

# ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТКАНЕЙ ПЕРИБРОНХИАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ И СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

*Харьковский национальный медицинский университет*

В ткани мозгового вещества лимфатических узлов при острой сердечной недостаточности увеличена популяция макрофагов (CD56) на фоне некоторого дефицита как Т-, так и В-лимфоцитов, а также клеток-продуцентов иммуноглобулинов и интерлейкинов. В ткани селезенки на фоне склеротических и дистрофических изменений наблюдается активация макрофагальной системы, увеличение супрессорной активности Т-клеточной популяции, активация иммуноглобулинпродуцирующей системы и продукции ИЛ-6.  
**Ключевые слова:** острая сердечная недостаточность, перибронхиальные лимфатические узлы, селезенка, иммунокомпетентные клетки.

У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечаются нарушения как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, в основе которых лежат нарушения микроциркуляции и сложные процессы воспалительного повреждения тканей [1, 2]. Изменения иммунной системы, происходящие в организме в норме и патологии, чрезвычайно динамичны, что, видимо, связано с постоянно происходящими процессами пролиферации, дифференцировки, миграции, кооперации, продукции биологически активных веществ лимфоцитами, их апоптоза [2–10]. В предыдущих исследованиях нами показаны изменения в ткани легких при острой сердечной недостаточности (ОСН) [11], однако представляет интерес изучение изменений во всей иммунной системе, в том числе и в периферических иммунных органах, к которым относятся перибронхиальные лимфатические узлы и селезенка, где не только уничтожаются чужеродные частицы, но и происходит размножение лимфоцитов, поступающих затем в органы и ткани для поиска чужеродных объектов [12–16]. Данные о содержании функционально активных клеток иммуноглобулинпродуцирующих лимфоцитов и иммунорегуляторных популяций Т-лимфоцитов в В- и Т-зонах, макрофагов паренхимы селезенки и перибронхиальных лимфатических узлов при патологии сердечно-сосудистой системы отрывочны и не систематизированы.

Целью настоящего исследования явилось изучение морфологических и иммуногистохимических изменений лимфатических узлов и селезенки при ОСН.

**Материал и методы.** Исследованы лимфатические узлы и селезенка в 18 аутопсийных наблюдениях (судебно-медицинский материал) у лиц зрелого и пожилого возраста (35–65 лет). Причинами смерти в 9 случаях были ДТП и механическая асфиксия (контроль) и в 9 – внезапная коронарная смерть. Во всех наблюдениях исключены воспалительные заболевания.

Методы исследования тканей лимфатических узлов и селезенки описаны в работе [10].

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики.

**Результаты и их обсуждение.** Лимфатические узлы при ОСН, так же как и в контроле, были покрыты соединительнотканной капсулой, несколько утолщенной в области ворот. От внутренней поверхности капсулы вглубь паренхимы лимфатического узла отходили утолщенные по сравнению с контролем соединительнотканные трабекулы. Краевой синус был несколько расширен, с немногочисленными макрофагами, в том числе содержащими в цитоплазме темно-коричневый и черный пигмент (пыль), лимфоцитами, преимущественно CD3 и CD22. Промежуточные корковые синусы были узкими, а мозговые – более широкими, чем в контроле. Среди клеточных эле-

ментов в синусах определялись макрофаги (CD56), Т-лимфоциты (CD3, CD8 и CD4), а также В-лимфоциты (CD22), рис. 1 и 2. Относительные объемы этих клеток приведены в табл. 1.

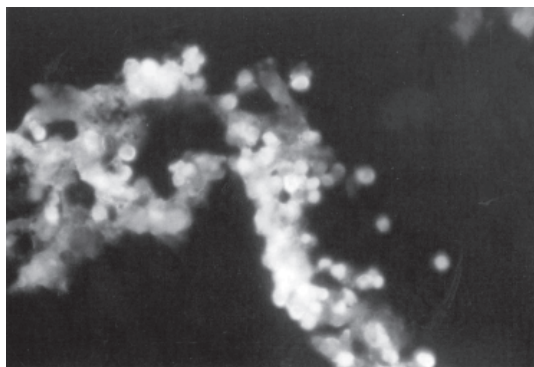


Рис. 1. Немногочисленные CD3 в краевом синусе лимфатического узла контрольной группы. Непрямой метод Кунса с МКА к CD3, × 400

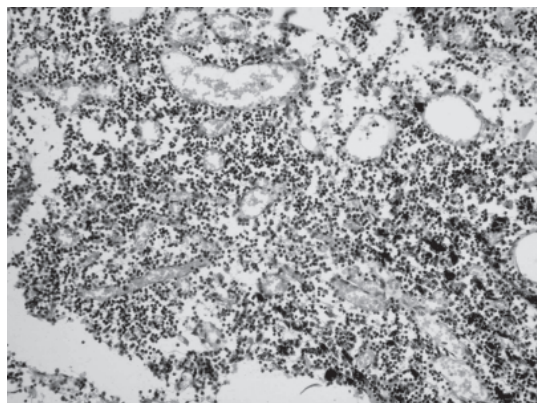


Рис. 2. Макрофаги с фагоцитированной пылью в лимфатическом узле контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

Практически во всех наблюдениях в мозговом веществе, в составе мякотных тяжей, мозговых синусах как в контроле, так и при ОСН выявлялись многочисленные макрофаги, в цитоплазме которых отмечалось накопление темно-коричневого и черного пигмента (рис. 2). Этот же пигмент локализовался свободно между клеточными элементами. При окраске по ван Гизон вокруг пигмента выявлялась соединительная ткань, окрашивающаяся в красный цвет.

Гистоструктура описываемых лимфатических узлов при ОСН соответствовала таковой в контроле, кроме нескольких случаев, когда отмечалось замещение паренхимы лимфатического узла соединительнотканым компонентом и жировой клетчаткой (рис. 3). При этом лимфоидный компонент лимфатического узла был атрофирован. В остальных наблюдениях в лимфатических узлах можно было определить кору, паракортикальное и мозговое веще-

Таблица 1. Иммуногистохимические показатели препаратов перибронхиальных лимфатических узлов (n=9) при острой сердечной недостаточности (ОСН), (M±m) %

Показатель	Группы	
	контроль	ОСН
Клетки, экспрессирующие рецепторы		
CD3	47,0±3,5	45,0±2,4
CD4	70,0±7,0	65,0±3,0
CD8	28,0±2,0	22,0±1,2
CD22	9,0±0,6	14,0±1,4*
CD56	3,0±2,0	3,0±1,8 <sup>#</sup>
CD4/CD8	2,5±0,3	2,95±0,40
Продуцирующие клетки		
ИЛ-1	1,8±0,2	0,90±0,01 <sup>^</sup>
ИЛ-6	1,4±0,3	0,50±0,02 <sup>^</sup>
IgM	4,0±0,2	2,0±0,1 <sup>^</sup>
IgA	0,6±0,07	0,30±0,02*
IgG	5,0±0,5	3,0±0,3

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

ство, хотя по сравнению с контролем границы между этими зонами были смазаны из-за опустошения всех указанных функциональных зон.

Как правило, в коре выявлялись немногочисленные фолликулы, преимущественно мелких и средних размеров. Крупные фолликулы со светлыми центрами были единичными. В составе светлых центров выявлялись все указанные клоны иммунных клеток с преобладанием В-лимфоцитов, плазмобластов и макрофагов (рис. 4). Были отмечены фолликулы, в которых макрофаги, содержащие пыль в ци-

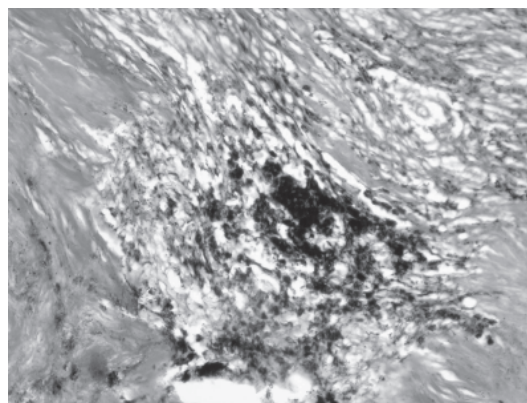


Рис. 3. Лимфатический узел с выраженным склерозом при острой сердечной недостаточности. Обилие макрофагов с фагоцитированной пылью. Атрофия лимфоидного компонента. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

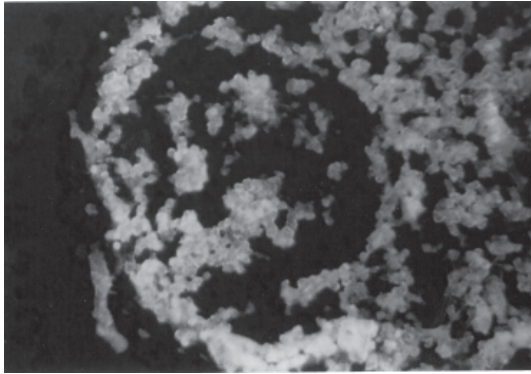


Рис. 4. Крупный фолликул со светлым центром в лимфатическом узле при острой сердечной недостаточности. Скопление CD22. Непрямой метод Кунса с МКА к CD22,  $\times 200$

топлазме, преобладали над другими иммунными клетками. В целом же среди лимфоцитов коры преобладали В-лимфоциты, экспрессирующие рецепторы к CD22, там же встречались клетки-продуценты IgM, IgG и реже IgA. По периферии фолликулов и в диффузном корковом плато выявлялись Т-лимфоциты – CD3, CD8, CD4.

В паракортикальной зоне локализовались Т-лимфоциты. В некоторых наблюдениях, там, где паракортикальная зона выглядела более темной, определялась картина «звездного неба». Среди Т-лимфоцитов выявлялись CD3, CD8 и CD4. Вокруг посткапиллярных венул и на границе паракортикальной зоны и мозгового вещества встречались В-лимфоциты (CD22), а также макрофаги, в цитоплазме которых содержалась пыль.

В мякотных тяжах локализовались преимущественно макрофаги, часть из которых экспрессировала рецепторы к CD56, другие макрофаги эти рецепторы не экспрессировали. Общим для тех и других являлась загруженность цитоплазмы в большей или меньшей мере темно-коричневым и черным пигментом. Кроме того, в мякотных тяжах были отмечены В-лимфоциты (CD22), встречались плазмобласты и плазмоциты-продуценты IgM, IgA и IgG.

Соединительнотканый компонент мякотных тяжей был развит чрезмерно. Во многих наблюдениях это проявлялось склеротическими изменениями. В большинстве изученных лимфатических узлов сосуды были резко расширены и полнокровны по сравнению с контролем, что, по-видимому, связано с особенностями танатогенеза при ОСН.

Таким образом, проведенные иммуногистохимические исследования лимфатических узлов при ОСН по сравнению с контролем выявили некоторые особенности. В перибронхиальных лимфатических узлах определялись признаки склеротических процессов, соче-

тающихся с атрофией и клеточным опустошением лимфоидного компонента. При этом преимущественно в мозговом веществе лимфатических узлов выявлялось обилие макрофагов, в цитоплазме которых, а также в межклеточном пространстве паренхимы узла локализовалась пыль. Среди основных клонов иммунных клеток было отмечено увеличение популяции макрофагов (CD56) на фоне некоторого дефицита как Т-лимфоцитов (в основном супрессоров), так и В-лимфоцитов, а также клеток-продуцентов иммуноглобулинов и интерлейкинов. Внутри популяции Т-клеток ослабевала супрессорная активность, вследствие чего повышался иммунорегуляторный индекс.

При исследовании селезенки было установлено, что так же, как и в контроле, гистологическая структура ее не была нарушена. Однако происходило разрастание соединительнотканного компонента, вследствие чего утолщались трабекулы, отходящие от капсулы вглубь паренхимы органа. Кроме того, отмечалось разрастание соединительной ткани периваскулярно как в белой, так и красной пульпе селезенки. При этом во всех наблюдениях определялось четкое разделение на белую и красную пульпу.

При ОСН несколько увеличивался относительный объем белой пульпы и составлял  $(40,0 \pm 3,5) \%$ , уменьшался объем красной пульпы –  $(49,0 \pm 4,0) \%$  и достоверно увеличивался относительный объем стромы и сосудов –  $(11,0 \pm 1,0) \%$ . Увеличение фолликулов, видимо, было обусловлено расширением периваскулярных Т-зон из-за повышения плотности клеточных элементов в этих зонах. Если плотность клеток, расположенных в В-зоне, практически была равна таковой в контроле, то в Т-зоне она была увеличена (табл. 2).

Таблица 2. Морфометрические показатели селезенки ( $n=9$ ) при острой сердечной недостаточности ( $M \pm m$ )

Показатель	Группы	
	контроль	ОСН
Плотность лимфоцитов в $1 \text{ мм}^2$ площади фолликула, экз.		
Т-зона	$10123 \pm 156$	$11486 \pm 168$
мантийная зона	$8234 \pm 120$	$8264 \pm 134$
Относительный объем, %		
белая пульпа	$39,0 \pm 2,3$	$40,0 \pm 3,5$
красная пульпа	$54,0 \pm 4,4$	$49,0 \pm 4,0$
строма и сосуды	$7,0 \pm 0,7$	$11,0 \pm 1,0^*$

\*  $p < 0,05$ .

Фолликулы белой пульпы были разных размеров с преобладанием крупных и средних экземпляров. Так же, как и в контроле, зональность в фолликулах четко выявлялась. В периваскулярных зонах локализовались преимущественно CD3, CD4, CD8, встречались CD22, а также CD56. Последние особенно хорошо были представлены в тех фолликулах, в которых отмечалась картина «звездного неба» (рис. 5 и 6).

