічному втручанні.

Основним фактором ризику інфікування ниркових кіст є інфекція сечових шляхів. Рідше джерелом інфікування є гематогенна інфекція. Труднощі при лікуванні інфікованих кіст обумовлені необхідністю проникнення антибактеріальної речовини усередину кісти.

Специфічного лікування полікістозу нирок немає. Застосовується симптоматичне лікування, а також патогенетичне, спрямо-

ване на зниження темпів прогресування ниркової недостатності. Лікування хворих у стадії термінальної ниркової недостатності передбачає використання замісної ниркової терапії, у тому числі перитонеального діалізу.

Хвора Б., 51 рік, страждає хронічною хворобою нирок V ст., полікістозом нирок і печінки, артеріальною гіпертонією. З грудня 2003 р. у зв'язку з термінальною нирковою недостатністю хворій була почата замісна ниркова терапія методом постійного амбулаторного перитонеального діалізу із застосуванням розчинів фірми Baxter (USA).

Процедура перитонеального діалізу була адекватною: стан хворої задовільний, КТ/V від 2,3 до 2,5; кліренс креатиніну 62,3–70,1 л/тиж, діурез 1,5 л, ультрафільтрація 1,7–2,0 л/добу, гемоглобін 110 г/л, ШЗЕ 15 мм/год, лейкоцити  $6,2 \cdot 10^9$ /л, С-реактивний білок негативний, цукор крові 5,2 ммоль/л, сечовина крові 32,0 ммоль/л, креатинін крові 702,0 мкмоль/л, К плазми 3,75 ммоль/л, Na – 137,0 ммоль/л, Ca – 2,05 ммоль/л, P – 1,02 ммоль/л, загальний білок 64,2 г/л, альбуміни 39,0 г/л, білірубін крові в нормі.

Стан хворої погіршився через три роки від початку замісної ниркової терапії методом постійного амбулаторного перитонеального діалізу, коли з'явилася стійка макрогоматурія, субфебрильна температура до 37,6 °C, ультрафільтрація зменшилася до 1,0 л, з'явилися набряки нижніх кінцівок, артеріальна гіпертонія (артеріальний тиск 180/120 – 170/110 мм рт. ст.), яка важко коригувалася гіпотензивними препаратами; сечовина плазми крові становила 20,0 ммоль/л, креатинін плазми 904,0 мкмоль/л, КТ/V 1,9, діурез 0,6–0,7 л.

За даними УЗД: нирки розміром 20,0×10,5 см, представлені кістами праворуч до 7,5 см, ліворуч до 6,5 см (у трьох з них ближче до нижнього полюса вміст неомогенний); паренхіма й чашково-мискова система не диференціюються. Висновок: кістозна хвороба, крововилив у кісті лівої нирки.

Консервативна терапія не дала ефекту, у зв'язку з чим через місяць із-за кровотечі, що продовжувалася, та лихоманки була зроблена лівобічна нефректомія (гістологічно: типова полікістозна нирка розмірами 20,0×12,5×10,0 см, на розрізі нирка складається з безлічі гладкостінних порожнин діам. 0,8–6,0 см, вміст жовтий, темно-коричневий, рідкий та густий).

У післяопераційному періоді стан хворої залишався без суттєвої динаміки: відзначалася лихоманка до 39,8 °C, з'явилися болі в правій поперековій ділянці, лейкоцитоз  $15,7 \cdot 10^9$ /л, до 20 % палочкоядерних нейтро-

філів, ШЗЕ 35 мм/год, протеїнурія 0,37 г/л, лейкоцити до 1/4 поля зору, еритроцити до 1/2 поля зору.

За даними УЗД: єдина права нирка 20,8×11,0 см, паренхіма дифузно заміщена множинними кістами від 5,0 до 6,8 см у діаметрі. У середньому сегменті м'якотканинне утворення близько 5,0 см. Висновок: кістозна хвороба єдиної правої нирки й пухлина правої нирки.

У зв'язку з підозрою на пухлинний вузол у правій полікістозній нирці через два тижні після лівобічної нефректомії виконана правобічна нефректомія (гістологічно – типова полікістозна нирка розмірами 20,0×20,5×7,5 см; на розрізі множинні гладкостінні порожнини діам. 0,4–6,0 см, порожнини виконані жовтим прозорим, коричневим вмістом, згортками крові; ближче до одного з полюсів пухлинний вузол діам. 4,5 см, у розрізі сіро-жовто-червоно-бурий, порожнинна система чітко контурується, слизувата оболонка її сірувата блискуча; патогістологічний діагноз – світлоклітинний рак у кістозній нирці). Відповідно до консультації онкоуролога верифікований світлоклітинний рак правої полікістозної нирки T3N0M0 III ст., II клінічна група. Після білатеральної нефректомії хвора продовжувала одержувати постійний амбулаторний перитонеальний діаліз, і через 14 днів стан хворої покращився, зникли набряки, знизився артеріальний тиск до 120/80 мм рт. ст., КТ/V 2,3, ультрафільтрація 1,8–2,2 л, самопочуття хворої задовільне, доза постійного амбулаторного перитонеального діалізу зменшилася з 10,0 до 8,0 л, і хвора була виписана з відділення для продовження перитонеального діалізу в амбулаторних умовах.

В катамнезі через 9 міс після операції стан хворої відповідає хронічній хворобі нирок V ст., пролонгованій методом постійного амбулаторного перитонеального діалізу.

Особливістю даного випадку є своєчасний вибір інтегрованого підходу до лікування пацієнтки з кістозною хворобою нирок, яка мала пухлину нирки і множинний розрив кіст полікістозної нирки в період перебування на перитонеальному діалізі. Клінічні й ультразвукові ознаки пухлини з'явилися в післяопераційному періоді після лівобічної нефректомії, хоча протягом останніх п'яти років хворій щорічно проводилось УЗД.

У даному спостереженні маніфестація пухлини відбулася після лівобічної нефректомії. Наявність пухлини, швидше за все, призвела до погіршення показників адекватності перитонеального діалізу, а її видалення дозволило не лише знизити дозу перитонеального діалізу, а й привело до поліпшення самопочуття хворої, компенсації

серцево-судинної системи, стабілізації лабораторних азотемічних показників.

Своєчасно проведена білатеральна нефрэктомія дозволила зберегти і забезпечити якість життя пацієнтці, яка в катамнезі через 9 міс після операції продовжує отримувати перитонеальний діаліз.

В даному випадку нефрэктомія у пацієнтки з двобічним полікістозом, що ускладнився

розривом кіст і утворенням пухлини, операція залишається єдиним методом, що дозволяє розраховувати на вилікування і продовження життя. Дане дослідження свідчить про правомірність лікувальної тактики, коли білатеральна нефрэктомія і замісна ниркова терапія методом постійного амбулаторного перитонеального діалізу дозволила уникнути фатального результату.

### Література

1. Гуревич К.Я., Константинов Ю.В., Шумилкин В.Р и др. Перитонеальный диализ (пособие для врачей). СПб., 2003: 3.
2. Elzinga L.W., Barry J.M., Torres V.E. et al. Cyst decompression surgery for autosomal dominant polycystic kidney disease. J. Am. Soc. Nephrol. 1992; 2: 1219–26.
3. Kenneth D., Gardner Jr. Cystic Kidneys. Kidney Int. 1988; 33: 610–621.
4. Урология. Под ред. Ю.Г.Аляева. М.: Мед. информ. агентство, 2005: 227–228.
5. Пытель Ю.А. Поликистоз почек. Нефрология: Руководство. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 1995; 2: 362–370.
6. Ritz E., Zeier M., Waldherr R. Progression to renal insufficiency. Polycystic Kidney Disease. Ed. M.L. Watson, V.E. Torres. Oxford: Oxford Press, 1996: 430–449.
7. Watson M.L. Complications of polycystic kidney disease. Kidney Int. 1997; 51: 353–365.

### ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА У ПАЦИЕНТКИ, ПЕРЕНЕСШЕЙ БИЛАТЕРАЛЬНУЮ НЕФРЭКТОМИЮ

*В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева*

Приведены результаты наблюдения билатеральной нефрэктомии у больной с поликистозом почек и опухолью почки, которая получает заместительную почечную терапию и через 18 месяцев после операции продолжает находиться на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе.

**Ключевые слова:** поликистоз почек, хроническая болезнь почек, заместительная почечная терапия, постоянный амбулаторный перитонеальный диализ.

### APPLICATION OF THE PERITONEAL DIALYSIS TO THE PATIENT WHO HAS A BILATERAL KIDNEY REMOVAL

*V.N. Lesovoy, N.M. Andoneva*

In work results of supervision bilateral nephrectomy at the patient with polycystosis of kidneys and a tumor of a kidney, which receives replacement renal therapy are presented and in 18 months after operation continues to be on continuous ambulatory peritoneal dialysis.

**Key words:** polycystosis of kidneys, chronic kidney diseases, replacement renal therapy, continuous ambulatory peritoneal dialysis.

Поступила 05.09.08

## ОПТИМІЗАЦІЯ ВИТРАТ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

*Т.І. Єрмоленко*

*Харківський національний медичний університет*

Досліджено економічні аспекти лікарського забезпечення хворих на хронічний гломерулонефрит в умовах стаціонара шляхом опрацювання фармакоекономічних параметрів їх фармакотерапії відповідно до стандартів лікування. Обґрунтований мінімальний перелік лікарських препаратів, їх потреба на курс лікування і один ліжкодень в умовах стаціонара. Досліджений вплив додаткових ринкових чинників на доступність й оптимізацію лікарського забезпечення таких хворих в цілому.

**Ключові слова:** фармакотерапія, витрати, хронічний гломерулонефрит, коригувальний коефіцієнт, фармакоекономіка.

Гломерулонефрит є розповсюдженим захворюванням нирок в клініці внутрішніх хвороб, а його хронічна форма – найчастішою причиною хронічної ниркової недостатності, при якій порушується нормальний процес елімінації шлаків (сечовина, креатинін та ін.). При лікуванні цієї хвороби необхідно застосовувати позаниркові методи очищення крові (гемодіаліз, перитонеальний діаліз), а також пересадження нирки. Висока вартість і значний дефіцит останніх в Україні, висока захворюваність на гломерулонефрит, інвалідизація та смертність від нього осіб молодого працездатного віку зумовлюють актуальність цієї проблеми.

Захворюваність на хронічний гломерулонефрит (ХГ) в Україні впродовж останніх років тримається на рівні 5,2 на 100 тис. населення, проте серед осіб працездатного віку вона сягає 6,3 на 100 тис. населення [1]. У той же час своєчасна діагностика і адекватне лікування можуть подовжити життя хворих з хронічною хворобою нирок без використання вказаних методів. Все це робить актуальним пошук альтернативних шляхів оптимізації лікарської допомоги цим хворим.

Ефективність ренопротекції базується на ранньому розпізнаванні захворювання і своєчасному початку терапії, що потребує сучасних знань і виконання рекомендацій щодо діагностики та лікування, прийнятих міжнародними і регіональними асоціаціями нефрологів. Відповідно до сучасних уявлень завданнями консервативної терапії ХГ на сучасному етапі є гальмування темпів прогресування захворювання; усунення причин, що погіршують функцію нирок; створення оптимальних умов збереження залишкової функції нирок і корекція метаболічних порушень. Тому консервативна терапія ХГ спрямована на нормалізацію артеріального

тиску, корекцію водно-електролітних порушень і метаболічного ацидозу, корекцію анемії, контроль і корекцію ліпідних порушень, контроль гіперпаратиреозу, попередження накопичення токсичних продуктів і виводу з організму азотистих шлаків. Необхідно шукати способи корекції метаболічних і гемодинамічних порушень при ХГ, здатних зменшити швидкість його прогресування [2–4].

Останніми роками в державі виникла необхідність регулювання медичної та лікарської допомоги населенню через створення стандартів, і тому цей напрямок фармакоекономіки вважають важливою складовою наукових досліджень [5–8]. На сучасному етапі створений і запропонований протокол надання медичної допомоги хворим з нефротичним синдромом, в якому визначено обсяг діагностичних і лікувальних заходів [1]. В протоколі в розділі «Загальні принципи лікування гломерулонефриту з нефротичним синдромом» представлені групи лікарських препаратів, які повинні застосовуватися при лікуванні гломерулонефриту, але визначення ефективності фармакотерапії з одночасним обчисленням вартісних витрат на конкретну схему не проведено.

Метою даного дослідження було вивчення напрямків оптимізації лікарського забезпечення хворих на ХГ шляхом опрацювання варіантів фармакотерапії та вивчення впливу ринкових чинників, що можуть впливати на вартість придбання лікарських препаратів.

**Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження була діяльність спеціалізованих стаціонарів лікувально-профілактичних установ у 7 регіонах України: Харківській, Чернівецькій, Дніпропетровській, Запорізькій, Луганській, Одеській областях та м. Києві. Дослідження охоплювали 38 профільних відділень,

у яких 1317 ліжок і працює 366 лікарів-фахівців за профілем. Були використані наступні методи: експертних оцінок, системного, маркетингового, фармакоекономічного, кореляційно-регресійного і економіко-статистичного аналізу, комплексного підходу, вибіркового спостереження, анкетування.

**Результати.** Встановлено, що для лікування хворих на ХГ доцільно використовувати 31 лікарський препарат, серед яких перевага належить тим, що входять до розділу С класифікаційної системи АТС «Засоби, що впливають на серцево-судинну систему» (29,0 %), і розділу В «Засоби, що впливають на систему крові і гемопоєз» (25,8 %).

Досліджені лікарські препарати мають чітке обґрунтування на присутність у схемах лікування хворих на ХГ, підтвержене результатами експертних оцінок. Лікарські препарати до внесення до загального переліку підлягали експертному вивченню за профілем використання і для лікування можливих супутніх захворювань. Далі вони аналізувались за використанням, з урахуванням діючих медичних шкіл, за наявністю побічної дії, можливістю (неможливістю) поєднання з іншими лікарськими препаратами із зазначеного переліку, за фармакотерапевтичною ефективністю і фармакоекономічною оцінкою за схемами «ефективність – вартість», «доцільність – вартість».

Такий методичний підхід дозволив уникнути потреби в розрахунках коефіцієнтів частоти призначення ( $K_i$ ) і показників варіації використання ( $\Pi_b$ ) лікарських препаратів при обґрунтуванні витрат на курс лікування ( $V_k$ ).

При опрацюванні фармакоекономічних параметрів стандартів лікування співставляли ефективність і вартість лікування за різними терапевтичними схемами з доведеною ефективністю, безпечністю згідно з принципами доказової медицини та економічними перевагами. Усього було опрацьовано 17 варіантів фармакотерапії та витрати на придбання лікарських препаратів на курс лікування одного хворого ( $V_k$ ) і на один ліжкодень ( $V_{k/л}$ ) в межах від 18,99 до 185,80 ум.од. (рисунк).

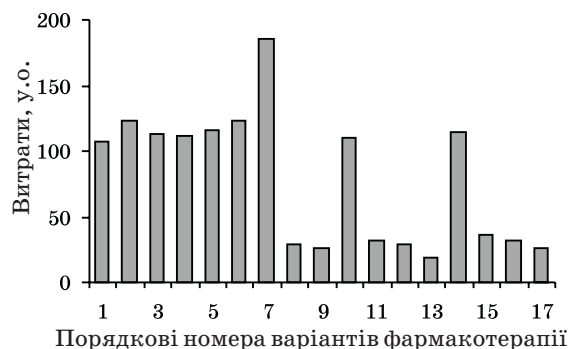
В межах кожного із опрацьованих варіантів фармакотерапії обґрунтовані загальні витрати на придбання лікарських препаратів за схемами

$S_b = V_k + V_k + \dots + V_k$  та  $S_{b/л} = V_{k/л} + V_{k/л} + \dots + V_{k/л}$ , де  $S_b$  – загальні витрати на курс лікування одного хворого;

$S_{b/л}$  – загальні витрати на один ліжкодень для одного хворого;

$V_k \dots V_k$  – витрати на придбання лікарських препаратів на курс лікування одного хворого;

$V_{k/л} \dots V_{k/л}$  – витрати на придбання лікарських препаратів у розрахунку на один ліжкодень.



Коливання загальної суми витрат ( $S_b$ ) на придбання лікарських препаратів на курс лікування одного хворого на ХГ в залежності від їх поєднання в опрацьованих варіантах за фармакотерапевтичною ознакою

Результати розрахунків за варіантом 1 наведені в таблиці.

Дослідженнями встановлено, що витрати на придбання лікарських препаратів для лікування хворих на ХГ підпадають під вплив ринкових чинників, які пов'язані з надходженням різних пропозицій від вітчизняних і закордонних виробників і наявною можливістю використання дозволених до обігу в Україні синонімів. Вказане обумовило подальші дослідження з метою з'ясування їх впливу на витрати для придбання лікарських препаратів. Для цього були запропоновані коригувальні коефіцієнти ( $K_{ц}$ ). Коефіцієнти за своїм значенням можуть коливатись від 1,00 як у більшу, так і у меншу сторону, в залежності від співвідношення між цінами на одиницю виміру базового лікарського препарату ( $D$ ) і цінами на них інших виробників або цінами на конкретний синонім.

Так, наприклад, базовий лікарський препарат Сторвас надходить від закордонного виробника за ціною, яка за значеннями коригувального коефіцієнта дорівнює 1,00. Але для цього лікарського препарату існують аналоги вітчизняного і закордонного виробництва, ціни на які за значеннями  $K_{ц}$  для вітчизняного препарату Аторвастатин дорівнюють 0,34 ум.од., для закордонних коливаються від 0,21 до 1,34 ум.од.: Торвакард – 0,21; Астин – 0,32; Торвакард – 0,33; Ліпітин А-10 – 0,39; Атокор – 0,77; Аторис – 0,85; Ліпримар – 1,34. Тому, якщо до схеми лікування замість базового лікарського препарату ввести той чи інший аналог, витрати коштів на фармакотерапію хворих на ХГ можуть бути скорочені. Перерахунок здійснюється за формулою  $D_s = D \cdot K_{ц}$ ,

*Фармакоекономічні параметри стандартів лікування хворих на хронічний гломерулонефрит (нефротичний синдром)*

Лікарські препарати	Потреба на курс лікування ( $P_k$ )	Фінансові витрати, ум. од.		
		на 1 упаковку ( $B_v$ )	на курс лікування ( $B_k$ )	на 1 ліжко-день ( $B_{к/д}$ )
Розчин аскорбінової кислоти 5 % по 2 мл № 10 в амп.	10 амп.	0,37	0,37	0,02
Гепарин 5000 ОД/мл по 5 мл № 1 у фл.	10 фл.	0,83	8,30	0,47
Метіонін по 0,025 № 50 в табл.	102 табл.	0,96	1,96	0,11
Розчин пентоксифіліну 2 % по 5 мл № 5 в амп.	15 амп.	0,50	1,50	0,09
Преднізолон по 0,005 № 40 в табл.	105 табл.	1,14	2,99	0,17
Розчин фуросеміду 1 % по 2 мл № 10 в амп.	24 амп.	0,31	0,74	0,04
Розчин альбуміну 10 % по 100 мл у фл.	3 фл.	24,56	73,68	4,21
Розчин піридоксину гідрохлориду 5 % по 1 мл № 10 в амп.	10 амп.	0,30	0,30	0,02
Розчин тіаміну хлориду 5 % по 1 мл № 10 в амп.	10 амп.	0,32	0,32	0,02
Розчин глюкози 5 % по 200 мл у фл.	15 фл.	0,44	6,60	0,38
Курантил по 0,025 № 100 в табл.	51 табл.	5,22	2,66	0,15
Еналаприл по 0,01 № 20 в табл.	17 табл.	0,79	0,67	0,04
Аскорутин № 50 в табл.	102 табл.	0,47	0,96	0,05
Сторвас по 0,01 № 30 в табл.	17 табл.	10,50	5,95	0,34
Загальна сума ( $S_b, S_{b/д}$ )			107,00	6,11

*Примітка.* Лікування в стаціонарі, середній ліжкодень – 17,5.

де  $D_s$  – перераховані витрати коштів на одиницю виміру введеного лікарського препарату;

$D$  – витрати коштів на одиницю виміру базового лікарського препарату;

$K_c$  – коефіцієнт перерахунку.

Наприклад, якщо замість Сторвасу використати Аторвастатин, розрахунки здійснюють за схемою  $D_s = D \cdot 0,34$ .

З метою диференціації можливого впливу вказаних ринкових чинників на витрати для придбання лікарських препаратів їх поділяють на три складові: «економ» (е), коли  $K_c$  знаходиться в межах від 1,00 до -1,00, тобто альтернативні пропозиції в цих межах сприяють зменшенню витрат на придбання лікарських препаратів; «інтерес» (і), коли  $K_c$  знаходиться в межах від 1,00 до +1,5, тобто альтернативні пропозиції в цих межах призводять до помірнього зростання витрат; «ризик» (р), коли значення  $K_c$  – в межах від +1,5 і більше, тобто можуть призвести до значного зростання витрат.

### Література

1. Колесник М.О. Спеціалізована допомога хворим нефрологічного профілю та шляхи її удосконалення. Актуальні проблеми нефрології: Зб. наук. праць. К.: Задруга, 2003; 9: 38–46.
2. Дудар І.О., Степанова Н.М. Шляхи сповільнення темпів прогресування хронічних захворювань нирок в клінічній практиці та експерименті. Укр. журн. нефрол. та діалізу 2004; 3: 42–50.

3. Семидоцкая Ж.Д., Оспанова Т.С., Бильченко О.С. О проблемах прогрессирования хронической почечной недостаточности. Врач. практика 2002; 2: 17–22.
4. Корут N.P. Chronic kidney disease: The new silent killer. JAOA 2006; 106, 3: 133–136.
5. Гиляревский С.Р. Современные принципы анализа экономической эффективности медицинских вмешательств. Экономика здравоохранения 2001; 9: 19–22.
6. Заліська О.М., Парновський Б.Л. Фармакоекономічні підходи до розвитку теорії та практики визначення потреби в лікарських засобах. Фарм. журн. 2003; 3: 25–31.
7. Кулиджанов А.Ю., Сиротко И.И., Корякин П.М. Фармакоэкономический расчет стоимости лечения внебольничной пневмонии. Военно-мед. журн. 2001; 1: 50–52.
8. Votter J. Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease. Nephrol. Dial. Transplant. 2002; 17, 9: 8–12.