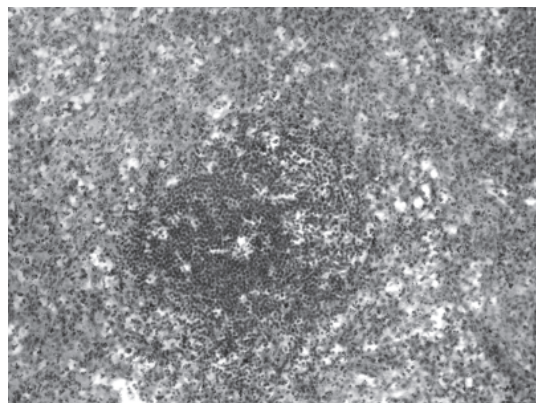


Рис. 5. Четко выраженная густоклеточная Т-зона с картиной «звездного неба» в фолликуле селезенки при острой сердечной недостаточности. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

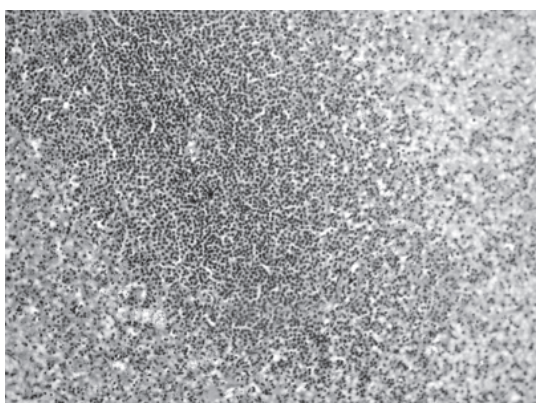


Рис. 6. Объемная Т-зона в фолликуле селезенки контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

В мантийных зонах преобладали В-лимфоциты (CD22), а также отмечались клетки-продуценты IgM и IgG, макрофаги и немногочисленные Т-лимфоциты. Светлые центры, как и в контроле, встречались в единичных фолликулах, были мелкими и состояли из Т- (CD3) и В-лимфоцитов (CD22), плазмобластов (IgM, IgG), макрофагов (CD56), а также клеток-продуцентов ИЛ-1 и ИЛ-6 (рис. 7).

Центральная артерия фолликула была расположена, как правило, эксцентрично. Обращало на себя внимание изменение стенок артериол и мелких артерий. Эти сосуды имели суженный просвет, местами полностью облитерированный. Сужение просвета сосудов было связано, как правило, со склеротически-

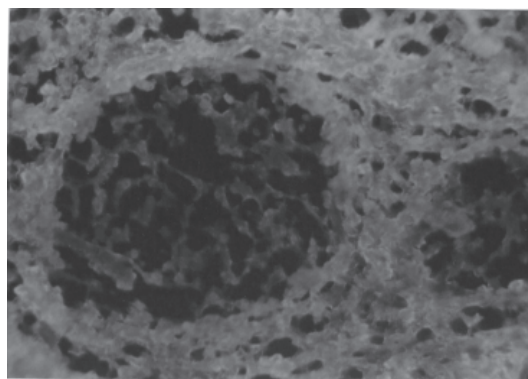


Рис. 7. Обилие В-лимфоцитов в мантийных зонах фолликула селезенки контрольной группы. Непрямой метод Кунса с МКА к CD22, × 400

ми изменениями и гиалинозом сосудистой стенки. В относительно неизмененных артериях эндотелиальные базальные мембраны были слабо, а местами умеренно и ярко ШИК-позитивны, эндотелиоциты имели признаки дистрофических и некробиотических изменений, очагово наблюдалась их пролиферация и десквамация.

Красная пульпа селезенки выглядела более полнокрвной и густоклеточной по сравнению с контролем. Среди клеточных элементов красной пульпы отмечались CD3, CD4, CD8, CD56, CD22, а также клетки-продуценты IgM, IgG, изредка IgA. Относительные объемы этих клеток приведены в табл. 3.

Таблица 3. Иммуногистохимические показатели в препаратах селезенки (n=9) при острой сердечной недостаточности, (M±m) %

Показатель	Группы	
	контроль	ОСН
Клетки, экспрессирующие рецепторы		
CD3	33,0±2,4	38,0±2,7*
CD4	72,0±6,0	71,0±5,0
CD8	22,0±2,1	26,0±2,8
CD22	56,0±5,0	52,0±4,5 <sup>#</sup>
CD56	9,0±0,8	9,4±0,6
CD4/CD8	3,2±0,3	2,73±0,5 <sup>#</sup>
Продуцирующие клетки		
ИЛ-1	1,7±0,2	1,4±0,1 <sup>#</sup>
ИЛ-6	1,3±0,1	1,8±0,2 <sup>#</sup>
IgM	1,7±0,4	2,1±0,6
IgA	0,10±0,01	0,10±0,03
IgG	2,2±0,1	2,7±0,2 <sup>#</sup>

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

Как видно из табл. 3, увеличен относительный объем CD3, а среди них CD8. Немного возросла популяция CD56, тогда как относительный объем CD22 незначительно снизился, в то же время возросло количество плазмобластов-продуцентов IgG и IgM, а также клеток-продуцентов ИЛ-6 (рис. 8).

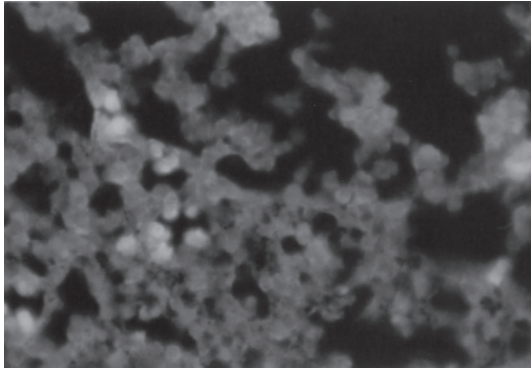


Рис. 8. Скопление продуцентов ИЛ-6 в селезенке при острой сердечной недостаточности. Прямой метод Кунса с МКА к ИЛ-6,  $\times 400$

Таким образом, в селезенке выявлялись признаки склеротических и дистрофических изменений, в первую очередь со стороны стромально-сосудистого компонента, что является свидетельством хронической гипоксии, предшествующей, по-видимому, острому нарушению кровообращения, за которым, возможно, связана и некоторая активация макрофагов, фагоцитирующих эритроциты, вышедшие из сосудистого русла при венозном застое. Другие иммуногистохимические особенности, выявленные со стороны основных клонов иммунных клеток, заключались в некоторой активации клеточного звена иммунитета, а именно

в нарастании эффекторных (CD8)-клеток Т-клеточной популяции, на фоне активации иммуноглобулинпродуцирующей системы и продукции ИЛ-6 (отражает активность Т-хелперов 2-го типа) и могут быть связаны с реакцией иммунной системы как на нарушение кровообращения, так и на гипоксию при острой сердечно-сосудистой недостаточности.

#### Выводы

1. В ткани перибронхиальных лимфатических узлов при острой сердечной недостаточности наблюдаются признаки склеротических процессов, которые сочетаются с атрофией и клеточным опустошением лимфоидного компонента.

2. В ткани мозгового вещества лимфатических узлов при острой сердечной недостаточности увеличивается популяция макрофагов (CD56) на фоне дефицита Т-лимфоцитов (с ослаблением активности цитотоксических CD8) и увеличения В-лимфоцитов, которое не сопровождалось увеличением продукции иммуноглобулинов и интерлейкинов, что свидетельствует о наличии диссоциации и скрытых иммунных дефектов.

3. В ткани селезенки при острой сердечной недостаточности обнаруживаются признаки склеротических и дистрофических изменений, в первую очередь со стороны стромально-сосудистого компонента, по-видимому, из-за гипоксии на фоне венозного застоя выражена активация макрофагов, фагоцитирующих эритроциты, выходящих из сосудистого русла; несколько увеличена активность субпопуляции Т-лимфоцитов CD8 на фоне активации иммуноглобулинпродуцирующей системы и продуцентов ИЛ-6.

#### Литература

1. Барна О.М. Маркери запалення в стратифікації ризику серцево-судинних захворювань. Ліки України 2007; 115–116: 6–11.
2. Tracy R.P. Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 97: 2000–02.
3. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В., Робинсон М.Ф. Функциональная морфология клеток иммунной системы в эксперименте и в клинике. *Морфология* 2005; 128, 4: 20–24.
4. Труфакин В.А., Робинсон М.Ф. Иммуноморфология вчера, сегодня, завтра. *Вестн. РАМН* 1996; 6: 38–43.
5. Робинсон М.В. Морфоцитохимические особенности лимфоцитов в норме, при дестабилизирующих воздействиях и при аутоиммунных процессах и заболеваниях: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Новосибирск, 1994. 19 с.
6. Петров Р.В. Иммунология. М.: Медицина, 1987. 416 с.
7. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. 224 с.
8. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М.: АПП «Джингар», 2000. 184 с.
9. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека. М.: Медицина, 1996. 304 с.
10. Клименко Н.А., Павлова Е.А., Сорокина И.В. Морфофункциональные особенности ткани легких при острой сердечной недостаточности. *Эксперим. и клин. медицина* 2008; 2: 23–27.
11. Dominguez-Gerpe L., Rey-Mendez M. Alterations induced by chronic stress in lymphocytes subsets of blood and primary and secondary immune organs of mice. *ВМС Immunol.* 2001; 2, 1: 7–10.
12. Бородин Ю.И., Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Общая анатомия лимфатической системы. Новосибирск: Наука, 1990. 241 с.

13. *Пигаревский П.В.* Сравнительная характеристика содержания иммуноглобулинсинтезирующих клеток и иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов в лимфатических узлах и селезенке человека. *Морфология* 1998; 114, 6: 47–49.

14. *Сапин М.Р.* Лимфатическая система и ее роль в иммунных процессах. *Морфология* 2007; 131, 1: 18–22.

15. *Варенков Ю.Е., Шишло В.К., Антропова Ю.Г.* Современные данные о структурно-функциональной организации лимфатического узла. *Морфология* 1995; 108, 3: 84–90.

16. *Krieken J.M., Velde A.* Normal histology of the human spleen. *Amer. J. Surg. Path.* 1988; 12: 777–785.

#### МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ТКАНИН ПЕРИБРОНХІАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ І СЕЛЕЗІНКИ ПРИ ГОСТРІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

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

В тканині мозкової речовини лімфатичних вузлів при гострій серцевій недостатності збільшена популяція макрофагів (CD56) на тлі дефіциту як Т-, так і В-лімфоцитів, а також клітин-продуцентів імуноглобулінів та інтерлейкінів. У тканині селезінки на тлі склеротичних і дистрофічних змін спостерігається активація макрофагів, збільшена супресорна активність Т-клітинної популяції та активація імуноглобулінпродукувальної системи і продукції ІЛ-6.

**Ключові слова:** *гостра серцева недостатність, перибронхіальні лімфатичні вузли, селезінка, імунокомпетентні клітини.*

#### MORPHOFUNCTIONAL PARTICULARITIES OF PERIBRONCHIAL LYMPH NODES AND SPLEEN TISSUES DURING ACUTE CARDIAC INSUFFICIENCY

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

It is established that in tissue of brain substance of lymphatic nodes there is an increase of macrophage populations, some deficit of both T- and B- lymphocytes and also cells producers of immunoglobulins and interleukins in acute cardiac insufficiency. There are expressed sclerotic and dystrophic changes of spleen tissue with activation of macrophages, increased suppressor activity of T- lymphocytes, activation of immunoglobulin-producer system and intensified IL-6 production.

**Key words:** *acute cardiac insufficiency, peribronchial lymphatic nodes, spleen, immunocompetent cells.*

*Поступила 10.12.08*

## ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ВНУТРІШНІХ ОРГАНАХ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ РІЗНОГО РІВНЯ

*Г.Ю. Пишнов, М.М. Діденко, І.В. Завгородній\**

*ДУ «Інститут медицини праці АМН України», м. Київ*

*\*Харківський національний медичний університет*

При моделюванні експериментального довготривалого емоційного стресу трьох рівнів у щурів виявлено морфологічні зміни внутрішніх органів, які є характерною ознакою передпатологічного хронічного стомлення. Отримані результати можуть служити підставою для патогенетичного обґрунтування шкідливої дії на людину виробничих факторів напруженої праці та розробки заходів щодо профілактики хронічного стомлення.

**Ключові слова:** тривалий стрес, передпатологічний стан, хронічне стомлення.

Характерними для трудової діяльності людини у сучасних умовах впровадження новітніх технологій в різних сферах виробництва є високе інформаційне, психоемоційне навантаження і дефіцит часу для прийняття відповідальних рішень, робота зі складною технікою та високий ризик виникнення аварійних ситуацій [1]. Вивчення механізмів формування хронічного стомлення під впливом вказаних факторів є одним з важливих питань сучасної фізіології праці. Особливої вагомості воно набуває при вивченні розумової праці, а саме операторської, яка в останні десятиріччя набуває все більшої значущості [1–3].

Змінилися акценти навантажень і вимог до функціональних систем організму, серед останніх основною в забезпеченні і успішному вирішенні складних завдань є ЦНС. Перенавантаження функціонування ЦНС, перенапруження механізмів нейрогуморальної регуляції і виснаження адаптаційного забезпечення гомеостазу організму при розумових і психоемоційних навантаженнях під час роботи у складних і небезпечних ситуаціях призводить до розвитку дизадаптаційних явищ (дистресу, хронічного стомлення, психічних розладів тощо) [3, 4].