#### ОПТИМИЗАЦИЯ ЗАТРАТ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

*Т.И. Ермоленко*

Исследованы экономические аспекты лекарственного обеспечения больных хроническим гломерулонефритом в условиях стационара путем обработки фармакоэкономических параметров их фармакотерапии соответственно стандартам лечения. Обоснован минимальный перечень лекарственных препаратов, их потребность на курс лечения и один койкодень в условиях стационарного лечения. Исследовано влияние дополнительных рыночных факторов на доступность и оптимизацию лекарственного обеспечения таких больных в целом.

**Ключевые слова:** фармакотерапия, затраты, хронический гломерулонефрит, корректировочный коэффициент, фармакоэкономика.

#### OPTIMIZATION OF EXPENSES IN THE TREATMENT OF THE CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS

*T.I. Ermolenko*

The economics aspects of medicinal maintenance of the chronic glomerulonephritis patients in conditions of the stationary treatment by processing pharmacoeconomics of parameters them pharmacotherapy according to the standards of treatment are investigated. The minimal list of medicinal preparations, their requirement on a rate of the treatment and one the bed-day in conditions of the stationary treatment is reasonable. The influence of the additional market factors on availability and optimization of medicinal maintenance of such patients as a whole are investigated.

**Key words:** pharmacotherapy, expenses, chronic glomerulonephritis, adjustment factor, pharmacoeconomics.

Поступила 14.11.08

## СТОМАТОЛОГІЯ

ЗАСТОСУВАННЯ ЛАБІОМЕТРІЇ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ  
ІНДИВІДУАЛЬНИХ ОРІЄНТАЦІЙ  
ОКЛЮЗІЙНИХ ПРОТЕТИЧНИХ ПЛОЩИН У ХВОРИХ,  
ЩО СТРАЖДАЮТЬ НА ПОВНУ АДЕНТІЮ*Г.Г. Гришанин, Н.В. Кричка, М.В. Кажоцина**Харківський національний медичний університет*

Запропоновано ряд розробок, спрямованих на поліпшення якості зубних протезів при ортопедичному лікуванні хворих з повною відсутністю зубів, у тому числі класифікація відношення альвеолярних відростків беззубих щелеп. Апробація в клініці цих розробок показала доцільність їх застосування для відновлення функції відкушування їжі, жування, чіткості і гучності вимови слів і естетики обличчя, що в кінцевому результаті поліпшує якість лікування хворих.

**Ключові слова:** функціональні відбитки, прикусні шаблони, повні знімні пластинкові протези, протетичні оклюзійні площини, штучні зуби.

Реабілітація не тільки зовнішнього вигляду, обличчя та посмішки, дикції у хворих, що страждають на повну адентію, але й, насамперед, втрачених функцій відкушування, жування, ковтання є актуальною проблемою. Вирішення проблеми залежить від ефективності реабілітації хворих після ортопедичного лікування повними знімними пластинковими протезами (ПЗПП). Наші особисті клінічні спостереження, а також дані низки авторів [1–3] свідчать, що від 20,0 до 24,9 % хворих зовсім не використовують ПЗПП, у 37,0 % випадків хворі вимушені пристосовуватися до їх незадовільної фіксації та стабілізації. Однією з причин згаданих вад є те, що на теперішній час відсутня індивідуальна орієнтація протетичних оклюзійних площин для конструювання штучних зубних рядів, що, на нашу думку, не сприяє надійній стабілізації ПЗПП на протезних ложах [1, 4–6].

У зв'язку із цим метою дослідження було визначення у хворих, що страждають на повну адентію, індивідуальної орієнтації протетичних оклюзійних площин штучних зубів у тривимірних координатах відносно протезних лож і рівня щілин ротового отвору, які утворені губами.

**Матеріал і методи.** Досліджували 110 хворих (48 чоловіків і 62 жінки), що страждають на повну адентію, та їх протези. Із загальної кількості хворих 15 мали нові протези, які-

ми вони не користувалися через незадовільну фіксацію і стабілізацію. Вимірювання висоти функціонального спокою нижньої щелепи здійснювали клінічним способом за допомогою штангенциркуля, а довжину губ і висоту альвеолярних відростків нижньої і верхньої щелеп – за допомогою учнівського рейсфедера та лінійки з міліметровим градуюванням. Висоту нижньої третини обличчя хворих визначали у функціональному спокої нижньої щелепи анатомо-фізіологічним методом за допомогою прикусних шаблонів. Валики прикусних шаблонів виготовляли з базисного воску, у якості базисів прикусних шаблонів використовували індивідуальні ложки-базиси з карбопласту, базиси розміщували на протезних ложах по черзі та здійснювали модулювання валиків. За допомогою прикусних шаблонів спочатку функціональним методом визначали центральне співвідношення беззубих щелеп. Потім після припасування базисів за допомогою функціональних проб отримували функціональні відбитки не тільки протезних лож щелеп, але й додатково відбитки вестибулярних поверхонь губ. Отримували відбитки при закритому роті під силою тиску жувальних м'язів. При цьому під час отримання відбитків хворим пропонували імітувати жувальні рухи та робити розмовні проби. Після цього на вестибулярній поверхні валика верхнього прикусного шаблону відмічали проекцію

з'явлення верхньої та нижньої губ на протязі щілини ротового отвору за допомогою штафтів з проволочки діам. 0,6 мм, які заглиблювали у валик. Потім за допомогою прикусних шаблонів зіставляли та закріплювали в артикуляторі гіпсові моделі протезних лож щелеп.

Довжину губ вимірювали у наступний спосіб. Спочатку вимірювали ділянки від межі перехідної зморшки, яка співпадала з краєм базису прикусного шаблону, до лінії на валику і відповідала змиканню країв губ. Таким чином отримували значення довжин верхньої і нижньої губи. Далі у положенні функціонального спокою нижньої щелепи вимірювали простір між гребенями альвеолярних відростків щелеп у вертикальних, трансверзальних і сагітальних площинах, а також визначали довжину верхньої і нижньої губи, здійснюючи лабіометрію. При цьому дослідженні користувалися термінологією та класифікацією довжин губ, запропонованою Н.В. Калініною [2]. Разом із тим ми не мали змоги використовувати оригінальні лабіометри конструкції ЦОЛІУВ разом із методикою, яка передбачає вимірювання тільки верхньої губи. Вимірювали довжини верхньої і нижньої губи, починаючи від перехідної зморшки до краю її співвідношення з гребенем альвеолярного відростка на кожній щелепі. Після вимірів у хворих визначали типорозміри довжин губ.

**Результати.** Характеристика довжини губ та критерії їх оцінки при вимірюванні наступні.

*Перший тип* – середня губа. Характеризується тим, що половина довжини губи, що починається від перехідної зморшки, доходить до верхівки альвеолярного відростка, а її друга половина знаходиться над альвеолярним відростком. Перший ступінь: половина губи (1/2 довжини), що починається від перехідної зморшки, збільшується до 2 мм, знаходиться на рівні гребеня альвеолярного відростка. Другий ступінь: половина губи (1/2 довжини), що починається від перехідної зморшки, зменшується до 2 мм, знаходиться на рівні гребеня альвеолярного відростка.

*Другий тип* – коротка губа. Характеризується тим, що більша частина довжини губи, що починається від перехідної зморшки, доходить до рівня гребеня альвеолярного відростка, а її друга половина знаходиться над рівнем гребеня альвеолярного відростка. Перший ступінь: половина губи (1/2 довжини), що починається від перехідної зморшки, збільшується до 5 мм, знаходиться на рівні гребеня альвеолярного відростка. Другий ступінь: край губи знаходиться майже на рівні гребеня альвеолярного відростка (у випад-

ках гіпертрофії альвеолярного відростка або атрофії м'язів, губи).

*Третій тип* – довга губа. Характеризується тим, що частина губи з меншою довжиною, що починається від перехідної зморшки, доходить до верхівки і знаходиться на рівні гребеня альвеолярного відростка, а її друга знаходиться над гребенем альвеолярного відростка. Перший ступінь: половина губи (1/2 довжини), що починається від перехідної зморшки, збільшується до 5 мм, знаходиться на рівні верхівки гребеня альвеолярного відростка, а над ним виступає частина губи із більшою довжиною. Другий ступінь характеризується тим, що частина довжини губи, що знаходиться на рівні гребеня альвеолярного відростка, зменшується до декількох міліметрів або зовсім співпадає з перехідною зморшкою (випадки значної або повної атрофії альвеолярного відростка).

Виходячи з отриманих даних, ми запропонували модифікувати класифікацію довжин губ за типами, враховуючи ступені довжини:

перший тип – середня – 1-го та 2-го ступенів;

другий тип – коротка – 1-го та 2-го ступенів;

третій тип – довга – 1-го та 2-го ступенів.

Дані вимірів довжин верхньої та нижньої губи у співвідношенні до основи альвеолярного відростка, ділянок, звідки прикріплюються губи, та міжальвеолярного простору дають змогу визначити орієнтацію щілини ротового отвору по відношенню до гребенів альвеолярних відростків. Завдяки цьому створюються умови для конструювання оклюзійних поверхонь штучних зубів, що забезпечує надійну стабілізацію протезів під час відкушування, жування, підвищує функціональну реабілітацію ортопедичного лікування хворих, що страждають на повну адентію, ППЗП.

Отже, дослідження довжини губ, які утворюють вестибулярну щілину рота, висоти гребенів альвеолярних відростків у ділянках губ хворих із беззубими щелепами в положенні функціонального спокою нижньої щелепи дає змогу індивідуалізувати модулювання оклюзійних поверхонь валиків. Базиси у вигляді індивідуальних ложок дозволяють здійснювати це модулювання у тривимірних просторах, тобто у сагітальній, трансверзальній та вертикальній площинах із урахуванням індивідуальних особливостей ширини та співвідношень їх до рівнів гребенів альвеолярних відростків, що враховується у модифікованій нами класифікації.

Важливим, на наш погляд, є те, що під час модулювання валиків прикусних шабло-

нів в артикуляторі використовується індувідуалізована, повна інформація щодо розташування щілини ротового отвору та її взаємовідношення з протезними ложами щелеп, а також їх просторова орієнтація, яку здійснювали за допомогою лабіометрії. Завдяки їй є змога набагато точніше орієнтувати у ро-

товому просторі протетичні поверхні штучних зубних рядів ПЗПП, спочатку при визначенні центрального співвідношення, а потім при конструюванні зубних рядів, що значно поліпшує фіксацію та стабілізацію знімних протезів у хворих на протезних ложах беззубих щелеп.