Для операторської праці характерним є високе психоемоційне напруження, яке зберігається впродовж усієї зміни, а часто і після завершення роботи [5]. При цьому формується так званий стереотип «операторського очікування» несприятливої (чи аварійної) ситуації, яка потребує негайних дій. Ще одним шкідливим фактором є змінність праці з обов'язковим нічним чергуванням, що призводить до змін природного режиму світло – темрява та порушень біоритмів. Хронічне виробниче напруження та виснаження адаптаційних механізмів регуляції гомеостазу протягом багатьох років несприятливо відбивається на стані здоров'я працівників, має схильність до

накопичення та може призводити до захворювань різноманітної нозології, особливо серцево-судинної, нервової систем, системи травлення тощо [1, 3]. Підґрунтям розвитку хвороб, на нашу думку, є формування хронічного стомлення як передпатологічного стану системного характеру під тривалим впливом стресуючих чинників [5, 6].

Незважаючи на чисельні дані щодо зв'язку виробничого стресу із захворюваннями працюючого населення, на сьогоднішній день і професійний стрес, і психоемоційна напруга як шкідливі фактори навіть не включені до списку виробничих чинників (Постанова Кабміну України від 8.11.2000 р. № 1662 «Про затвердження переліку професійних захворювань»), вплив яких може викликати професійне захворювання. Тому ми вважали за доцільне вивчити морфологічні ознаки хронічного стомлення, що формується під впливом довготривалого стресу на основі розробленої адекватної моделі хронічного виробничого напруження, яке має місце в осіб операторської праці. Така модель є зручною для виявлення деяких загальних фізіологічних закономірностей при вивченні хронічного стресу на виробництві та його впливу на працюючу людину [6, 7].

Метою дослідження було виявлення «структурного сліду» хронічного стомлення як передпатологічного стану, а саме характеру морфологічних змін внутрішніх органів у щурів під впливом хронічного стресу різного рівня [8].

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено на 20 щурах-самцях лінії Вістар. В основу відтворення хронічного емоційного стресу (ХЕС) було покладено модель, розроблену акад. В.В. Фролькісом зі співавт. для вивчення впливу довготривалого стресу на темпи старіння щурів [9]. Дану модель було доповнено і модифіковано згідно з пропозиціями розробленої проф. Ф.П. Ведяєвим моделі емо-

ційно-стресового стану у тварин [10]. Окрім того, обрано пом'якшений режим утримання тварин без водної та їстівної депривації для усунення їх можливої передчасної загибелі. При цьому в експериментальних тварин виникає «стрес очікування», який є характерною ознакою напруженої праці операторів [7, 8].

Моделювання ХЕС здійснювали наступним чином.

Тварин контрольної та трьох піддослідних груп утримували в клітці 40×60 см по 5 шт. у стандартних умовах віварію з одноразовим годуванням уранці. Тварин 1-ї піддослідної групи (стресорний вплив I рівня) утримували в умовах скупчення з частою їх зміною, 1 раз на 2 тижні протягом доби кількість тварин у клітці збільшувалась до 16 шт. Кожен тиждень їм змінювали режим харчування та водний режим з ранкових часів на вечірні. Тваринам 2-ї групи (стресорний вплив II рівня) змінювали режим природного освітлення: протягом усього строку експерименту здійснювали освітлення люмінесцентними лампами (80 Вт) у нічний час, з перервою в 1 тиждень для порушення біоритмів. Для тварин 3-ї групи (стресорний вплив III рівня) додавали екстероцептивний подразник – електричний струм. Струм до стелі клітки підключали з 3-го місяця, і до кінця експерименту тварин утримували під його дією по 30 с через кожні 20 (30) хв протягом 3 год щоденно (5 днів на тиждень) – з 12-ї до 15-ї години. Час дії струму становив не більше 30 с. Величина струму підбиралась експериментально до появи рухової активності тварин. В цих умовах тварини (з 7-місячного віку) утримувались 10 місяців. Такий строк дії стресуючих факторів на щурів обрано з розрахунку середньої тривалості їх життя, що у відсотковому співвідношенні дорівнює середньому строку професійної діяльності людини до середньої тривалості її життя. Після 10-місячного експерименту тварин забивали декапітацією та відбирали для досліджень головний мозок, серце, надниркові залози, які фіксували у 10% -вому нейтральному формаліні. Після фіксації проводили зневоднення у спиртах різної концентрації (70, 80, 96, 100 %), потім заливали в парафін і робили зрізи на мікротомі товщиною 4–6 мкм, які забарвлювали гематоксилином і еозином, за Нісслем тіоніном (мозок) та азур II-еозином для диференціювання клітинних елементів сполучної тканини (вибірково) [11, 12].

#### Результати

##### *Гістологічний опис органів білих щурів контрольної групи*

*Головний мозок* – в цитоплазмі нервових клітин (нейронах) глибоких шарів кори великих півкуль визначається чітка структура

нісслевської речовини (тигроїду), розташованої в основному рівномірно. Ядра клітин знаходяться в центрі і бідні на хроматин. Ядерце достатньо чітке. Визначаються поодинокі гіперхромно забарвлені клітини. Гемодинамічних порушень в головному мозку не виявлено (рис. 1).

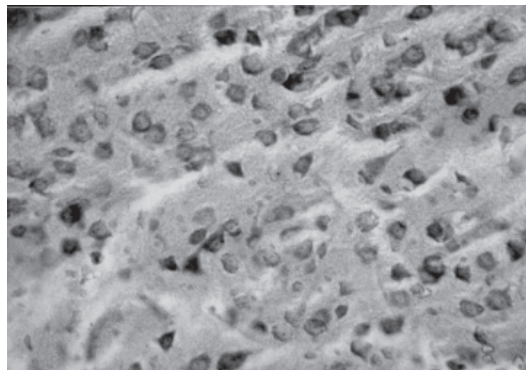


Рис. 1. Кора головного мозку. Контроль. Фарбування за методом Ніссля. Зб. × ок. 10, об. 40

*Серце* – саркоплазма кардіоміоцитів має оксифільну зернистість, ядра овальної форми, світлі. Поперечна покресленість міофібрил нечітка, згладжена. Повнокров'я судин помірне. Між волокнами збільшена кількість гістіоцитів (рис. 2). В окремих випадках спостерігалось розширення простору між волокнами, повнокров'я судин і збільшення кількості гістіоцитів навколо судин.

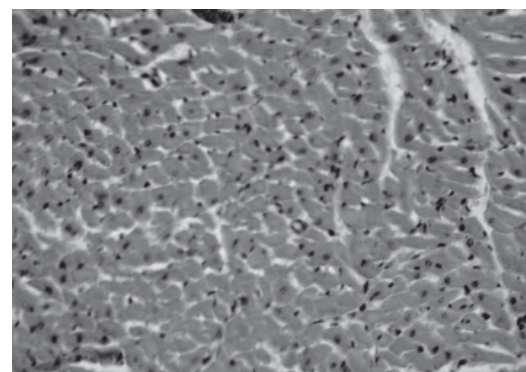


Рис. 2. Серце. Контроль. Фарбування гематоксилином і еозином. Зб. × ок.10, об. 40

*Наднирникові залози* – у всіх щурів капсула органу визначалася декілька потовщеною, а в її внутрішньому шарі, прилеглому до клітин клубочкової зони, у незначній кількості розташовувалися клітинні елементи, з ледь помітною цитоплазмою і ядром. Клубочкова зона мала звичайні розміри. Клітини частіше зі світлою цитоплазмою, але зустрічалися й більш темні з щільною цитоплазмою. Ядра чітко контуровані, дрібних розмірів, багато з них мали гіперхромію. У пучковій зоні спонгіоцити середніх розмірів. Цитоплазма ба-

гатьох клітин порожня. Ядра спонгіоцитів частіше гіперхромно забарвлені. Межі між клубочковою, пучковою та мозковою речовиною чіткі. Повнокров'я органу не визначалося (рис. 3).

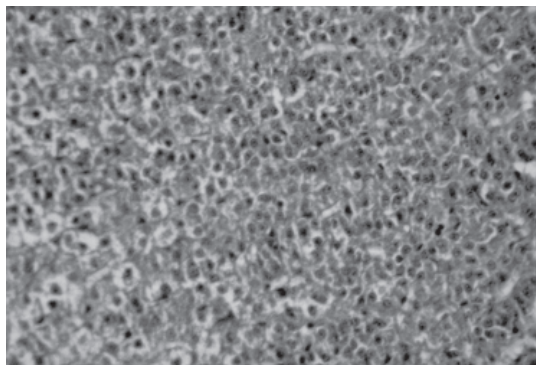


Рис. 3. Надниркова залоза. Пучкова і сітчаста зони. Контроль. Фарбування гематоксилином і еозином. Зб.  $\times$  ок.10, об. 20

#### *Гістологічні зміни органів у дослідних щурів після дії ХС*

##### *Перша група*

*Головний мозок* – в корі великих півкуль разом з нейронами нормальної структури (цитоплазма, ядро, ядерце) зустрічалися поодинокі клітини у стані набухання і округлювання. Ядро таких клітин часто зміщувалося до клітинної оболонки. Ядерце зберігалось і чітко контурувалося. Разом з тим зустрічалися клітини з лізисом нісслевської речовини як по периферії цитоплазми, так і перинуклеарно. Це може свідчити про підвищення функціональної активності певних зон у різних нейронах. У цих клітинах ядра виявляються світлими, з чітким ядерцем, розташованим ексцентрично. У значній кількості виявляються гіперхромно забарвлені клітини з пікнотичним ядром. У значно більшій кількості, ніж у контролі, виявлялися гліальні клітини. Повнокров'я помірно виражено.

*Серце* – саркоплазма кардіоміоцитів забарвлена оксифільно, але представляється здебільшого каламутною. Спостерігається вогнищева гіпертрофія клітин. Ядра клітин здебільшого округлої форми, але зустрічаються й подовжені, зі світлим або гіперхромним забарвленням. Поперечна покресленість міофібрил не спостерігається. В межутній тканині (проміж волокон) спостерігається велика кількість гістіоцитів і круглоклітинних елементів, повнокров'я органу помірно виражено.

*Надниркові залози* – спостерігаються потовщення капсули і незначна лейкоцитарна інфільтрація. Деяко збільшена ширина клубочкової зони. Клітини її мають світлу цитоплазму і чітко контуровані ядра, часто гіперхромні. У пучковій зоні цитоплазма багатьох клітин вакуолізована, ядра їх світлі, часто

зустрічаються ділянки з «темними» клітинами з гіперхромним ядром. Судини кіркової речовини і синуси мозкового шару помірно повнокровні. Звертає на себе увагу наявність дрібних інфільтратів у пучковій і сітчастій зонах.

Отже, виявлені структурні порушення в нейронах головного мозку (лізис нісслевської речовини по периферії клітини і перинуклеарно, гіперхромне фарбування клітин, пікнотичних ядер) відображають різну функціональну напругу як клітин, так і окремих зон мозку. Морфофункціональний стан надниркових залоз і серця свідчить про незначну напругу функції на фоні помірно вираженого повнокров'я і незначної круглоклітинної інфільтрації.

##### *Друга група*

*Головний мозок* – в корі великих півкуль зустрічаються клітини з рівномірним розподілом включень нісслевської речовини в цитоплазмі, а також нейрони з лізисом цієї речовини по периферії клітинного тіла. Ядра як чіткі, нормальні, так і гіперхромні, з погано контурованим ядерцем. Зустрічаються поодинокі клітини з частковим лізисом ядерного хроматину, а також збільшені в об'ємі поодинокі клітини, їх округлення з перинуклеарним проясненням цитоплазми. Ядра цих клітин часто гіперхромні. Визначалося незначне набухання стінки великих судин. Іноді спостерігався периваскулярний набряк. Відмічено проліферацію глії.

*Серце* – найбільш характерним для даного органу було порушення кровообігу, що виявлялося повнокров'ям дрібних і великих судин, осередковими крововиливами між волокнами та в товщі міокарда, вираженою гістіоцитарною реакцією та наявністю круглоклітинних (лімфоцити, макрофаги) елементів (рис. 4). Мало місце мутне набухання саркоплазми кардіоміоцитів. Ядра в більшості своїй чітко контуровані і мають гіперхромне забарвлення. В окремих клітинах ядра не виявлялися.

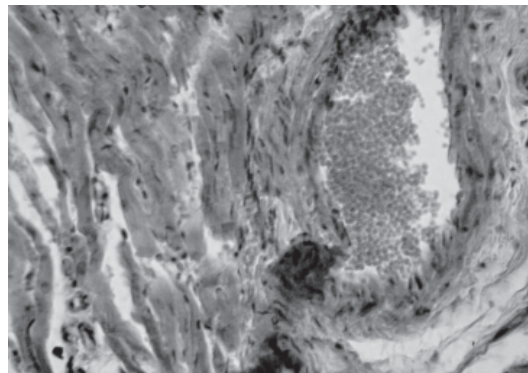


Рис. 4. Серце. Повнокров'я крупних та дрібних судин. Гістіоцитарна та круглоклітинна інфільтрація (дія ХС, 2-га група). Фарбування гематоксилином і еозином. Зб.  $\times$  ок.10, об. 40

*Надниркові залози* – набухання і незначна інфільтрація капсули, виражені гемодинамічні розлади, які характеризувалися переповненням кров'ю судин кіркової речовини (усіх трьох зон) і особливо синусів мозкової речовини. Спостерігалась круглоклітинна інфільтрація на межі клубочкової і пучкової зон, а також у пучковій і сітчастій зонах. Цитоплазма спонгіоцитів вакуолізована (дрібні і середні ліпідні включення). Ядра цих клітин частіше світлі, великі, зустрічаються і поодинокі дрібні пікнотичні. У невеликій кількості виявляються «темні» клітини, з щільною, позбавленою ліпідів цитоплазмою.

Отже, для даної групи щурів характерними є наступні морфологічні ознаки:

- гемодинамічні порушення в головному мозку, серці і надниркових залозах (переповнення кров'ю судин, периваскулярний набряк, дрібні крововиливи);

- морфофункціональні зміни в клітинах кори головного мозку, що виявлялося змінами ядра нейрону (гіперхроматоз і частковий лізис ядерного хроматину), об'єму окремих нейронів, перинуклеарним проясненням цитоплазми;

- функціональна напруга надниркових залоз, яка характеризується повнокров'ям синусів, наявністю ліпідних включень в цитоплазмі спонгіоцитів, «темних» спонгіоцитів, потовщення капсули органу;

- збільшення кількості гістіоцитів і круглоклітинних елементів сполучної тканини, що може бути ознакою забезпечення адаптації органів і, ймовірно, організму в цілому в умовах фізіологічних зрушень [4].

Третя група

*Головний мозок* – в корі великих півкуль спостерігаються клітини з перинуклеарним лізисом нісслевської речовини і базофілією периферичних відділів цитоплазми. Зустрічаються поодинокі клітини з тотальним знебарвленням цитоплазми, де ядро з краєвим гіперхроматозом і розташовано ектопічно. Ядерце дещо гіпертрофоване і розташовується ексцентрично. Особливо привертає увагу збільшення числа нейрогліальних клітин, переповнення кров'ю дрібних і великих судин і наявність зморщених нейроцитів (рис. 5 і 6).

*Серце* – порушена гемодинаміка: переповнення кров'ю інтерстиціальної тканини капілярів і судин, дрібні та середні за величиною крововиливи в межутній тканині і товщині міокарда. Визначалася виражена гістіоцитарна інфільтрація (рис. 7). Поперечна покресленість міофібрил не виявлялась. Визначалася вогнищева гіпертрофія кардіоміоцитів з оксифільною саркоплазмою і чіткими ядрами. На окремих ділянках визначалися кардіо-

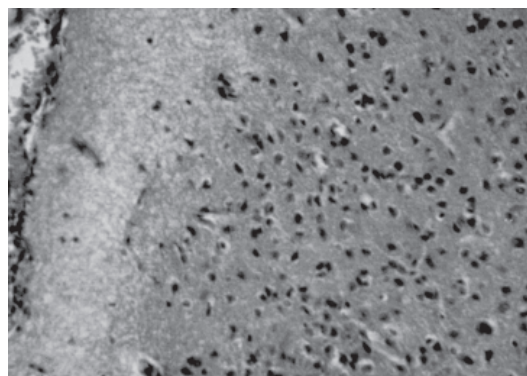


Рис. 5. Кора головного мозку. Збільшення кількості гліальних клітин (дія ХС, 3-тя група) Фарбування за методом Ніссля. Зб.  $\times$  ок.10, об. 40

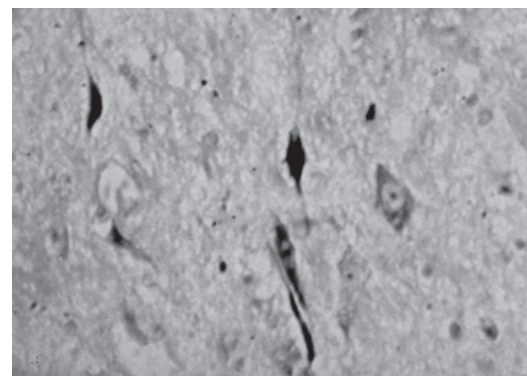


Рис. 6. Кора головного мозку. Одиночні зморщені клітини (дія ХС, 3-тя група). Фарбування за методом Ніссля. Зб.  $\times$  ок.10, об. 40

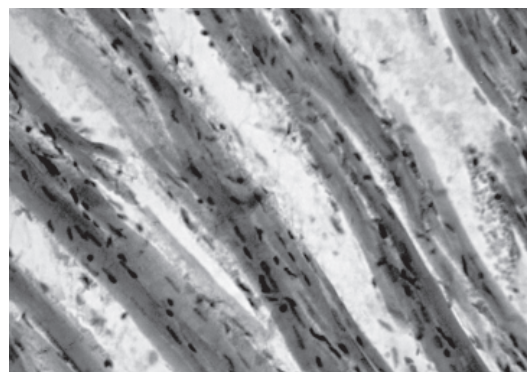


Рис. 7. Серце. Переповнення кров'ю інтерстиціальної тканини міокарда (дія ХС, 3-тя група). Фарбування гематоксиліном і еозином. Зб.  $\times$  ок. 10, об. 40

міоцити з вираженим базофільним забарвленням саркоплазми, де не завжди контурувалось ядро.

*Надниркові залози* – капсула на окремих ділянках набрякла. Клубочкова зона рівномірно вузька. Цитоплазма клітин щільна, але з чітким пікнотичним ядром. У пучковій зоні виявлялась велика кількість спонгіоцитів з інтенсивно вакуолізованою цитоплазмою, майже до наявності оптично «пустих» клітин. Ядра як світлі, так і гіперхромні (рис. 8). Звер-

тає на себе увагу виражене повнокров'я органу, що виявляється переповненням кров'ю і розширенням капілярів усіх зон кіркової речовини (клубочкова, пучкова, сітчаста) та особливо синусів мозкової речовини (рис. 9). У кірковій речовині надниркових залоз визначалася круглоклітинна інфільтрація.

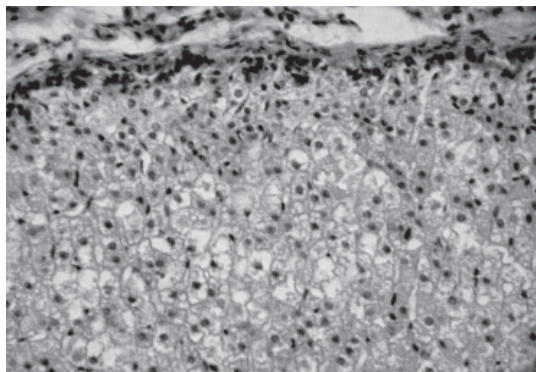


Рис. 8. Надниркова залоза. Клубочкова та пучкова зони. Інтенсивна вакуолізація цитоплазми спонгіоцитів (дія ХС, 3-тя група). Фарбування гематоксиліном і еозином. Зб.  $\times$  ок.10, об. 40

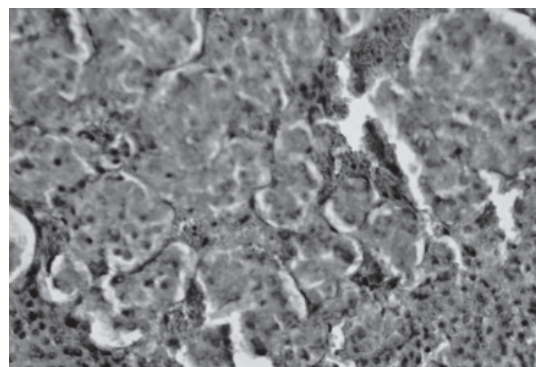


Рис. 9. Надниркова залоза. Мозкова речовина. Повнокров'я синусів. Фарбування гематоксиліном і еозином (дія ХС, 3-тя група). Зб.  $\times$  ок.10, об. 40

Отже, для даної групи щурів характерним є різке посилення гемодинамічних розладів у головному мозку, надниркових залозах і особливо у серці (крововиливи); наявність зморщених нейроцитів, клітин з тотальним лізисом нісслевської речовини, ектопією і гіперхроматозом ядра; дистрофічні зміни у саркоплазмі кардіоміоцитів (базофільне забарвлення, нечіткі контури ядра); посилення функціональної активності клітин пучкової зони – спонгіоцитів, наявність поодиноких «темних» клітин, з вакуолізованою цитоплазмою та «оптично» порожніх клітин; наявність інфільтратів.

**Обговорення результатів.** В умовах експерименту в головному мозку щурів, поряд з нейронами з нормальною структурою, виявлялися клітини у стані набухання та округлювання. Зустрічалися клітини з лізисом тигроїду як по периферії, так і перинуклеарно. В

достатній кількості виявлялись гіперхромно забарвлені зморщені клітини та гліальні клітини. Також виявлено гемостаз у капілярах мозку. Всі ці зміни зростають з підсиленням рівня стресування в різних групах щурів. Характерними змінами у серці було порушення кровообігу (повнокров'я в дрібних і великих судинах інтерстицію міокарда), виражена гістіоцитарна реакція з інфільтрацією, набухання саркоплазми кардіоміоцитів. У деяких клітинах були відсутні ядра. В надниркових залозах спостерігались морфологічні ознаки підсилення функціональної активності (збільшення кількості клітин з вакуолізацією цитоплазми, клітин «оптично» пустих), що свідчить про переважання процесу виведення секрету над процесом його синтезу. Особливо звертало на себе увагу повнокров'я органу. Спостерігалась інфільтрація на межі клубочкової та пучкової зон.

Така морфологічна картина характеризує підвищення функціональної активності органів з елементами декомпенсації з деградацією (дистрофією) деяких клітинних структур. Подальша дія шкідливих факторів на експериментальних тварин може призвести до незворотних явищ в усіх досліджуваних, а можливо, і в усіх паренхіматозних органах, а морфологічна картина органів у щурів 3-ї групи є, на наш погляд, характерною ознакою «структурного сліду» передпатологічного процесу хронічного стомлення, що формується при дії довготривалого стресу.

#### Висновки

1. Виявлені морфологічні зміни відображають напруження компенсаторно-приспосувальних механізмів при хронічному стресорному впливі різного рівня, які мають односпрямований системний характер в головному мозку, серці та надниркових залозах і, можливо, в усіх паренхіматозних органах. При цьому збільшення рівня стресорного впливу на організм (від I до III рівня) підсилює ці характерні морфологічні порушення в досліджуваних органах.

2. Наявність у головному мозку нейронів з ознаками гіпофункції (вакуолізація цитоплазми, гіперхромне забарвлення нейронів, зморщення) свідчить про виснаження ЦНС під впливом тривалого стресорного навантаження, а саме про розвиток передпатологічного стану, яким є, на нашу думку, одним з ланцюгів патогенетичного формування хронічного стомлення.

3. Отримані експериментальні дані можуть служити підставою для патогенетичного обґрунтування шкідливої дії на організм людини хронічного виробничого стресу та розробки заходів щодо профілактики хронічного стомлення.

**Література**

1. Кундієв Ю.І., Чернюк В.І., Шевцова В.М. Напруженість праці як фактор професійного ризику здоров'ю. Укр. журн. з пробл. мед. праці 2005; 3–4: 90–98.
2. Бодров В.А. Психологический стресс: развитие и преодоление. М.: ПЕР СЭ, 2006. 528 с.
3. Навакатикян А.О., Кальниш В.В. Изменение взаимосвязей физиологических функций ЦНС у операторов ЭВМ под влиянием профессионального стресса. Журн. АМН України 1998; 2, 4: 355–362.
4. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовск. ун-та, 1990. 224 с.
5. Кундієв Ю.І., Кальниш В.В., Нагорная А.М. Роль стресса в формировании здоровья населения: структурный анализ. Журн. АМН України 2002; 2, 8: 335–345.
6. Пишнов Г.Ю. Хронічне стомлення: стан питання. Матер. наук.-практ. конф., НМУ ім. О.О. Богомольця, вересень 2008 р. К., 2008: 302–313.
7. Патент на кор. модель 25759. МПК51 (2006) А 61В 5/16. Спосіб моделювання хронічного стресу різного рівня у щурів. Г.Ю. Пишнов, Т.С. Брюзгіна; заявл. 01.03.2007; опубл. 27.08.2007. Бюл. № 13.
8. Попова Е.Н., Латин С.К., Кривицкая Г.Н. Морфология приспособительных изменений нервных структур. М.: Медицина, 1976. 263 с.
9. Фролькіс В.В., Верхратський Н.С., Мигован С.А. та ін. Модель хронічного ситуаційного стресу та його вплив на темп старіння і тривалість життя щурів. Фізіол. журн. 1998; 5–6, 44: 7–13.
10. Ведяев Ф.П. Лимбическая система мозга, эмоциональный стресс и его эндокринно-вегетативные проявления. Вестн. АМН СССР 1975; 8: 57–64.
11. Меркулов Г.А. Курс патологической техники. М.: Медгиз, 1961. 339 с.
12. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М.: Медицина, 1981. 312 с.

**ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ВО ВНУТРЕННИХ ОРГАНАХ КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА РАЗЛИЧНОГО УРОВНЯ**

*Г.Ю. Пишнов, М.М. Диденко, И.В. Завгородний*

При моделировании экспериментального продолжительного эмоционального стресса трёх уровней у крыс обнаружены морфологические изменения внутренних органов, которые являются характерным признаком предпатологического состояния хронического утомления. Полученные результаты могут служить основанием для патогенетического обоснования вредного действия на человека производственных факторов напряженного труда и разработки мероприятий по профилактике хронического утомления.

*Ключевые слова:* продолжительный стресс, предпатологическое состояние, хроническое утомление.