### Література

1. Варес Э.Я. Восстановление полной утраты зубов. Донецк: Медицина, 1993. 240 с.
2. Калинина Н.В., Загорский В.А. Протезирование при полной потере зубов. М.: Медицина, 1990. 223 с.
3. Уразаева Н.Н. Повышение эффективности фиксации полных пластиночных протезов при благоприятных анатомо-физиологических условиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. 11 с.
4. Кіндій Д.Д. Порівняльна характеристика методів полімеризації базисних пластмас. Питання ортопедичної стоматології: Зб. наук. праць. Полтава, 1997: 45–48.
5. Варес Э.Я. Протез и протезное ложе. Донецк: Медицина, 1990.
6. Голік В.П., Янішен І.В., Кричка Н.В., Кажоцина М.В. Методи дослідження індивідуальних анатомо-топографічних особливостей жувального апарату та їх результати у хворих з повною відсутністю зубів. Експерим. і клін. медицина 2008; 3: 145–148.
7. Воронов А.П., Лебеденко И.Ю., Воронов И.А. Ортопедическое лечение больных с полным отсутствием зубов. М.: Медпресс-Информ, 2006. 320 с.

### ПРИМЕНЕНИЕ ЛАБИОМЕТРИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОРИЕНТАЦИЙ ОККЛЮЗИОННЫХ ПРОТЕТИЧЕСКИХ ПЛОСКОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С ПОЛНОЙ АДЕНТИЕЙ

*Г.Г. Гришанин, Н.В. Кричка, М.В. Кажоцина*

Предложен ряд разработок, направленных на улучшение качества зубных протезов при ортопедическом лечении больных с полным отсутствием зубов, в том числе классификация соотношения альвеолярных отростков беззубых челюстей. Апробация в клинике разработок показала целесообразность их использования для восстановления функции приема пищи, четкости и громкости произношения слов и эстетики лица, что в конечном итоге улучшает качество лечения больных.

**Ключевые слова:** функциональные оттиски, прикусные шаблоны, полные съёмные пластиночные протезы, протетические окклюзионные плоскости, искусственные зубы.

### LABIOMETRIA USAGE FOR THE ESTIMATION OF THE OCCLUSIVE PROTECTIVE PLANES INDIVIDUAL ORIENTATION IN PATIENTS WITH TOTAL TEETH ABSENCE

*G.G. Grishanin, N.V. Krichka, M.V. Kazhotsina*

It was suggested the laboratories, which are directed on improvement of the quality of false teeth, classification of correction of the alveolar appendix of the toothless jaws. The clinical approbations of these researches showed the expediency of their application for the restoration of function of taking the meals, of clearness and loudness of pronunciation and esthetic norms of the face and as a result the improvement of the patients' with absolute teeth absence quality.

**Key words:** functional imprint, complete dental prosthesis, protective occlusive planes, artificial teeth.

Поступила 17.12.08

## МЕДИЦИНА ПРАЦІ

### МЕДИЦИНА ПРАЦІ ТА ЇЇ ЗНАЧЕННЯ У БАЗОВІЙ ПРОФЕСІЙНІЙ ПІДГОТОВЦІ ЛІКАРІВ В АСПЕКТІ БОЛОНСЬКОЇ СИСТЕМИ

**В.М. Лісовий, В.А. Капустник, В.О. Коробчанський, М.П. Воронцов**

*Харківський національний медичний університет*

Викладено матеріали, які стосуються значення медицини праці в системі професійної підготовки та в практичній діяльності лікаря загального фаху. Обговорюються основні методичні підходи до організації навчання студентів медицини праці з урахуванням вимог Болонської системи.

**Ключові слова:** медицина праці, профпатологія, додипломна підготовка лікарів, Болонська система.

Досвід світової медичної науки переконливо свідчить, що стан здоров'я працюючого населення залежить від впливу багатьох виробничих факторів – фізичних, хімічних, біологічних, психологічних, що можуть бути безпосередньою причиною розвитку професійно обумовлених захворювань, отруень і травм. Згідно з даними ВООЗ, 3–5 % ВВП розвинених країн втрачається внаслідок небезпечного й нездорового виробничого середовища. Тому в медичному і соціально-економічному аспекті необхідним є всебічний аналіз стресових явищ, що спричинені умовами праці, зокрема високою інтенсивністю виробничої діяльності. Вирішальну роль грають довгострокові інвестиції в людину, що забезпечують оптимальний для здоров'я стан промислово-трудоного середовища та максимальне збереження корисних для суспільства функцій працездатного населення [1].

Останніми роками на фоні соціально-економічних процесів, що відбуваються в Україні, внаслідок негативного впливу шкідливих виробничих чинників спостерігається тенденція до збільшення нещасних випадків, професійних і загальних захворювань серед працюючих, масштаби яких дозволяють говорити про епідемію травматизму і захворювань, пов'язаних із роботою [2, 3–5].

Щороку в Україні на виробництві виявляються професійні захворювання в середньому у 6,0–6,5 тис. працівників, травмуються близько 20–25 тис., з яких майже 1,0–1,5 тис. із смертельним наслідком [6]. Ризик загибелі та травмування працівників на 100 тис.

працюючих в Україні вищий у 8,5 раза у порівнянні з Великобританією, у 3 рази – з Японією, у 2 рази – з Німеччиною [2]. Причини майже 73 % нещасних випадків і аварій на виробництві в Україні є організаційними, 14 % – технічними, 13 % – психофізіологічними [5]. Про незадовільний санітарно-гігієнічний стан робочих місць свідчать результати спеціальних лабораторних досліджень на робочих місцях: проби з перевищенням допустимого рівня пилу складають 33 %, шуму – 47 %, вібрації – 49 %. Крім того, у сфері промисловості та у сільському господарстві використовуються морально застарілі технології та обладнання, а 760 тис. машин, механізмів, транспортних засобів не відповідають вимогам безпеки і гігієни праці [2].

Аналіз профпатології показує, що в структурі її переважають захворювання пилової етіології – пневмоконіози та хронічні бронхіти (> 50 % усіх), вібраційно-шумова – вібраційна хвороба та кохлеарні неврови (до 10 %) і захворювання опірно-рухового апарату (до 15 %), у тому числі артрози, радікулопатії, нейроміофасцикуліти тощо. Патологія хімічної етіології складає у середньому 3–5 % [4].

Активна профілактика професійно обумовленої захворюваності населення набула глобального характеру і стала найважливішою складовою усіх державних і міжнародних програм з охорони здоров'я.

В програмах ВООЗ підкреслюється, що концептуальним завданням сучасної медицини праці є ефективний захист здоров'я пра-

цюючих на робочих місцях. Охорона здоров'я на робочому місці дозволяє лікареві проводити систематичну роботу серед працюючого населення на індивідуальному рівні, а трудове виробниче середовище є основним місцем для надання адресної первинної медико-санітарної допомоги з укріплення здоров'я дорослої частини населення протягом тривалого часу. Програма з укріплення здоров'я на робочих місцях повинна передбачати [1]:

- створення безпечного для здоров'я виробничого середовища;
- зменшення впливу на працюючих факторів ризику з урахуванням специфіки того чи іншого виробничого середовища, зменшення стресів;
- попередження нещасних випадків та своєчасне лікування професійних захворювань;
- попередження фізичних небезпечностей для здоров'я і активну боротьбу з ними;
- скринінг працюючих;
- зменшення психосоціальних факторів ризику на робочих місцях.

В Міжгалузевій комплексній програмі України «Здоров'я нації на 2002–2011 роки» з урахуванням світового і Європейського досвіду головними напрямками поліпшення здоров'я працюючих визначені наступні [3]:

- реалізація комплексних заходів щодо зниження рівня професійної захворюваності в усіх галузях промисловості, де мають місце шкідливі виробничі чинники;
- здійснення на промислових підприємствах заходів медичної, психофізіологічної та психогігієнічної реабілітації професійної дієздатності робітників;
- забезпечення регулярного нагляду за умовами праці і дотриманням вимог гігієни та безпеки праці;
- здійснення за участю міжнародних організацій заходів з питань поліпшення гігієни та безпеки праці;
- регулярне проведення сучасної системи медичних оглядів працюючих у всіх галузях промисловості.

Практичним рішенням усіх медико-профілактичних проблем охорони здоров'я працюючих займається медицина праці. Медицина праці (Occupational Health) є інтегрованою, мультидисциплінарною складовою системи охорони здоров'я, що об'єднує гігієну праці, профпатологічну службу, медико-соціальну експертизу, реабілітацію та тісно співпрацює з охороною праці [7].

Успішне розв'язання зазначених проблем охорони здоров'я працюючого населення вимагає від лікарів широких професійно орієнтованих знань і умінь з медицини праці і по-

стійного удосконалення їх з урахуванням міжнародного досвіду лікарської підготовки на основі вимог Болонської системи.

Навчання і підготовку фахівців у галузі професійної гігієни, безпеки здоров'я на виробництві ВООЗ виділяє як пріоритетну проблему. Актуальність цієї проблеми, за даними експертів ВООЗ, обумовлена тим, що в умовах сучасного технічного прогресу створюються нові технології і промислові процеси, із впровадженням яких у виробництво виникають нові професійні фактори патогенного ризику, котрі викликають у працюючих різні професійні захворювання. Ось чому в аспекті сучасної медицини праці існує необхідність для кожного практикуючого лікаря надати комплексну професійну оцінку психосоціальним виробничим факторам і використанню ергономіки. Усе це актуалізує нагальну необхідність перегляду питань, пов'язаних із навчанням і підготовкою лікарів з урахуванням реальних потреб в галузі профілактики і лікування професійних хвороб [8]. Належний рівень навчання з питань охорони праці має забезпечуватися за допомогою подальшого системного розвитку усіх форм навчання, підготовки та перепідготовки кадрів з медицини праці, у тому числі з використанням різних форм дистанційного навчання (Internet-технологій), відповідних навчальних програм тощо.

Отже, одним з пріоритетних розділів професійно орієнтованої загальної лікарської підготовки повинна бути сучасна медицина праці, яка має здійснюватись у вигляді додипломної, післядипломної підготовки, а також всебітньо визнаного безперервного професійного розвитку лікаря протягом усього періоду його діяльності.

Формування системи лікарських знань і умінь з питань медицини праці повинно послідовно проводитись на основі кваліфікаційних вимог галузевого стандарту вищої медичної освіти України (2003). Освітньо-кваліфікаційна характеристика (ОКХ) стандарту стосовно підготовки лікаря за спеціальністю «Лікувальна справа» визначає кінцеві цілі навчання, типові задачі лікарської діяльності та практичні уміння з питань медицини праці та профпатології, якими повинен володіти випускник медичного ВНЗ.

В умовах лікувальної установи, на виробництві в межах надання первинної медико-санітарної допомоги лікар має здійснювати систему санітарно-гігієнічних і профілактичних заходів і демонструвати конкретні професійні уміння, необхідні для вирішення практичних проблем медицини праці (табл. 1).