**PECULIARITIES OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN INTERNAL ORGANS OF RATS EXPOSED TO CHRONIC STRESS OF VARIOUS LEVELS**

*G.Yu. Pyshnov, M.M. Didenko, I.V. Zavgorodnij*

Morphological impairments were revealed internal organs during modelling of experimental prolonged psychoemotional of 3 levels stress in rats. These impairments are reflected dose dependent, one-directed systematic character of compensatory-adaptation mechanisms and are typical sing of prepathologic state of chronic fatigue. Received results later on can be a basis for pathogenetic grounding of injure degree influence on human organism of chronic industrial stress and development of measures concerning chronic fatigue prophylaxis.

*Key words:* long stress, prepathological state, chronic fatigue.

*Поступила 20.02.09*

## ВЛИЯНИЕ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ БЕЛКОВ И ЛИПИДОВ В СУБКЛЕТОЧНЫХ ФРАКЦИЯХ ПЕЧЕНИ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

*Ю.В. Волкова, В.В. Давыдов*

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

Показано, что в условиях кратковременной иммобилизации в печени крыс разных возрастных групп возникает состояние оксидативного стресса. В большей мере оно проявляется у старых животных, а также у крыс раннего пубертатного возраста. При продолжительной иммобилизации у взрослых крыс и животных позднего пубертатного возраста в клетках печени исчезают проявления оксидативного стресса.

**Ключевые слова:** *иммобилизация, оксидативный стресс, печень, адаптация, пубертатный период, старение, митохондрии, микросомы.*

В процессе онтогенеза происходит изменение чувствительности тканей внутренних органов к стрессу [1–4], что создает предпосылки для формирования возрастной патологии. Механизмы изменения возрастной чувствительности к стрессу до настоящего времени окончательно не изучены. Неясна и роль печени в появлении этого феномена. Вместе с тем, она играет важную роль в утилизации цитотоксических карбонильных продуктов свободнорадикального окисления, скорость образования которых в тканях внутренних органов при стрессе существенно возрастает.

К настоящему времени накоплены многочисленные данные об изменении скорости свободнорадикальных процессов в печени при стрессе. Однако возрастные аспекты этого сдвига окончательно не изучены. В литературе встречаются сведения о состоянии свободнорадикальных процессов в печени при старении [1, 2, 5]. В то же время особенности стрессорной модуляции свободнорадикальных процессов в этом органе на ранних этапах онтогенеза изучены недостаточно. Особый интерес представляет изучение особенностей стрессорной стимуляции свободнорадикального окисления в печени в периоде полового созревания, поскольку в этот период развития повышается чувствительность организма к действию стрессоров [3, 4]. В связи со сказанным целью работы было изучение влияния иммобилизационного стресса на свободнорадикальное окисление белков и липидов в субклеточных фракциях печени крыс в процессе восходящего онтогенеза.

**Материал и методы.** Работа выполнена на 100 крысах-самцах линии Вистар четырех возрастных групп: I – 1,5-месячные (раннего пубертатного возраста), II – 2-месячные (позднего пубертатного возраста), III – 12-месяч-

ные (взрослые половозрелые) и IV – 24-месячные (старые). В свою очередь, крыс каждой возрастной группы делили на три подгруппы: 1-я – интактные, 2-я – подвергнутые кратковременному иммобилизационному стрессу путем 30-минутной фиксации на спине к неподвижной опоре и 3-я – подвергнутые продолжительной иммобилизации. С этой целью животных привязывали к неподвижной опоре по 5 часов в день в течение двух дней. Эффективность воспроизведения стресса оценивали по уровню 11-ОКС в крови.

Сразу же после иммобилизации крыс декапитировали под легким эфирным наркозом. Извлекали печень и помещали в ледяной физиологический раствор. Навеску ткани печени гомогенизировали со средой выделения, содержащей 320 мМ сахарозы, 10 мМ Tris и 1 мМ ЭДТА (рН=7,2) в гомогенизаторе Поттера–Эльвегейма в соотношении 1:10. Полученный гомогенат фильтровали через два слоя марли в центрифужные пробирки и центрифугировали при 1000 g в течение 10 мин. Супернатант переливали в чистые пробирки и центрифугировали 20 мин при 10000 g. Полученный супернатант исследовали в качестве постмитохондриальной фракции и использовали для получения микросом [6]. Осадок отмывали в среде выделения при тех же условиях центрифугирования и использовали далее в качестве грубой митохондриальной фракции. Все этапы фракционирования гомогената печени проводили при 4 °С. Пробы субклеточных фракций использовали для определения концентрации ТБК-реактивных веществ [7] и карбонилированных белков [8], а также измерения интенсивности индуцированного свободнорадикального окисления липидов и белков [9]. Содержание белка в пробах определяли по методу Лоури.

Полученные результаты подвергали статистической обработке при помощи непараметрического метода Вилкоксона–Манна–Уитни.

**Результаты и их обсуждение.** Исследования показали, что в процессе онтогенеза в митохондриальной и микросомальной фракциях печени происходит изменение содержания ТБК-реактивных веществ (рис. 1). При этом

максимальная их концентрация выявляется у крыс 2-месячного возраста. Данный сдвиг сопровождается снижением скорости индуцированного ПОЛ в митохондриях. В микросомальной фракции печени 2-месячных животных скорость индуцированного ПОЛ близка к таковой у крыс других возрастных групп (рис. 2). В позднем онтогенезе содержание ТБК-реактивных веществ в митохондриаль-

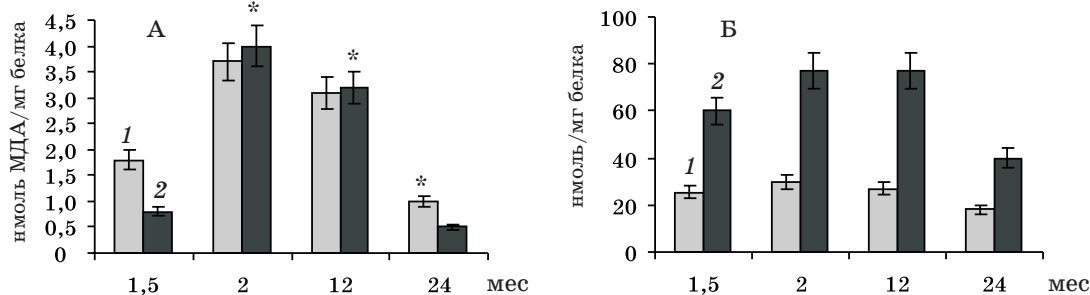


Рис. 1. Содержание ТБК-реактивных веществ (А) и карбонилированных белков (Б) в митохондриальной (1) и микросомальной (2) фракциях печени крыс разного возраста. \*  $p < 0,05$  к 1,5-месячным

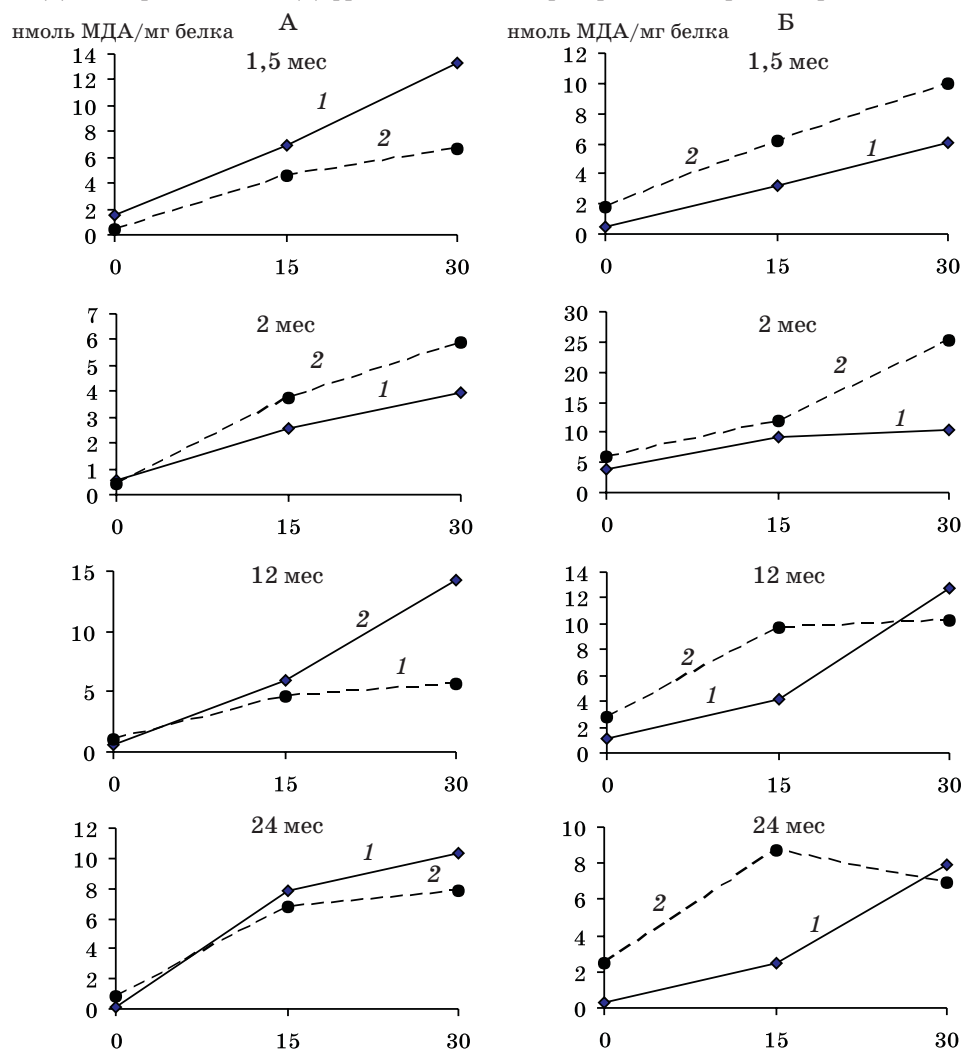


Рис. 2. Динамика накопления ТБК-реактивных веществ в митохондриальной (А) и микросомальной (Б) фракциях печени в процессе индуцированного ПОЛ у крыс разного возраста, подвергнутых кратковременной (30-минутной) иммобилизации: 1 – интактные крысы; 2 – подвергнутые стрессу

ной фракции меньше, чем у животных всех остальных возрастных групп.

После 30-минутной иммобилизации в микросомах печени крыс всех четырех групп происходит увеличение содержания ТБК-реактивных веществ на 314, 45, 155 и 861 % соответственно по сравнению с их исходным уровнем (рис. 3). Одновременно у 1,5-, 2- и 24-месячных животных повышается концентрация карбонилированных белков в микросомах на 186, 68

и 125 % соответственно по сравнению с ее величиной у интактных крыс соответствующих возрастных групп. Кроме того, в микросомальной фракции печени животных всех исследованных возрастов возрастает начальная скорость индуцированного свободнорадикального окисления липидов (см. рис. 2) и белков (рис. 4) по сравнению с таковой у интактных крыс.

В митохондриальной фракции печени у старых крыс после их 30-минутной иммобили-

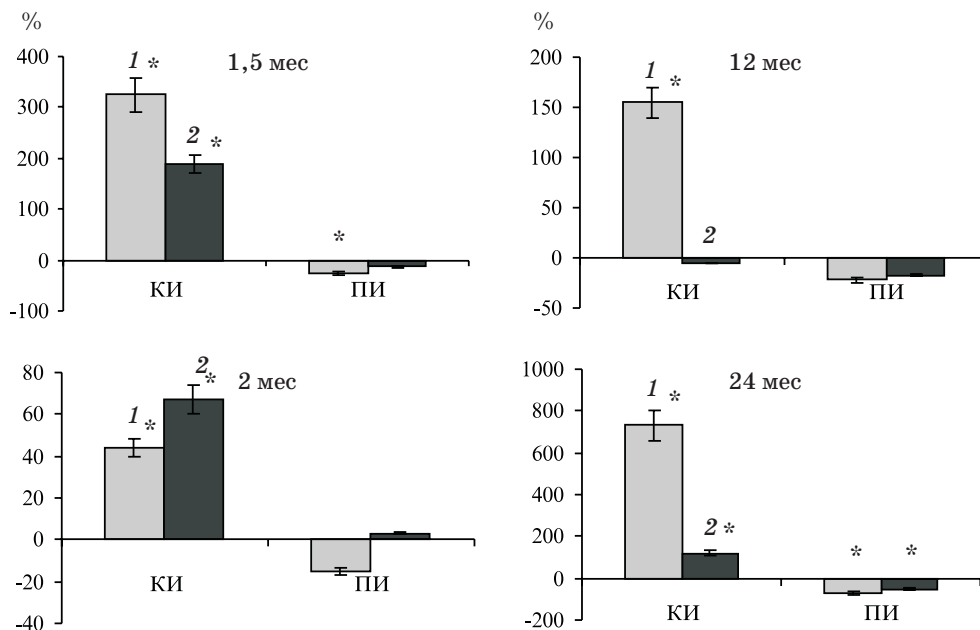


Рис. 3. Изменение содержания ТБК-реактивных веществ (1) и карбонилированных белков (2) в микросомальной фракции печени крыс, подвергнутых кратковременной (КИ) или продолжительной (ПИ) иммобилизации (в % к интактным). \*  $p < 0,05$

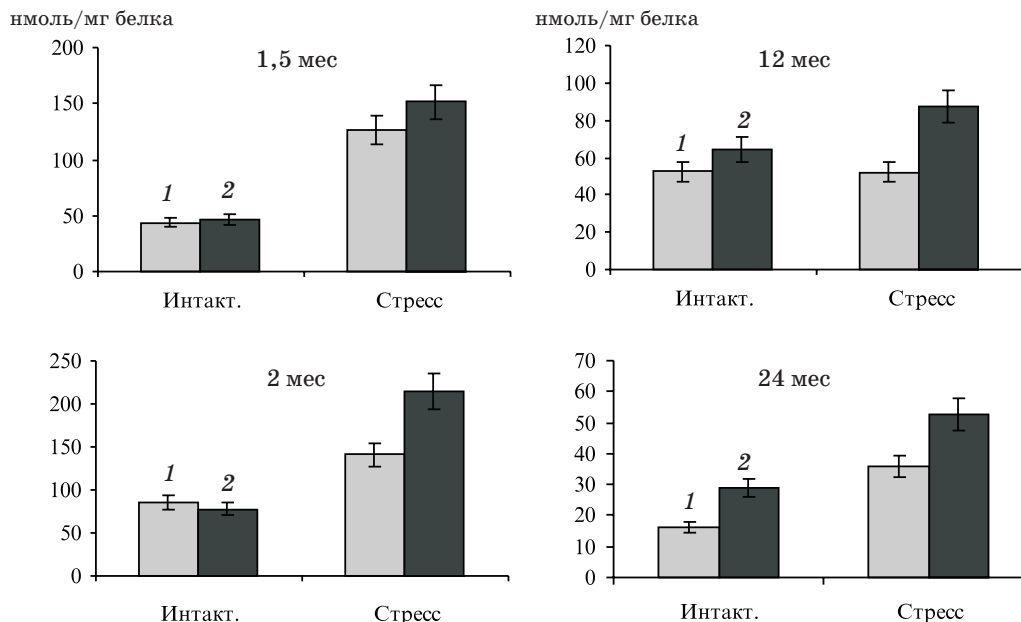


Рис. 4. Изменение концентрации карбонилированных белков в процессе стимуляции процессов свободнорадикального окисления в микросомальной фракции печени крыс разного возраста, подвергнутых кратковременной иммобилизации: 1 – 0; 2 – 5 мин

лизации в 4,8 раза увеличивается содержание ТБК-реактивных веществ по сравнению с исходным уровнем (рис. 5). При этом у 2-месячных крыс на 44 % увеличивается содержание карбонилированных белков. У животных других возрастных групп в митохондриальной фракции печени не происходит повышения концентрации исследованных продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков. В то же время у 1,5-, 12- и 24-месячных крыс в данной субклеточной фракции понижается скорость индуцированного ПОЛ (см. рис. 2), хотя скорость индуцированного накопления карбонилированных белков в ней у крыс всех исследованных возрастных групп существенно не изменяется.

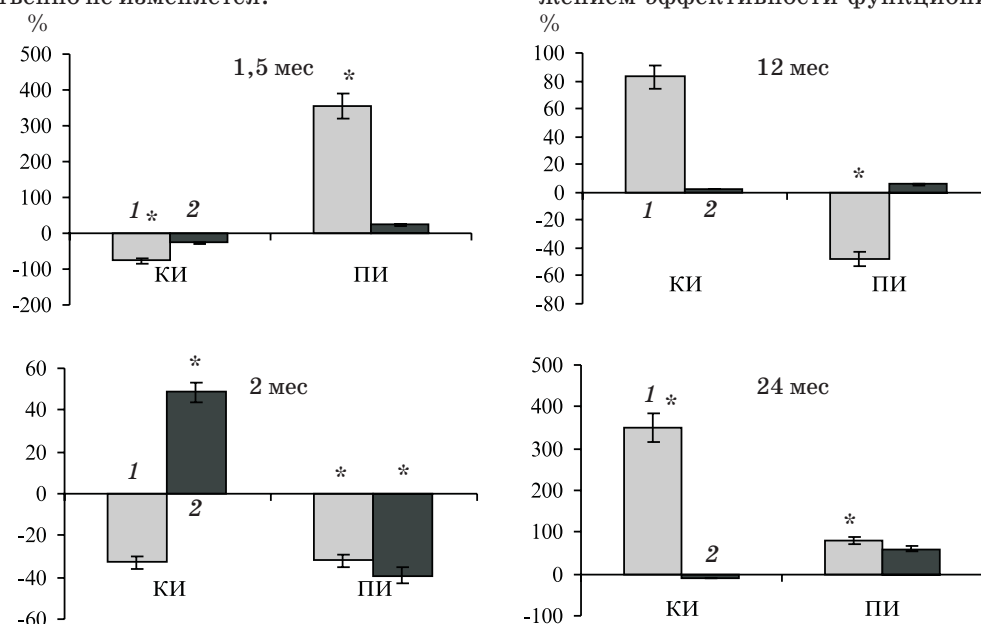


Рис. 5. Изменение содержания ТБК-реактивных веществ (1) и карбонилированных белков (2) в митохондриальной фракции печени крыс, подвергнутых кратковременной (КИ) или продолжительной (ПИ) иммобилизации (в % к интактным). \*  $p < 0,05$

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что кратковременный иммобилизационный стресс сопровождается стимуляцией свободнорадикальных процессов в печени. Проявлением этого служит накопление в ней ТБК-реактивных веществ и карбонилированных белков. Наиболее выраженные изменения происходят у старых животных. Они носят генерализованный характер и проявляются в накоплении продуктов свободнорадикального окисления белков и липидов в митохондриальной и микросомальной фракциях печени. У крыс других возрастных групп проявления оксидативного стресса в клетках печени при 30-минутной иммобилизации связаны с накоплением продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков только в микросомах. В большей мере они выраже-

ны у 1,5-месячных животных, а в меньшей – у 2-месячных.

Таким образом, в условиях прооксидантного воздействия, сопровождающего кратковременную иммобилизацию, в печени крыс разных возрастных групп возникает состояние оксидативного стресса. В большей мере оно выражено у старых животных, но в значительной степени проявляется и у крыс раннего пубертатного возраста.

Установленный нами факт повышения чувствительности митохондрий и микросом печени старых животных к стрессорной стимуляции свободнорадикальных процессов, по всей вероятности, связан с возрастным понижением эффективности функционирования

антиоксидантной системы в тканях внутренних органов [10–12].

Оценивая результаты проведенных исследований, следует иметь в виду, что 30-минутная иммобилизация представляет собой слабое стрессорное воздействие. Поэтому реакция организма на него может отличаться от той, что возникает в ответ на действие сильного стрессора. В этой связи далее были проведены исследования на крысах разных возрастных групп, подвергнутых продолжительной иммобилизации.

Продолжительная иммобилизация животных не сопровождается накоплением исследованных продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков в микросомах печени (см. рис. 3). Не выявляется у них и существенного изменения скорости индуциро-

ванного ПОЛ в митохондриях (рис. 6). В митохондриальной фракции 2- и 12-месячных крыс, подвергнутых продолжительной иммобилизации, понижается содержание ТБК-реактивных веществ на 32 и 48 % соответственно, а у 2-месячных крыс, кроме того, снижается концентрация карбонилированных белков в митохондриальной фракции на 48 % по сравнению с исходной величиной (см. рис. 5). В то же время в митохондриях печени у 1,5- и 24-месячных животных возрастает содержание ТБК-реактивных веществ на 354 и 84 % соответственно по сравнению с исходной величиной, хотя существенного изменения в скорости индуцированного ПОЛ у 1,5-месячных крыс при этом не происходит.

Полученные данные указывают на то, что в условиях продолжительной иммобилизации проявления оксидативного стресса в печени формируются только у 1,5- и 24-месячных крыс. В большей мере они выражены у живот-

ных раннего пубертатного возраста, чем у старых крыс. Формирование оксидативного стресса в условиях интенсивного прооксидантного воздействия в раннем пубертатном периоде, так же как и в позднем онтогенезе, по всей вероятности, связано с ограничением эффективности функционирования систем антиоксидантной защиты. Одной из основных причин этого могут быть характерные для названных периодов онтогенеза возрастные сдвиги со стороны систем гормональной регуляции, имеющих отношение к индукции синтеза внутриклеточных белков при стрессорном воздействии на организм.

На основании полученных данных можно заключить, что характер сдвигов в интенсивности свободнорадикального окисления липидов и белков в печени при стрессе в значительной мере определяется силой и продолжительностью действия стрессора. При слабом и непродолжительном стрессорном воздействии,

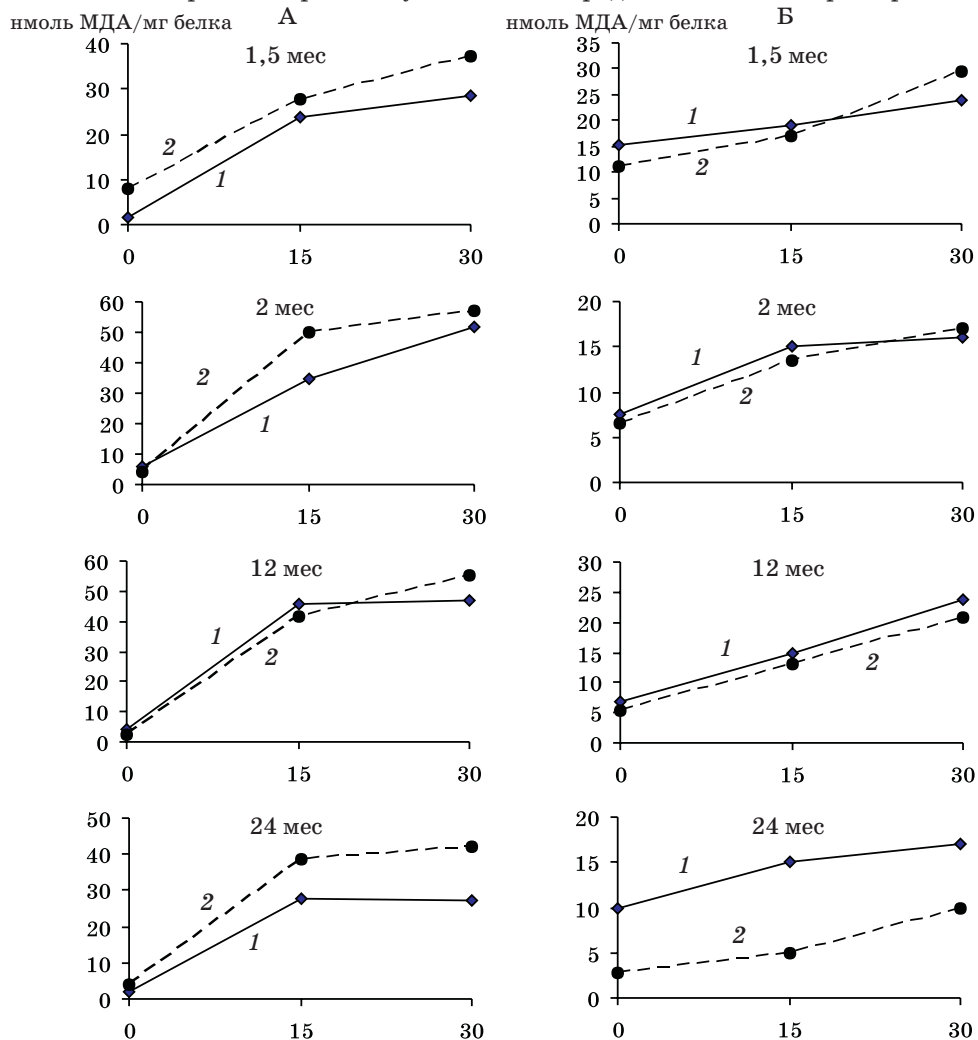


Рис. 6. Динамика накопления ТБК-реактивных веществ в митохондриальной (А) и микросомальной (Б) фракциях печени в процессе индуцированного ПОЛ у крыс разного возраста, подвергнутых продолжительной иммобилизации: 1 – интактные крысы; 2 – подвергнутые стрессу

сопровождаящем 30-минутную иммобилизацию, в гепатоцитах происходит стимуляция свободнорадикальных процессов. Характер внутриклеточного распределения продуктов свободнорадикального окисления свидетельствует о том, что подобный сдвиг возникает в цитозоле и затрагивает микросомальные мембраны. И лишь у старых животных в данный процесс вовлекаются митохондрии. При этом у них формируются предпосылки к возникновению нарушений со стороны энергозависимых функций митохондрий, следствием чего может быть понижение адаптивных возможностей гепатоцитов и повышение предрасположенности к их стрессорному повреждению. В то же время локальный характер оксидативного стресса, возникающий в ответ на кратковременную иммобилизацию у крыс более раннего возраста, может выступать в качестве неспецифического сдвига, направленного на повышение устойчивости гепатоцитов к действию неблагоприятных внешних факторов.

В условиях интенсивного стрессорного воздействия у 2- и 12-месячных крыс исчезают проявления оксидативного стресса в клетках печени. Более того, в митохондриях у них понижается содержание ТБК-реактивных веществ. Все это свидетельствует о том, что в позднем пубертатном периоде и периоде половой зрелости в печени в ответ на стрессорную стимуляцию свободнорадикальных процессов формируются компенсаторные сдвиги со стороны метаболизма, которые способствуют ограничению прооксидантного эффекта продолжительной иммобилизации и обеспечивают утилизацию продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков в клетках. В основе этого может лежать компенсаторное усиление индукции антиоксидантных фер-

ментов, а также энзимов, участвующих в репаративных процессах и утилизации цитотоксических карбонильных продуктов свободнорадикального окисления. Реализация подобных сдвигов, по всей вероятности, опосредована возрастной модуляцией системы гормональной регуляции.

В раннем пубертатном периоде и при старении возникают существенные сдвиги в эндокринной системе. Это предопределяет ограничение адаптивных возможностей гепатоцитов в условиях выраженного стрессорного воздействия. У животных раннего пубертатного возраста при этом наступает своеобразный срыв адаптации, который сопровождается возникновением условий для стрессорного поражения печени. Однако его механизмы требуют специального изучения.