Одним з практично важливих розділів медицини праці на додипломному етапі підго-

Таблиця 1. Лікарські уміння з медицини праці

Шифр умінь за ОКХ	Зміст умінь щодо
2.ПФ.С.01 ЗР.0.05	Формування сприятливого виробничого середовища
2.ПФ.С.01 ЗР.0.04	Режиму діяльності та відпочинку
2.ПФ.С.01 ЗР.0.06	Первинної профілактики захворювань і травм
2.ПФ.С.01 ЗР.0.02	Формування групи здорових людей, що підлягають диспансерному нагляду, зокрема представників професій, що мають проходити обов'язковий диспансерний нагляд
2.ПФ.С.03 ПР.0.11	Виявлення груп ризику
2.ПФ.С.03 ПР.0.14	Виявлення факторів ризику

товки лікаря є професійна патологія. Оволодіння студентами професійними знаннями і уміннями з профпатології повинно постійно інтегруватися з оволодінням такими дисциплінами, як гігієна, епідеміологія, соціальна медицина та охорона здоров'я, клінічні та ін.

Зважаючи на мультидисциплінарний характер змісту науки, ВООЗ відзначає, що професійна патологія як галузь суттєво розширилась і за своїми завданнями і змістом все більше наближається до клінічної медицини і внутрішніх хвороб.

У зв'язку із модернізацією виробництва і технологій суттєво ускладнилися професійні фактори ризику в різних галузях промисловості, де з'явилися нові професійні шкідливості, що значно ускладнює етіологію та клінічну симптоматику професійних хвороб і затрудняє ідентифікацію професійних факторів ризику, а також діагностику та лікування професійно обумовленої патології [8].

Враховуючи усі ці аспекти сучасної медицини праці, майбутні лікарі на етапі доклінічної і клінічної підготовки повинні отримати адекватну підготовку для кваліфікованого розпізнавання професійних факторів ризику, з якими безпосередньо пов'язаний розвиток професійних хвороб. Саме це забезпечує виконання головного завдання практикуючого лікаря та його умінь – послідовно етіопатогенетично на основі вимог доказової медицини обґрунтувати клінічний діагноз професійно обумовленої патології, використовуючи при цьому епідеміологічні методи дослідження виробничих факторів ризику, що стали причиною розвитку професійного захворювання [8]. При цьому в процесі викладання профпатології слід звертати увагу студентів на те, що в теперішній час навколишнє середовище, у якому мешкають робітники, часто суттєво не відрізняється від того, у якому вони працюють, і вплив несприятливого навколишнього середовища може збільшувати дію виробничих несприятливих факторів. Отже, здоров'я родини все більше залежить не тільки від виробничої ситуації,

у якій працює людина, але й від екологічних факторів. Тому, за твердженнями експертів ВООЗ, усі практикуючі лікарі у своїй професійній діяльності будуть постійно стикатися з проблемами впливу роботи на здоров'я пацієнтів і займатися широким колом питань, які потребують адекватної підготовки лікаря в галузі профгігієни та профпатології. Клінічно орієнтовні знання лікарів, безумовно, сприятимуть більш успішному діагностичному розпізнаванню професійно обумовленої патології і підвищенню ефективності медичних втручань [8].

Ось чому відповідно до концепції ВООЗ підготовка студентів у галузі профгігієни та профпатології є одним з найважливіших аспектів сучасної вищої медичної освіти. Вона має забезпечити досягнення практично орієнтовних навчальних цілей підготовки лікарів, до яких належать [8]:

- чітке розуміння взаємозв'язку між виробництвом і здоров'ям працюючих;
- визначення впливу роботи на фізичний та психічний стан людини;
- цілеспрямоване використання спеціальних медичних знань під час проведення клінічних обстежень, при встановленні діагнозу, лікуванні, реабілітації, здійсненні профілактичних і оздоровчих заходів.

Необхідність комплексної клінічної оцінки стану здоров'я пацієнтів і визначення їх здатності до праці свідчать про особливу актуальність для лікаря загальної практики систематичних базових знань в галузі профгігієни та профпатології. Крім того, в історію хвороби кожного пацієнта обов'язково слід включити дані про його теперішню і попередню професію [8].

В розділі клінічної підготовки студентів на додипломному етапі особливе місце займає діагностування та оцінка так званих донозологічних станів. Гігієнічна донозологічна діагностика дозволяє лікареві своєчасно виявити ранні латентні форми захворювань і відхилень у стані здоров'я осіб, котрі не пред'являють конкретних скарг і вва-

жають себе здоровими, а також визначити на індивідуальному рівні особливості адаптації працюючих до комплексу виробничих факторів ризику і пов'язані з ними зміни стану здоров'я. Під час донозологічної діагностики основна задача полягає в тому, щоб визначити ступінь адаптації організму людини до умов навколишнього середовища і виявити можливі зміни функціональних резервів на стадії преморбідних станів [9].

Своєчасне раннє виявлення біологічних реакцій і преморбідних станів людини в умовах конкретного виробництва складає основу сучасної професійної медицини та гігієни. Саме на цій основі забезпечується повсякденна оцінка ефективності профілактичних заходів з тим, щоб підтримувати рівні дії виробничих факторів у межах гігієнічних норм, що забезпечують постійно нормальний рівень здоров'я працюючих або можливість раннього виявлення загрози здоров'ю. Такий підхід дозволяє обґрунтувати необхідність проведення відповідних індивідуальних профілактичних і оздоровчих заходів. Тому для ефективної охорони праці необхідні безперервні контрольні спостереження за здоров'ям працюючих і навколишнім середовищем на робочих місцях з урахуванням специфічних професійних шкідливостей кожного конкретного виробництва. Крім того, в програмах охорони здоров'я працюючих повинні враховуватись ергономічні критерії відповідності можливостей організму людини вимогам щодо забезпечення оптимального здоров'я і продуктивності праці, а також психологічні особливості виробничої діяльності як важливі детермінанти успішної діяльності і самопочуття людини [10].

Отже, в процесі викладання профпатології студенти повинні чітко засвоїти, що рання діагностика, своєчасне етіопатогенетичне лікування та реабілітація постраждалих є одним з найважливіших шляхів успішної боротьби з професійними захворюваннями. Поряд з цим попередження професійних захворювань потребує врахування лікарем інтегральної залежності формування патології від дії тих чи інших професійних шкідливостей, а також обов'язкового виявлення впливу на її розвиток багатьох неспецифічних факторів, таких як умови життя, перенесені раніше захворювання, шкідливі звички, спадковість та ін. [4].

За даними спеціальних досліджень, у сучасному суспільстві суттєво збільшилася небезпечність для здоров'я чинників біологічного, генетичного, соціального та поведінкового характеру. Встановлено ефект потенціювання цих чинників при комбінованому впливі, а отже, розвиток різних професійних

і непрофесійних захворювань. Тому основою найбільш ефективної стратегії боротьби з професійними хворобами є комплексна система попередження ризику для здоров'я факторів виробничого середовища, прогнозування виникнення, формування і впливу професійних захворювань згідно з вимогами сучасної доказової медицини [7]. Зважаючи на це, ВООЗ підкреслює, що у сучасних умовах життя людини нереалістично боротись із впливаючими на здоров'я виробничими факторами без урахування усіх умов життя працюючих [10].

Наведені практично орієнтовні положення мають бути засвоєні студентами під час вивчення профпатології. Одночасно їх увагу слід звернути на те, що у справі попередження профпатології практично важливим питанням для лікаря є необхідність визначення індивідуальної чутливості та особливостей адаптації організму кожного працюючого до впливу несприятливих факторів виробничого середовища та трудового процесу і здійснення на цій основі психофізіологічного професійного відбору як заходу первинної індивідуальної профілактики захворювань. Ризик розвитку профпатології суттєво збільшується при наявності підвищеної чутливості біологічної системи організму до несприятливої дії шкідливих виробничих факторів. Регулярний моніторинг стану адаптації організму в процесі трудової діяльності дозволяє своєчасно виявити серед працюючих групи підвищеного ризику і з урахуванням цього здійснити диференційовані профілактичні та оздоровчі заходи на робочих місцях, корекцію функціонального стану та профілактичне лікування [11].

В процесі вивчення розділу профпатології студентам необхідно також засвоїти низку організаційних положень практичної медицини праці, зокрема щодо обліку та моніторингу професійних захворювань. Динамічне спостереження і контроль за наявністю профпатології і створення на цій основі системи персонального обліку осіб, у яких встановлено професійне захворювання, дозволяє здійснити довгострокове персоналізоване спостереження за цим контингентом і забезпечити надання хворим адекватної медико-санітарної допомоги [12]. Під час вивчення студентами цих важливих медико-соціальних аспектів професійної захворюваності необхідно підкреслити значення поточних медичних оглядів працюючих. Об'єктивна статистика професійної захворюваності залежить не тільки від умов праці, але й від якості проводжуваних медичних оглядів [12].

Більшість діагнозів профпатології встановлюється не за результатами періодичних медичних оглядів, а під час звернень потерпі-

лих по медичну допомогу [12], які часто бувають запізненими, вже при наявності виражених клінічних ознак профпатології та загальних соматичних захворювань. У 95 % випадків професійні захворювання діагностуються на пізніх стадіях, коли реабілітаційні заходи не дають необхідного ефекту [13].

Одночасно, оцінюючи клінічний стан здоров'я працівника, лікареві слід також урахувати, що шкідливі фактори умов праці можуть спричинити не тільки розвиток професійних захворювань, але й становлення патогенетичних механізмів виникнення та прогресування загальних соматичних захворювань, які визначають як парaproфесійні. Профпатологія може маскувати ознаки інших соматичних хвороб, які становлять значну загрозу працівникові внаслідок несвоєчасної діагностики та адекватного лікування [11]. Тому під час аналізу профпатології слід обов'язково враховувати, що особи, які працюють у шкідливих умовах, зазнають подвійного впливу негативних факторів: поряд з виробничими на організм працюючих одночасно впливають інші фактори, зокрема екологічні умови життя тощо [14].

Комплексний підхід до аналізу і діагностування профпатології розвиває клінічне мислення лікаря, а також сприяє всебічно обґрунтованому діагнозу з урахуванням вимог сучасної доказової медицини.

В програмі додипломної підготовки лікарів слід також приділяти увагу деяким специфічним аспектам проблеми. Зокрема, збільшення частки жіночої праці, що спостерігається в різних галузях промисловості, потребує врахування цього важливого факту. В цьому розділі у першу чергу необхідно враховувати проблеми професійної придатності до конкретного виду роботи з урахуванням підвищеної чутливості організму жінок до низки професійних шкідливостей, передусім в аспекті репродуктивного здоров'я [8].

Медичні проблеми, що пов'язані з працею жінок, обов'язково включають спеціальні засоби захисту материнства та планування сім'ї. І з цих позицій, за висновками ВООЗ, робоче місце слід розглядати як частину людського суспільства, що відображає проблеми як чоловіків, так і жінок. У зв'язку з цим на практиці нерідко може виникати потреба ергономічної адаптації робочого місця з метою компенсації фізичних, фізіологічних і психосенсорних обмежень жіночого організму для ефективного захисту дитородної функції [8]. При цьому в державних програмах України щодо охорони здоров'я існують спеціальні законодавчі акти, які цілеспрямовано регулюють питання безпеки праці жінок на виробництві, захисту їхнього загального і репродуктивного здоров'я. В першу чергу до них відносяться Наказ МОЗ України № 256 від 29.12.1993 р. «Про затвердження Переліку важких робіт та робіт із шкідливими і небезпечними умовами праці, на яких забороняється застосування праці жінок», Наказ МОЗ України № 241 від 10.12.1993 р. «Про затвердження граничних норм підймання і переміщення важких речей жінками».