### Выводы

1. В процессе восходящего онтогенеза происходит изменение чувствительности субклеточных структур печени к действию стрессоров разной силы.

2. При кратковременной иммобилизации в печени у 24-месячных крыс происходит накопление продуктов свободнорадикального окисления в митохондриальной и микросомальной фракциях, а у 1,5-, 2- и 12-месячных крыс – только в микросомальной фракции печени.

3. При продолжительной иммобилизации в микросомальной фракции печени не происходит стимуляции свободнорадикального окисления липидов и белков. При этом у старых крыс и крыс раннего пубертатного возраста происходит накопление ТБК-реактивных веществ в митохондриальной фракции, в большей мере выраженное у 1,5-месячных животных.

### Литература

1. Davydov V.V., Zakharchenko I.V., Ovsyannikov V.G. Free radical processes in the liver of adult and old rats during stress. Bull. Exp. Biol. Med. 2004; 137, 2: 139–142.
2. Lopez-Torres M., Perez-Campo R., Rojas C. et al. Sensitivity to in vitro lipid peroxidation in liver and brain of aged rats. Rev. Esp. Fisiol. 1992; 48, 3: 191–196.
3. Toledo-Rodriguez M., Sandi C. Stress before puberty exerts a sex- and age-related impact on auditory and contextual fear conditioning in the rat. Neural. Plast. 2007; 2007: 71203.
4. Romeo R.D., McEwen B.C. Stress and the adolescent brain. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006; 1094: 226–234.
5. Kolosova N.G., Grishanova A.Iu., Krysanova Zh.S. et al. Age-related changes in protein and lipid oxidation in the liver of prematurely aging rats OXYS. Biomed. Chem. 2004; 50, 1: 73–78.
6. Де-Пьер Ж., Дальнер Г. Выделение, субфракционирование и характеристика эндоплазматической сети. Биохимическое исследование мембран. М.: Мир, 1979: 75–123.
7. Esterbauer H., Cheeseman K.H. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. Methods in enzymology 1990; 186: 407–421.
8. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков плазмы крови больных с психиатрическими расстройствами. Вопр. мед. химии 2000; 4: 36–47.
9. Вьюшина А.В., Герасимова И.Г., Флеров М.А. Перекисное окисление белков сыворотки крови у крыс, селективированных по скорости выработки условного рефлекса активного избегания, в норме и при стрессе. Бюл. эксперим. биол. и медицины 2002; 133, 3: 286–288.
10. Ian'kova V.I., Ivanova I.L. Age-related changes of lipid spectrum, level of lipid peroxidation, and antioxidant defense in the liver and blood of rats. Ross. Fiziol. Zh. im. I.M. Sechenova 2003; 89, 7: 828–836.

11. *Hong-Gyum Kim, Sung-Min Hong, Su-Kung Kim et al.* Age-related changes in the activity of anti-oxidant and redox enzymes in rats. *Mol. Cells* 2003; 16, 3: 278–284.

12. *Yuanguai Zhu, Paul M. Carvey, Zaodung Ling.* Age-related changes in glutathione and glutathione-related enzymes in rat brain. *Brain Res.* 2006; 1090, 1: 35–44.

#### ВПЛИВ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНЕ ОКИСНЕННЯ БІЛКІВ І ЛІПІДІВ У СУБКЛІТИННИХ ФРАКЦІЯХ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ

*Ю.В. Волкова, В.В. Давидов*

Показано, що в процесі короткочасної іммобілізації в печінці щурів різних вікових груп виникає стан оксидативного стресу. Більшою мірою він проявляється у старих тварин, а також у щурів раннього пубертатного віку. Під час довготривалої іммобілізації у дорослих щурів і тварин пізнього пубертатного віку в клітинах печінки зникають прояви оксидативного стресу.

**Ключові слова:** іммобілізація, оксидативний стрес, печінка, адаптація, пубертатний період, старіння, мітохондрії, мікосоми.

#### INFLUENCE OF IMMOBILIZATION STRESS ON FREE RADICAL PROTEIN AND LIPID OXIDATION IN SUBCELLULAR LIVER FRACTIONS IN RATS OF DIFFERENT AGE GROUPS

*Y.V. Volkova, V.V. Davydov*

It has been shown that 30-minute immobilization was accompanied by oxidative stress. The intensity of oxidative stress is most increased in 24-month- and 1,5-month-old rats. The effects of oxidative stress disappear in the liver of 12-month- and 2-month-old rats under conditions of prolonged immobilization stress.

**Key words:** immobilization, oxidative stress, adaptation, liver, puberty, aging, mitochondria, microsomes.

Поступила 28.10.08

## РОЛЬ OLFACIORIUS В ЛИМБИКО-НЕОКОРТИКАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМАХ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ

*О.Г. Берченко, В.П. Курочка*

*ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины», г. Харьков*

В условиях электрической стимуляции медиальной обонятельной области мозга и фармакологических воздействий на организм лабораторных крыс показаны пусковая роль *olfactorius* в интеграции лимбико-неокортикальных механизмов агрессии, значение положительных эмоциогенных зон гипоталамуса в обеспечении оборонительного поведения. **Ключевые слова:** *olfactorius*, лимбико-неокортикальная система мозга, агрессивное поведение.

В центральных механизмах формирования адаптивного поведения, в том числе и активно-оборонительного, важное место занимает обонятельный анализатор, который, воспринимая запахи, производит не только оценку специфической сенсорной информации, но и сигнализирует организму об эмоциональной значимости стимула, что является важным в формировании защитного поведения. Это обусловлено тесными морфофункциональными взаимодействиями центрального звена обонятельного анализатора со структурами эмоциогенной лимбической системы мозга, его нейромедиаторным обеспечением [1–3]. Закрепление опыта агрессии обеспечивается дофаминергической и норадренергической нейромедиацией в обонятельной луковице, миндалевидном комплексе, гиппокампе, гипоталамусе [4]. В состоянии покоя холинергическая активность понижена в новой коре и перегородке [5]. По-видимому, запуск и реализация защитно-агрессивного поведения обеспечиваются древним универсальным нейромедиатором – ацетилхолином. Целью настоящего исследования явилось изучение роли медиальной обонятельной области (*olfactorius*) и ее холинергического обеспечения в лимбико-неокортикальных механизмах агрессивного поведения.

**Материал и методы.** Исследования проведены в хроническом эксперименте на 12 крысах-самцах половозрелого возраста массой 230–250 г. Животным под кетаминным наркозом вживляли нихромовые электроды в стеклянной изоляции в структуры лимбической системы мозга, *olfactorius*, миндалевидный комплекс, гиппокамп и гипоталамус. В область сенсомоторной коры имплантировали электроды в виде спирали из нихрома диам. 100 мк. Стереотаксические координаты исследуемых структур мозга рассчитывали по картам Е. Фифковой и Д. Маршалла (цитирова-

но по Я. Бурешу) [6], а *olfactorius* – по координатам, определенным Т.М. Воробьевой и О.Г. Берченко [7]. Индифферентный электрод располагали в носовой кости.

Принудительную билатеральную стимуляцию *olfactorius* осуществляли током частотой 50 Гц, силой 100–250 мкА в режиме: 10 мин – стимуляция, 10 мин – пауза; электролитическое повреждение – током с анода в диапазоне 1–4 мкА в течение 15–20 с.

Электрическую активность структур мозга регистрировали биполярным способом на электроэнцефалографе EEG 8 S фирмы «Медикор» (Венгрия) с введением информации в режиме реального времени в компьютер. Положительные эмоциональные реакции крыс исследовали методом самостимуляции положительных эмоциогенных зон заднего вентrolатерального гипоталамуса по J. Olds и P. Milner [8], воздействуя током прямоугольной формы частотой 50 Гц, силой 10–100 мкА и напряжением 1 В при длительности посылки импульсов 0,1–1 с. Частоту реакции самостимуляции (ЧРСС) регистрировали с помощью автоматического счетчика за 5-минутные интервалы времени в течение 60 мин.

Фармакологическую стимуляцию М- и Н-холинергических рецепторов осуществляли на протяжении 5 дней путем внутрибрюшинного введения ацетилхолина (доза 100 мкГ/кг) под защитой прозерина (доза 100 мкГ/кг). Активность М-холинергических рецепторов подавляли в течение 5 дней путем внутрибрюшинного введения холинолитика атропина (доза 200 мкГ/кг).

Этологические наблюдения проводили в ситуации зоосоциального взаимодействия исследуемых крыс с «чужаком-агрессором», который имел опыт побед в конфликтах.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью непараметри-

ческого T-критерия Вилкоксона и t-критерия Стьюдента. Корреляционный и спектральный анализ биопотенциалов мозга осуществляли как у интактных крыс, так и при электрическом и фармакологическом воздействиях.

**Результаты и их обсуждение.** Однократная билатеральная электрическая стимуляция *olfactorius* вызывала у 83 % крыс как индивидуальные проявления агрессивного поведения в виде удара хвостом, агрессии на предметы и на экспериментатора (укусы), так и внутривидовые – атаки, преследования, укусы «чужака-агрессора». Это сопровождалось десинхронизацией биопотенциалов на ЭЭГ *olfactorius* и сенсомоторной коры, повышением представленности тета-колебаний в гиппокампе и гипоталамусе, а также развитием диффузных пароксизмов сложной структуры в новой коре, гиппокампе и гипоталамусе (рис. 1). ЧРСС заднего венотролатерального гипоталамуса этих крыс повышалась до (333,4 ± 17,1) нажатий за 5 мин в сравнении с фоновыми значениями – (277,3 ± 20,1) нажатий; характер ЧРСС менялся, усиливались ее ориентировочный и двигательный компоненты.

Длительная электрическая стимуляция *olfactorius* приводила у крыс к усилению агрессивных конфликтов при взаимодействии с «чужаком-агрессором». Наблюдались активные атаки, «укусы-толчки», захваты, взаимные укусы в захвате. У этих крыс после реализации агрессивных действий на ЭЭГ регистрировались десинхронизация в *olfactorius* и новой коре, тета-ритмия в гиппокампе, усиление пароксизмальных проявлений в миндалевидном комплексе, гипоталамусе (рис. 1). Но достоверных изменений ЧРСС положительных эмоциогенных зон заднего венотролатерального гипоталамуса не наблюдалось.

Электролитическое разрушение *olfactorius* подавляло агрессивное поведение опытных крыс при взаимодействии с «чужаком-агрессором». У этих животных увеличился латентный период атак, резко снизилось их количество. Крысы проявляли пассивно-оборонительные реакции страха, забивались в угол экспериментальной камеры, находились в заторможенном состоянии. На ЭЭГ у них отмечалась депрессия электрической активности в *olfactorius*, которая сочеталась с десинхронизацией биопотенциалов в новой коре и проявлениями пароксизмов альфа- и тета-диапазона в гиппокампе и миндалевидном комплексе. Выраженные изменения электрогенеза отмечались на ЭЭГ гипоталамуса, где регистрировалась смешанная активность тета- и дельта-диапазонов, перемежающаяся незавершенными альфа-веретенами, группами полиморфных колебаний, острыми волнами (рис. 1).

Электролитическое разрушение *olfactorius* оказывало облегчающее влияние на ЧРСС заднего венотролатерального гипоталамуса: средняя частота составляла (319,1 ± 12,4) нажатий за 5 мин. ЧРСС осуществлялась активно, цугами, с выраженным вегетативным проявлением в виде уринаций и дефекаций. В паузах крысы были пугливыми при действии индифферентных раздражителей, проявляли реакции тревоги и страха.

Электрическая стимуляция *olfactorius* на фоне систематических введений центральных холиномиметиков – ацетилхолина под защитой прозерина – вызывала у крыс активацию внутривидового агрессивного поведения. На ЭЭГ отмечались фазовые изменения в виде усиления процессов десинхронизации биопотенциалов в *olfactorius*, новой коре и гипоталамусе. В гиппокампе доминировала высокоамплитудная активность преимущественно тета-диапазона, участки бета-колебаний, встречались альфа- и тета-пароксизмы. Изменения активности в миндалевидном комплексе проявлялись в повышении амплитуды ритмов на ЭЭГ, усилении проявлений колебаний бета-диапазона, а по мере регистрации ЭЭГ отмечалось усиление процессов синхронизации в *olfactorius*, гиппокампе, миндалевидном комплексе (рис. 1).

Исследование функциональной активности положительных эмоциогенных зон заднего венотролатерального гипоталамуса не выявило существенных ее изменений под влиянием стимуляции *olfactorius* и систематических введений холиномиметиков. В среднем по группе значения ЧРСС венотролатерального гипоталамуса составляли (254,0 ± 16,2) нажатий за 5 мин и практически не отличались от фоновых значений. В то же время детальный анализ индивидуальной ЧРСС выявил у одних животных относительную стабилизацию частоты (такой же, как и в фоне) с сохранением двигательных и ориентировочно-исследовательских компонентов; у других – ее повышение почти в два раза; у третьих – резкое торможение ее и ее исследовательского компонента. Следует отметить, что такой характер положительного эмоционального реагирования обусловлен не только исходным уровнем эмоциональной активности, но и особенностями агрессивного поведения, наблюдаемыми при взаимоотношении опытных крыс с «чужаком-агрессором».