Отже, комплекс питань, що охоплює вивчення на додипломному етапі клінічних аспектів медицини праці і профпатології, визначає практично орієнтовні кінцеві цілі базової загальної лікарської підготовки у відповідності до вимог стандарту вищої медичної освіти України. Освітньо-професійна програма (ОПП) стандарту виділяє систему навчальних блоків змістовних модулів, у межах яких передбачається обов'язкове оволодіння студентами-медиками лікарськими професійними вміннями стосовно профілактики, діагностики і лікування профзахворювань (табл. 2).

У додипломній підготовці суттєве значення має формування умінь майбутніх лікарів вести санітарно-просвітницьку роботу серед

Таблиця 2. Лікарські вміння з профілактики, діагностики і лікування профзахворювань

Шифр умінь за ОПП	Зміст умінь
ПП.030	Володіти принципами проведення профвідбору
ГО.032	Обґрунтовувати значення психологічних знань для майбутньої професійної діяльності людини
ПП.041	Складати план засобів щодо попередження профзахворювань
ПП.078	Проводити диференціальну діагностику складних професійних і ускладнених загальносоматичних захворювань і ставити попередній діагноз
ПП.040	Складати план лікувальних заходів при гострих і хронічних профзахворюваннях
ПП.037	Проводити обстеження хворого, ставити попередній діагноз і визначати тактику ведення хворих на найбільш розповсюджені профзахворювання

населення, уміння надавати необхідну інформацію відносно збереження здоров'я та профілактики, у тому числі профзахворювань і травматизму на виробництві.

В програмах охорони здоров'я працюючих інформованість працівника про умови праці та існуюче трудове законодавство має особливе значення. У справі захисту здоров'я на робочому місці необхідним є обов'язкове залучення самого працівника як важливої ланки до поліпшення умов праці на виробництві. Саме такий підхід забезпечує підвищення відповідальності працівників за збереження власного здоров'я, а також їхньої прихильності до здорового способу життя [7].

Підвищення рівня освіченості роботодавців і працівників з питань безпеки праці і збереження здоров'я на робочому місці суттєво розширює можливості ефективного управління ризиком здоров'ю. Важливим при цьому є збереження принципу рівних можливостей забезпечення здоров'я для всіх працюючих [7].

Відповідно до Міжнародної програми ВООЗ із проблем підготовки і навчання кадрів у галузі профгігієни особливої уваги потребують питання надання первинної медико-санітарної допомоги, охорони і зміцнення здоров'я на виробництві. І одним з основоположних аспектів виконання цієї програми є обов'язкове проведення лікарями санітарно-просвітницької роботи серед працюючого населення, бо усі працюючі мають право на одержання адекватної інформації стосовно факторів ризику, з якими вони стикаються під час роботи, а також засобів захисту від них на робочому місці. В діяльності медичного персоналу санітарна освіченість працюючих є основним компонентом медико-санітарної допомоги, оскільки вона націлена передусім на збереження та укріплення здоров'я і активну профілактику професійно обумовлених захворювань [8].

Основна мета такої діяльності лікаря на виробництві – залучити до профілактичних заходів щодо виключення або суттєвого зменшення виробничих ризиків, усунення причин нещасних випадків і профзахворювань кожного працівника. Такі дії спрямовані на підвищення мотивації працівників до безпечної праці і збереження їх власного здоров'я у часи виробничої діяльності. Важливо, щоб саме такий підхід був нормою життя кожного працюючого.

З урахуванням наведених положень лікарі мають ставитись до працюючого не тільки як до пацієнта (або як до потенціального пацієнта), здоров'я якого необхідно підтримувати в оптимальному стані, але й як до соціального партнера, який приймає активну участь у програмах професійної гігієни [8].

Для підвищення ефективності санітарно-просвітницької роботи серед працюючих лікар повинен враховувати індивідуальні психофізіологічні особливості працівників, вивчати характер поведінки, фактори, які суттєво впливають на стан здоров'я і працездатність (куріння, вживання алкоголю, фізична активність та ін.).

Формування здорового способу життя працюючого населення – важливий компонент індивідуального здоров'я людини і профілактики професійних захворювань. За твердженням ВООЗ, сумлінне ставлення людини до роботи невіддільне від здорового способу життя [8].

Оволодіння студентами уміння систематично проводити санітарно-просвітницьку роботу і навчання населення збереженню здоров'я є обов'язковим елементом і однією з кінцевих цілей базової лікарської підготовки. ОПП Стандарту вищої медичної освіти України спеціально виділяє такий вид фахової діяльності лікаря, як ГО 012 «Використовувати педагогічні методи у професійній діяльності».

Програмою базової додипломної підготовки лікаря загальної практики з питань професійної медицини та гігієни передбачено приділяти велику увагу етичним і правовим аспектам діяльності, які спеціально визначені у міжнародних програмах ВООЗ. Зокрема, під час проведення епідеміологічних досліджень, що стосуються захворювань і травм, пов'язаних із роботою, а також при використанні одержаних при цьому результатів слід суворо дотримуватися міжнародних етичних норм, для чого необхідні [15]:

- згода на проведення досліджень на основі повної об'єктивної інформованості учасників дослідження;
- захист від шкідливих наслідків, характерних для конкретного медичного дослідження;
- обґрунтованість дослідження з точки зору користі для його учасників і суспільства;
- інформованість учасника про результати індивідуального дослідження;
- дотримання суворої конфіденціальності даних про стан здоров'я індивіда.

Ці норми закріплені в ОПП галузевого Стандарту вищої медичної освіти і вимагають від випускників практично орієнтовних умінь стосовно деонтологічної і морально-етичної підготовки, які мають бути засвоєні в процесі навчання (табл. 3).

Усі аспекти охорони здоров'я працюючих у державі мають широку законодавчу базу, яку складають такі документи:

- Основи законодавства України про охорону здоров'я (1992);

Таблиця 3. Лікарські уміння з деонтологічної і морально-етичної підготовки

Шифр умінь за ОПП	Зміст умінь
ГО.024	Застосовувати моральні, етичні та фахові норми в професійній лікарській діяльності
ПА.021	Демонструвати володіння морально-етичними принципами ставлення до живої людини і її тіла як об'єкта клінічного дослідження
ГП.007	Володіти принципами медичної деонтології, запобігати виникненню ятрогеній і коригувати наслідки ятрогенних впливів

• Закон України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» (1994);

• Закон України про охорону праці (2002);  
 • Постанова Кабміну України «Про порядок проведення державного соціально-гігієнічного моніторингу» (2006);

• «Загальнодержавна програма поліпшення стану безпеки, гігієни праці та виробничого середовища на 2006–2011 роки» [6];

• Міжгалузєва комплексна програма «Здоров'я нації на 2002–2011 роки» [3].

Ці та інші документи на державному рівні забезпечують цілеспрямовану систему нагляду за створенням сприятливих для здоров'я умов праці, високого рівня працездатності, а також проведення профілактичних і оздоровчих заходів.

«Загальнодержавна програма поліпшення стану безпеки, гігієни праці та виробничого середовища на 2006–2011 роки» [6] визначає наступні пріоритетні напрямки ефективного вирішення питань медицини праці та невідповідності умов праці вимогам санітарних і гігієнічних правил і норм:

• розвиток служб медицини праці і поліпшення системи медико-санітарної допомоги на виробництві;

• удосконалення порядку проведення медичних оглядів, а також медичної соціальної та професійної реабілітації осіб, які працюють у важких, шкідливих та небезпечних умовах;

• здійснення соціально-гігієнічного моніторингу умов праці та стану здоров'я працівників, керування професійним ризиком у критичних галузях виробництва з високим рівнем ушкодження здоров'я працівників;

• розробка та удосконалення методів діагностики, профілактики, лікування професійних і виробничо обумовлених захворювань;

• поліпшення умов праці на робочих місцях шляхом розробки та впровадження новітніх технологій і техніки, які забезпечують безпечні, комфортні умови праці, впровадження нових видів колективного захисту працівників;

• впровадження у виробництво нових видів засобів індивідуального захисту працюючих від дії шкідливих факторів.

Пріоритетами медицини праці є також [7]:

• регулярне проведення загальнооздоровчих заходів;

• проведення добору в професії, що вимагає особливих психофізіологічних якостей людини;

• впровадження здорового способу життя;  
 • навчання робітників і роботодавців з медицини праці.

В процесі додипломної підготовки лікарів з урахуванням вимог Болонської декларації студенти мають бути ознайомлені з міжнародними програмами ВООЗ, МОТ, що стосуються рішення актуальних проблем охорони здоров'я працюючого населення.

Вища медична освіта України в умовах глобалізації має послідовно долучитися до європейських стандартів підготовки лікарів на засадах Болонського процесу, в тому числі з питань профгігієни та профпатології. Кредитно-модульна система підготовки фахівців є одним із шляхів оптимізації навчального процесу, визнаним європейським стандартом та інструментом реалізації мобільності студентів і викладачів [6]. З урахуванням міжнародного досвіду сучасна вища медична школа повинна цілеспрямовано готувати лікарів, які можуть жити і ефективно працювати в межах єдиного Європейського і світового наукового і освітнянського простору, прагнути до здобуття нових знань, самостійно оволодівати новими формами інформації, засвоювати все краще, що є в інших країнах, у тому числі в галузі медицини праці.

Зважаючи на це, студенти мають бути детально ознайомлені з пріоритетними програмами ВООЗ у галузі профгігієни та комплексних профілактичних заходів щодо охорони здоров'я працюючих [10, 15, 16].

Головною метою таких програм є наступне:

• виявити і взяти під контроль існуючі на робочому місці усі хімічні, фізичні, механічні, біологічні та психологічні фактори, шкідливість яких доведена; зменшити або усунути вплив специфічних професійних чинників ризику;

• забезпечити необхідну відповідність анатомічних, фізіологічних і психологічних особливостей працюючих тим вимогам, що пред'являє професійна діяльність до фізич-

них і розумових здібностей людини, тобто ергономічну адекватність;

- забезпечити ефективні засоби захисту осіб, які піддаються впливу виробничих шкідливостей, а також підвищити рівень їхньої резистентності;

- виявити і поліпшити ті умови праці, які можуть відігравати роль у загальному погіршенні здоров'я працюючих з тим, щоб загальна захворюваність у групах різних професій не перевищувала захворюваності усього населення;

- проводити роз'яснювальну роботу серед усіх працівників з тим, щоб вони виконували свій обов'язок стосовно захисту і укріплення власного здоров'я;

- здійснювати на підприємствах цільові програми охорони здоров'я, що передбачають загальне оздоровлення та реабілітацію працюючих;

- виявити ранні ознаки порушень здоров'я працюючих і на цій основі обґрунтувати відповідні профілактичні та оздоровчі заходи, що попереджують професійні захворювання.

Таким чином, одним з відповідальних розділів сучасної професійної загальнолікарської підготовки є послідовне вивчення практично значущих проблем медицини праці як важливої складової загальнодержавної програми охорони здоров'я населення. Як свідчить світовий досвід, своєчасне надання первинної медико-санітарної допомоги на робочому місці, активна профілактика професійних захворювань, отруєнь і травм носить довгостроковий характер і має на меті збереження й зміцнення здоров'я працівників, а також їх високої працездатності. Відповідно до Стандарту вищої медичної освіти України ця програма охоплює важливі виробничі функції і задачі діяльності лікаря за фахом «Лікувальна справа».

На основі наведених даних надається можливість визначити основні організаційні та методологічні принципи загальнолікарської підготовки стосовно проблем медицини праці.

*Принцип безперервності, міжпредметної інтеграції, логічної і методологічної послідовності навчання.* Відповідно до нього вивчення проблем медицини праці має здійснюватись як цілісна інтегрована система формування лікарських знань, умінь і навичок, яка повинна бути спрямована на досягнення кінцевих цілей професійної підготовки лікаря загального фаху на основі вимог ОКХ та ОПП Стандарту вищої медичної освіти України.

З урахуванням постійно зростаючого значення проблем медицини праці в охороні здо-

ров'я населення і профілактики професійно обумовлених захворювань ці питання мають бути включені в усі розділи базової підготовки лікаря. Наведений принцип навчання передбачає обов'язкову протягом усього періоду додипломного навчання інтеграцію усіх розділів доклінічної і клінічної підготовки майбутніх лікарів – гуманітарної, природничо-наукової, професійної та практичної з урахуванням міжнародних програм ВООЗ щодо охорони здоров'я працівників на робочому місці. Саме такий принцип комплексного інтегрованого вивчення проблеми суттєво розширює й зміцнює пізнавальну базу і забезпечує найбільш успішне оволодіння студентами знаннями та вміннями щодо актуальних практичних питань сучасної медицини праці.

*Принцип професіоналізації знань медицини праці.* Відповідно до нього викладання медицини праці в розділах доклінічної і клінічної підготовки має бути чітко професійно орієнтовним на рішення актуальних практичних проблем охорони здоров'я працюючого населення в межах освітньо-професійних вимог і кінцевих цілей підготовки лікаря і передбачати цілеспрямоване вивчення в першу чергу тих пріоритетних медико-профілактичних і клінічних проблем, рішення яких вимагається повсякденною професійною діяльністю лікаря загальної практики.

*Принцип діяльності як концептуальна основа практично-орієнтовного навчання студентів-медиків на базі освітньо-професійних вимог ОКХ і ОПП.*

Найбільш успішне оволодіння студентами знаннями та вміннями, що стосуються профілактичних лікувально-діагностичних і реабілітаційних втручань відносно професійних захворювань, у найбільш повному обсязі досягається передусім в умовах самостійної діяльності. Тому під час клінічних лекцій, практичних занять біля ліжка хворого студенти мають приймати активну участь в обговоренні спільно з викладачем питань обстеження, встановлення діагнозу, лікувальних і реабілітаційних втручань відносно пацієнтів з професійними захворюваннями. Саме цього вимагає Болонська система – збільшення обсягу контрольованої самостійної роботи і активних форм навчання студентів [17, 18]. При цьому студенти повинні засвоїти, що з точки зору деонтологічних і правових норм право пацієнта отримати належну медичну допомогу (профілактичну, діагностичну, лікувальну, реабілітаційну) і професійний обов'язок лікаря її надати обов'язково повинні збігатися.

В усіх формах контролю знань студентів-медиків на основі кредитно-модульної сис-

теми навчання необхідно проводити цілеспрямовану перевірку рівня професійної медико-профілактичної і клінічної підготовки в галузі медицини праці і профпатології. Ці вимоги набувають особливого значення останнім часом у зв'язку з введенням у сис-

тему додипломної підготовки тестових іспитів, які у відповідності до вимог галузевого Стандарту вищої медичної освіти визначають загальну готовність випускників до самостійної лікарської діяльності, у тому числі в галузі медицини праці.

### Література

1. Здоровье–21: Политика достижения здоровья для всех в Европейском регионе. ВОЗ-32. Задача на 21-е столетие. Европ. регион. бюро ВОЗ. Копенгаген, 1998. 231 с.
2. Кундиев Ю.И. Медицина труда: профилактика или компенсация? Пробл. медицины труда. К., 1998: 281–282.
3. Міжгалузева комплексна програма «Здоров'я нації на 2002–2011 роки». К., 2002. 88 с.
4. Ефимова М.А. Основные итоги и перспективы изучения профессиональной заболеваемости в Украине. Пробл. медицины труда. К., 1998: 227–230.
5. Загальнодержавна програма поліпшення стану безпеки, гігієни праці та виробничого середовища на 2006–2011 роки. Безпека життєдіяльності: Всеукр. наук.-попул. журн. К.: Основа, 2003; 10: 2–6.
6. Концепція загальнодержавної програми поліпшення стану безпеки, гігієни праці та виробничого середовища на 2006–2011 роки. Схвалено Кабміном України від 11.05.2006 р. № 269-р.
7. Кундиев Ю.И., Нагорна А.М., Чернюк В.І. Стратегія забезпечення умов праці і збереження здоров'я працюючих в Україні на 2006–2011 роки. Укр. журн. мед. праці 2005; 1–4: 4–11.
8. Подготовка и обучение кадров в области профессиональной гигиены. ВОЗ, Женева, 1989. 49 с.
9. Казначеев В.П., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Донозологическая диагностика в практике массовых обследований населения. Л.: Медицина, 1980. 208 с.
10. Профессиональная гигиена: контроль за состоянием производственной среды и здоровьем человека. ВОЗ, Женева, 1976. 62 с.
11. Вищипан В. Профілактика професійних захворювань: науковий підхід. СЕС. Проф. мед. 2006; 1: 16–19.
12. Кундиев Ю.И., Нагорна А.М., Степаненко А.В. Удосконалення системи обліку та моніторингу професійних захворювань на основі новітніх інформаційних технологій. Гигиена труда; Вып. 33. К., 2002: 11–14.
13. Думський В. Профілактика професійної патології. СЕС. Проф. мед. 2006; 2: 52–54.
14. Ветров С. Професійні захворювання: як уберегти працюючих. СЕС. Проф. мед. 2005; 6: 47–49.
15. Эпидемиология связанных с работой болезней и несчастных случаев. ВОЗ, Женева, 1991. 74 с.
16. Синглтон В.Т. Введение в эргономику. ВОЗ, Женева, 1974. 148 с.
17. Вища медична освіта України і Болонський процес: навчальний посібник (За ред. В.Г. Кременя). Авт. колектив: М.Ф. Степко, Я.Я. Болюбаш, В.Д. Шинкарук, В.В. Грубінко, І.І. Бабін. Тернопіль: Навч. книга – Богдан, 2004. 384 с.
18. Пидаев А.В., Передерий В.Г. Болонский процесс в Европе. Что это такое и нужен ли он Украине? Одес. гос. мед. ун-т, 2004. 192 с.

### МЕДИЦИНА ТРУДА И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В БАЗОВОЙ ДОДИПЛОМНОЙ ПОДГОТОВКЕ ВРАЧЕЙ В АСПЕКТЕ БОЛОНСКОЙ СИСТЕМЫ

*В.Н. Лесовой, В.А. Капустник, В.А. Коробчанский, М.П. Воронцов*

Изложены материалы, касающиеся значения медицины труда в системе профессиональной подготовки и практической деятельности врача общей практики. Обсуждаются основные методические подходы к организации обучения студентов медицине труда с учетом требований Болонской системы.

**Ключевые слова:** медицина труда, профпатология, додипломная подготовка врачей, Болонская система.

### MEDICINE OF LABOUR AND ITS SIGNIFICANCE INTO BASIC PREGRADUATION PREPARATION OF DOCTORS IN ACCORGANCE OF BOLOGNA SYSTEM

*V.N. Lesovoy, V.A. Kapustnic, V.O. Korobchanskiy, M.P. Vorontsov*

Materials about significance of labour medicine in the system of professional preparation of general practical activity are presented. It is discussed main methodical requirements to organization of students study for labour medicine in the pregraduation stage. It is necessary taken into account peculiarities of Bologna system of students study.

**Key words:** medicine of labour, professional pathology, pregraduation preparation, Bologna system.

Поступила 23.09.08

## АКАДЕМИК ВАЛЕНТИН ИВАНОВИЧ ГРИЩЕНКО К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



Академик В.И. Грищенко – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, талантливый врач акушер-гинеколог, выдающийся ученый с мировым именем, человек с широким диапазоном научных интересов, новатор и изобретатель, талантливый педагог, отзывчивый, добрый, чуткий и очень скромный человек.

Валентин Иванович Грищенко родился 27 ноября 1928 г. в Харькове, в семье врача акушера-гинеколога, заслуженного деятеля науки и техники СССР, проф. И.И. Грищенко. Трудовую деятельность начал в 1943 г. в качестве киномеханика в эвакогоспитале, где работал главным хирургом его отец. После окончания средней школы в 1945 г. поступил одновременно в два харьковских института – политехнический и медицинский. Однако интерес к медицине и влияние родителей, особенно отца, способствовали тому, что Валентин Иванович полностью посвятил себя изучению медицины. После окончания с отличием лечебного факультета ХМИ в 1951 г. его принимают в клиническую ординатуру отдела акушерства и гинекологии Харьковского НИИ охраны материнства и детства

им. Н.К. Крупской (ОХМД). С 1954 г. он младший, а с 1956 г. – старший научный сотрудник института ОХМД. Здесь он был учеником профессора В.И. Константинова, много занимался хирургической деятельностью. В связи с интересом к педагогической работе в течение года вел занятия по акушерству и гинекологии на кафедре акушерства и гинекологии ХМИ, руководимой проф. В.Ф. Матвеевой. В 1957 г. зачислен ассистентом, а с 1962 г. – доцентом кафедры акушерства и гинекологии ХМИ. В течение 18 лет (с 1965 г.) В.И. Грищенко был проректором по научной работе ХМИ. С 1966 г. по настоящее время – профессор, а с 1968 г. – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Харьковского государственного медицинского института (ныне национального университета). С 1983 г. одновременно является директором Института проблем криобиологии и криомедицины (ИПККиК) НАН Украины.

В 1954 г. защитил кандидатскую, а в 1964 г. – докторскую диссертации.

Под руководством В.И. Грищенко на кафедре получили развитие новые научные направления. Исследовались активность моноаминоксидазы, обмен гормонов эпифиза, мелатонина, серотонина, кининоген-кининовой системы при нормальных родах и при нарушениях родовой деятельности. Изучалась проблема гестозов беременных. О патогенезе и методах лечения этой патологии Валентином Ивановичем были написаны три монографии. Изучались также хемилюминесценция сыворотки крови и околоплодных вод для диагностики состояния плода, состояние сердечно-сосудистой системы плода при артериальной гипотонии у беременных, особенности вилочковой железы плода в течение беременности. Глубоко исследовались проблема крупного плода, этиологические факторы развития макросомии. Предложены новые методы диагностики и лечения гипоксии и гипотрофии плода, в том числе краниocereбральной гипотермией, тканевой трансплантацией. Разработана система прогнозирования с помощью ЭВМ состояния плода при гипоксии.

Проблемами репродукции человека В.И. Грищенко занимается в течение последних двух десятилетий. Он первым в Украине для лечения бесплодия начал применять вспомогательные репродуктивные технологии: метод искусственной инсеминации спермой мужа и донора, метод экстракорпорального оплодотворения и др. Были разработаны новые противозачаточные средства, методы прерывания беременности, лечения эндокринного бесплодия лазерным излучением, краниocereбральной гипотермией, реинфузиями аутокрови больных, облученной ультрафиолетовым излучением, тканевой трансплантацией.

Более 25 лет кафедра работает в тесном контакте вначале с Физико-техническим институтом низких температур, а затем с ИПКиК НАН Украины. В результате этого сотрудничества получило развитие новое направление в медицине – применение низких температур в акушерстве и гинекологии с терапевтической и лечебной целью. Был разработан криохирургический метод лечения дисфункциональных маточных кровотечений, эрозий шейки матки.

Международный патент получен на метод сверхбыстрого замораживания спермы и эмбрионов человека и животных. В настоящее время на базе Харьковского акушерско-гинекологического центра функционирует созданный первым в Украине криобанк эмбриональных клеток, тканей и донорской спермы.

Благодаря исследованиям, проведенным под руководством академика В.И. Грищенко, впервые в Украине в 1991 г. родилась девочка, зачатие которой произошло *in vitro*.

Важное место занимают исследования В.И. Грищенко в изучении патогенеза криоразрушений и криозащиты эмбриональных, гемопоэтических и плодовых клеток человека, плаценты, пуповинной крови.

Изучение возможностей сочетания низких температур с другими физическими факторами (ультразвук, лазер, плазменный скальпель) позволило создать новые криохирургические методы.

В 1979 г. В.И. Грищенко был избран членом-корреспондентом, в 1983 г. – действительным членом НАН Украины.

Результаты научных исследований академика В.И. Грищенко доложены на международных конгрессах и симпозиумах в США, Канаде, Мексике, Марокко, Индии, Израиле, Швеции, Дании, Финляндии, в странах СНГ, в Украине.

Под руководством В.И. Грищенко кафедра акушерства и гинекологии стала опорной в Украине, является современным высококвалифицированным лечебно-диагностическим учреждением. По его инициативе на базе 1-й городской больницы (теперь 5-го родильного дома) впервые в Украине с 1978 г. были организованы выездные реанимационные акушерско-гинекологические бригады, оказавшие помощь и спасшие жизнь многим женщинам в различных лечебных учреждениях г. Харькова и области.

В клинике Валентин Иванович ежедневно консультирует больных женщин, участвует в различных врачебных манипуляциях, выполняет разнообразные хирургические операции.

Под руководством В.И. Грищенко начиная с 80-х годов прошлого века и до настоящего времени проводятся исследования в области стволовых клеток.

В.И. Грищенко проводит большую общественную работу. Он является председателем научного общества по криобиологии и криомедицине Украины, заместителем председателя Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, главным редактором журнала «Проблемы криобиологии», членом редколлегии журналов «Акушерство и гинекология», «Педіатрія, акушерство та гінекологія», «Cryobiology», «Cryoletters», «Cell reservation», членом Международного комитета по материнской смертности, общества криохирургов, Всемирного общества криобиологов и общества криомедицины, Европейского общества акушеров-гинекологов. С 1980 г. он – эксперт ВОЗ.

Валентин Иванович Грищенко награжден рядом правительственных наград: орденами «Знак Почета», Октябрьской Революции, медалями «За доблестный труд», «За заслуги в охороні здоров'я ім. академіка М.Д. Стражеска». Удостоен Государственных премий УССР, СССР, Украины в области науки и техники, за книгу «Аntenатальная смерть плода» – премии им. В.Ф. Снегирева АМН СССР. В 1992 г. ему присвоено звание заслуженного деятеля науки и техники Украины. В 1997 г. награжден орденом «Відзнака Президента за заслуги» III ст., а в 2002 г. – орденом «Відзнака Президента за заслуги» II ст. Академик В.И. Грищенко является лауреатом премии АН Украины им. А.А. Богомольца.

В 2001 г. Международный комитет «European contrasts limited» по результатам научных и практических достижений присудил В.И. Грищенко звание «Руководитель XXI века», с вручением золотой медали, и причислил его к числу лидеров Европейского сообщества XXI века. В 2002 г. В.И. Грищенко был удостоен Международной награды «Золотой свиток» в номинации «Руководитель года». Биографическое общество США признало его «Человеком 2004 года».

В 2005 г. под руководством В.И. Грищенко создан Украинский научный медицинский центр акушерства, гинекологии и репродуктологии Минздрава Украины, который также является учебно-производственной базой кафедры акушерства и гинекологии № 1 ХНМУ.

В.И. Грищенко подготовил 30 докторов и 136 кандидатов медицинских и биологических наук, имеет более 1000 печатных работ, из них 20 монографий, 8 учебников, 135 авторских свидетельств и патентов.

Валентин Иванович – прекрасный педагог, постоянно передает свои знания и опыт молодежи. Он всегда доброжелателен, но вместе с тем и требователен к тем, кто решил выбрать специальность врача акушера-гинеколога, а также ученого-криобиолога и криомедика.

Все, кто знает Валентина Ивановича, всегда испытывают чувство глубокого удовлетворения от общения с ним.

В.И. Грищенко является гордостью отечественной науки, здравоохранения, организатором новых направлений в биологии и медицине, ученым, признанным в мировой науке.

*Ректорат Харьковского национального  
медицинского университета*

*Коллектив кафедры акушерства  
и гинекологии № 1*

## ЮРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ ОДИНЕЦЬ ДО 70-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ



15 березня 2009 року виповнилося 70 років від дня народження лікаря-педіатра, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету Юрія Васильовича Одиця.

Народився Юрій Васильович у селі Плішивець Гадяцького району Полтавської області в родині службовця. Після закінчення з відзнакою Полтавського медичного училища навчався на педіатричному факультеті Харківського медичного інституту, який також закінчив з відзнакою. У 1963–1964 рр. працював лікарем-педіатром у Полонській районній лікарні Хмельницької області, потім головним лікарем Полонського будинку дитини.

Далі трудове життя Ю.В. Одиця пов'язане з Харківським медичним інститутом. У 1965 р. він вступив до аспірантури на кафедру шпитальної педіатрії. Його становлення як вченого і клініциста пройшло під керівництвом наукового консультанта кафедри чл.-кор. АМН СРСР, проф. В.О. Белоусова, завідувача кафедри проф. Г.Ф. Доброгаєвої і чл.-кор. АН УРСР, заслуженого діяча науки, завідувача кафедри патфізіології проф. Д.Є. Альперна. Це були видатні вчені, педагоги, клініцисти вітчизняної медицини.

У 1969 р. Ю.В. Одиця блискуче захистив кандидатську дисертацію «Иммунологические процессы и некоторые гуморальные показатели крови при неспецифических пневмониях у детей», а в 1984 р. – докторську дисертацію за темою «Клинико-патогенетическая характеристика нарушений гемодинамики и их терапия при неотложных состояниях, обусловленных острыми бронхолегочными заболеваниями у детей раннего возраста».

З 1968 р. працює асистентом кафедри шпитальної педіатрії ХМІ, з 1976 р. – доцентом, з 1984 р. на новоствореній кафедрі дитячих хвороб № 2 доцентом, а з 1987 р. професором цієї кафедри, яку очолює з 1996 р. (у 2000 р. кафедра перейменована на кафедру факультетської педіатрії, а з 2008 р. у зв'язку з переходом на кредитно-модульну форму навчання реорганізована в кафедру педіатрії № 2 ХНМУ).

Основними науковими напрямками роботи проф. Ю.В. Одиця є патологія серцево-судинної та бронхолегеневої систем у дітей, нефрологія та гематологія дитячого віку, невідкладні стани в педіатрії.

Свій ювілей Юрій Васильович зустрічає значними науковими здобутками: понад 310 наукових праць, серед них 5 монографій і підручників, 30 навчальних посібників і методичних вказівок, 8 патентів на винаходи. Під його керівництвом захищено 11 кандидатських дисертацій і 4 магістерські роботи. В численних наукових працях відображено досвід діагностики, лікування та профілактики невідкладних станів при ускладнених формах пневмоній у дітей; розроблено питання серцево-судинної, ниркової недостатності, визначено роль та місце гемосорбції, лікувального плазмаферезу, цитаферезу та інших еферентних методів при лікуванні тяжких форм захворювань у дітей. Висловлено сучасні погляди на імунні та неімунні механізми розвитку гломерулонефриту. Впроваджено у схему лікування імунноконфліктних і аутоімунних захворювань у дітей цитостатики, пульс-терапію глюкокортикостероїдами та цитостатиками, синхронізацію пульс-терапії та лікувального плазмаферезу.

Багато часу Ю.В. Одиця приділяє навчально-методичному забезпеченню викладання педіатрії. Уперше в Україні ним написано навчальний посібник з педіатрії для іноземних студентів англійською мовою. Він – блискучий оратор, талановитий педагог. Лекції Юрія Васильовича відзначаються глибоким науковим змістом, що принесло йому заслужену шану студентів і лікарів. Він постійно у творчому пошуку прогресивних форм і методів навчання.

З 1984 р. Ю.В. Одиця керує загальноінститутським відділом інтернатури, з 2000 р. він – ректор з науково-педагогічної роботи, відповідальний за лікувальну роботу.

Юрій Васильович – ініціатор впровадження нових методів діагностики та лікування в педіатрії, один із фундаторів обласних, міських і міжрайонних дитячих відділень реанімації та інтенсивної терапії в м. Харкові та Харківській області. З 1971 по 1977 р. він виконував обов'язки позаштатного спеціаліста обласного управління охорони здоров'я з невідкладної допомоги дітям. В останні роки організував дитяче відділення гравітаційної хірургії крові та штучної нирки для дітей на базі міської дитячої клінічної лікарні № 16, один з ініціаторів впровадження прогресивних методів лікування за протоколами «ВФМ» гострих лейкоемій у дітей. Глибина і широта клінічного мислення є важливими рисами характеру цього Педіатра з великої літери.

Професор Ю.В. Одиця – член двох спеціалізованих вчених рад із захисту дисертацій, головний редактор журналу «Врачебная практика», член редакційних колегій журналів «Здоровье ребенка», «Експериментальна і клінічна медицина», «Медицина сьогодні і завтра».

---

За натхнену працю Ю.В. Одинець нагороджений значком «Отличнику здравоохранения», низкою почесних грамот МОЗ України. У 2007 р. одержав почесне звання «Заслужений лікар України». Колеги, однодумці, вдячні учні щиро вітають Юрія Васильовича з ювілеєм та зичать шановному ювілярові доброго здоров'я, подальших творчих успіхів у благородній справі служіння дітям.

*Ректорат Харківського національного  
медичного університету*

*Колектив кафедри педіатрії № 2*