Анализ корреляционных связей между ритмами биопотенциалов показал, что стимуляция *olfactorius* на фоне систематических введений ацетилхолина под защитой прозерина вызывает существенные перестройки структуры корреляционных плеяд со смещением акцента взаимосвязей в структуры лимбической

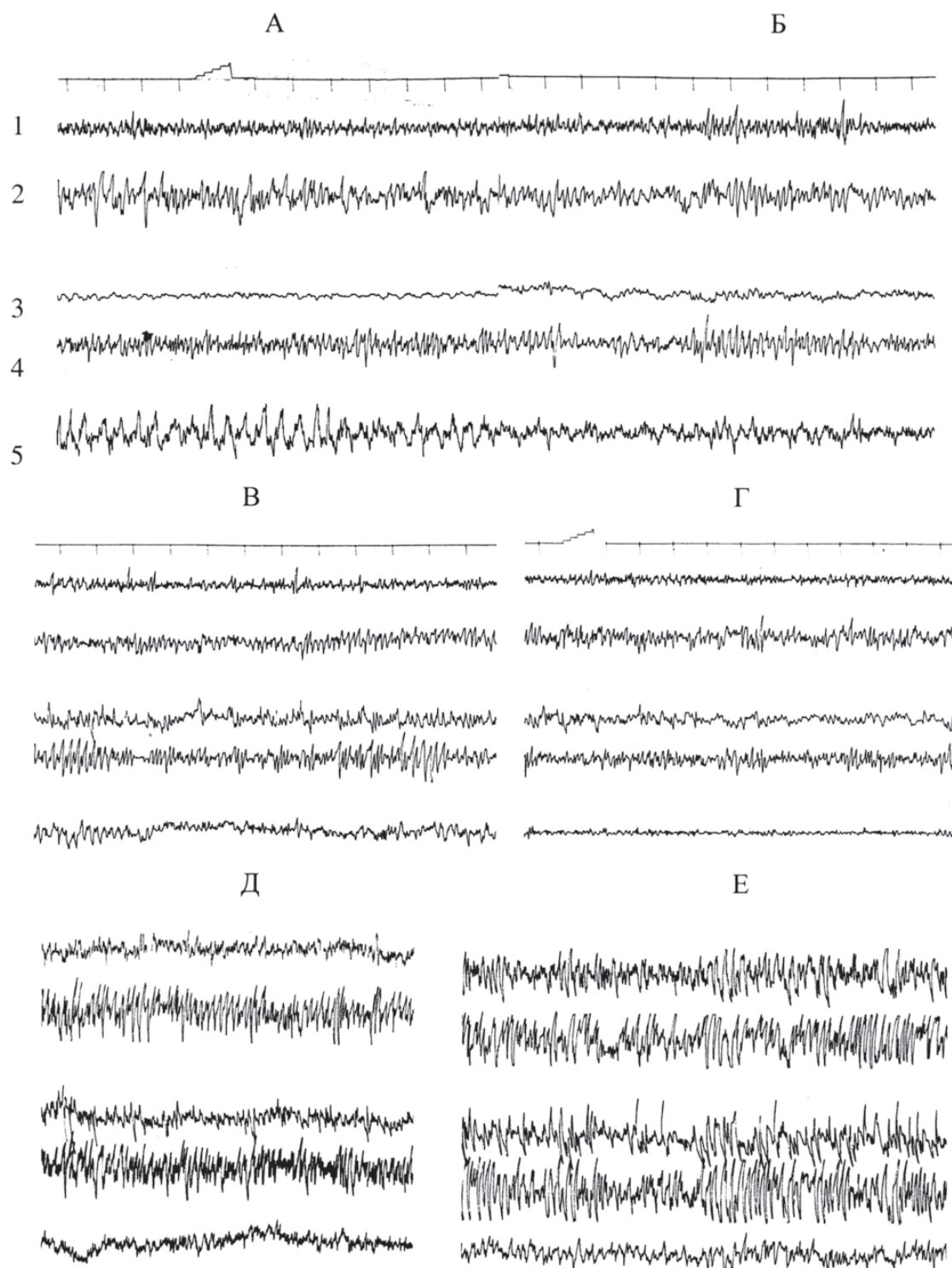


Рис. 1. Динамика ЭЭГ крысы в условиях направленных воздействий:

А – фон; Б – однократная стимуляция *olfactorius*; В – длительная стимуляция *olfactorius*; Г – повреждение *olfactorius*; Д – системное введение ацетилхолина и прозерина; Е – системное введение атропина; 1 – новая кора, 2 – гиппокамп, 3 – гипоталамус, 4 – миндалевидный комплекс, 5 – *olfactorius*

системы мозга. Выявлены фокусы взаимосвязей в *olfactorius* и миндалевидном комплексе в диапазоне альфа- и бета-частот. Обращает внимание активное включение в структуру

корреляционной плеяды гипоталамуса с формированием сильных корреляционных взаимосвязей бета-диапазона с *olfactorius*, миндалевидным комплексом и гиппокампом (рис. 2).

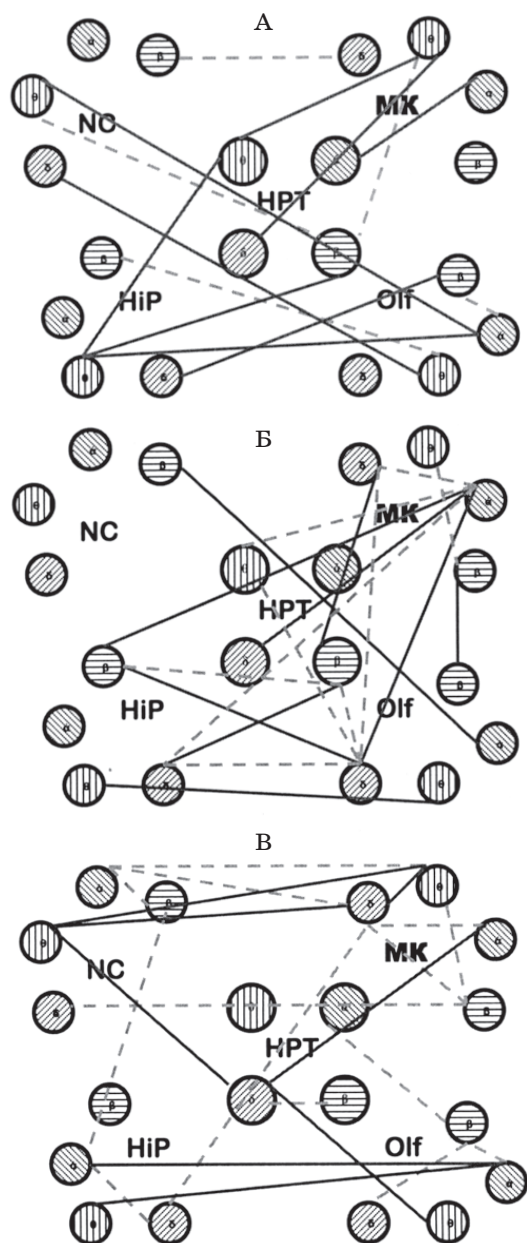


Рис. 2. Корреляционные связи между сенсомоторной корой и структурами лимбической системы мозга:

А – фон; Б – после стимуляции *olfactorius* и систематических введений ацетилхолина и прозерина; В – после стимуляции *olfactorius* и систематических введений атропина; NC – новая кора, HiP – гиппокамп, HPT – гипоталамус, МК – миндалевидный комплекс, Olf – *olfactorius*;  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  – биопотенциалы мозга; — положительные, - - - отрицательные связи

Стимуляция *olfactorius* у крыс после систематических введений атропина вызывает повышенное двигательное беспокойство, вертикальные стойки, вокализацию, усиление физиологических отправлений, поискового и ориентировочно-исследовательского поведения.

Нередко у животных отмечались попытки к самостимуляции *olfactorius*. При взаимодействии с «чужаком-агрессором» у крыс отмечалось пассивно-оборонительное поведение с выраженными ориентировочно-исследовательскими реакциями, имевшими затяжной, тонический характер.

В целом по группе отмечалось повышение ЧРСС заднего вентролатерального гипоталамуса до  $(329,5 \pm 11,3)$  нажатий за 5 мин в сравнении с исходными значениями. В то же время течение реакции самостимуляции имело ярко выраженный индивидуальный характер, что проявлялось как в постоянном повышении ЧРСС, так и в резких колебаниях частоты от средней, а иногда и в ее снижении, вплоть до резкого торможения. Отмечалась синхронизация биопотенциалов на ЭЭГ структур лимбической системы мозга с последующим развитием электрических проявлений медленного сна (см. рис. 1).

Математический анализ биопотенциалов мозга у крыс с электрической стимуляцией *olfactorius* в условиях блокады М-холинергических рецепторов выявил сильные корреляционные взаимосвязи между новой корой и структурами лимбической системы мозга в диапазоне медленных частот (рис. 2), что, очевидно, лежит в основе формирования пассивно-оборонительного поведения.

Полученные данные свидетельствуют о пусковой роли *olfactorius* и его холинергического обеспечения в формировании структурно-функциональной организации агрессивного поведения.

#### Выводы

1. *Olfactorius* в условиях электрической стимуляции выполняет пусковую роль в интеграции лимбико-неокортикальных механизмов организации агрессивного поведения с включением положительных эмоциональных механизмов заднего вентролатерального гипоталамуса – активация при однократной его стимуляции и торможение при длительной стимуляции.

2. Электролитическое повреждение *olfactorius* облегчает влияние на механизмы положительного эмоциогенного подкрепления заднего вентролатерального гипоталамуса, приводит к возникновению тета- и дельта-пароксизмов на ЭЭГ гиппокампа и заднего вентролатерального гипоталамуса и формированию поведения подчинения.

3. Электрическая стимуляция *olfactorius* в условиях фармакологической стимуляции холинергических рецепторов (введение ацетилхолина под защитой прозерина) инициирует ольфакторно-амигдаларные механизмы активного агрессивного поведения с активацией либо торможением положительных

эмоциональных механизмов гипоталамуса, что обусловлено индивидуальными формами проявлений агрессивного поведения.

4. Электрическая стимуляция *olfactorius* в условиях фармакологической блокады центральных и периферических М-холинергиче-

ских рецепторов атропином подавляет активное агрессивное поведение, активирует гипоталамические механизмы положительного эмоционального подкрепления с развитием пароксизмальной активности на ЭЭГ новой коры и структур лимбической системы мозга.

#### Литература

1. Воробьева Т.М. Исследование функциональной организации системы положительных эмоций: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 1976. 44 с.
2. Макаруч М.Ю. Роль нюхової сигналізації в організації поведінки людини і тварин. Фізіол. журн. Матер. XVII з'їзду Укр. фізіол. товариства з міжнар. участю, присвяченого 125-річчю з дня народження акад. О.О. Богомольця. Чернівці, 2006; 52, 2: 45–46.
3. Берченко О.Г., Гейко В.В. Нейрофизиологические механизмы анализа обонятельной информации в условиях хронического ингалирования паров клея «Момент»: Матер. III Всеукр. наук. конф. «Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології», присвяченої 70-річчю з дня народження Г.М. Чайченка. К.: Знання України, 2006: 9–10.
4. Кудрявцева Н.Н., Бахитановская И.В. Нейрохимический контроль агрессии и подчинения. Журн. ВНД 1991; 41, 3: 459–465.
5. Титкова А.М., Харитоновна С.М. Участие центральных холинергических механизмов в регуляции агрессивного поведения: Матер. III Всеукр. наук. конф. «Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології», присвяченої 70-річчю з дня народження Г.М. Чайченка. К.: Знання України, 2006: 125–126.
6. Буреш Я., Петрань М., Захар И. Электрофизиологические методы исследования. М.: Изд-во иностран. лит-ры, 1962. 466 с.
7. Воробьева Т.М., Берченко О.Г., Бобрицкая З.М. Электрографические корреляты эмоциональных механизмов формирования влечения к летучим органическим соединениям у крыс. Укр. вісник психоневрології 2002; 10, 1 (30): 248.
8. Olds J., Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J. Comp. Physiology & Psychology 1954; 47: 419–427.

#### РОЛЬ OLFACTORIUS В ЛІМБІКО-НЕОКОРТИКАЛЬНИХ МЕХАНІЗМАХ АГРЕСИВНОЇ ПОВЕДІНКИ

*О.Г. Берченко, В.П. Курочка*

В умовах електричної стимуляції медіальної нюхової ділянки мозку та фармакологічних впливів на організм лабораторних щурів показано пускову роль *olfactorius* в інтеграції лімбіко-неокортикальних механізмів агресії, значення позитивних емоціогенних зон гіпоталамуса в забезпеченні захисної поведінки.

**Ключові слова:** *olfactorius*, лімбіко-неокортикальна система мозку, агресивна поведінка.

#### PART OF OLFACTORIUS IN LIMBIC-NEOCORTICAL MECHANISMS OF AGGRESSIVE BEHAVIOR

*O.G. Berchenko, V.P. Kurochka*

In conditions of electrical stimulation of central olfactory analyzer section and pharmacological impacts to laboratory rats' organisms the initiating part of *olfactorius* in initiation of limbic-neocortical mechanisms of aggression, meaning of positive emotiogenic hypothalamus zones in defensive behavior provision was shown.

**Key words:** *olfactorius*, limbic-neocortical brain system, aggressive behavior.

Поступила 13.10.08

## НАРУШЕНИЯ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ ОСНОВНЫХ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ СИСТЕМ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

*М.О. Иваненко, Е.В. Кузьменко*

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

Представлены данные о состоянии циркадных ритмов основных гомеостатических систем у онкологических больных. Описаны связь нарушений циркадных ритмов с качеством жизни онкологических больных и значение данных нарушений в прогнозировании исхода заболевания.

**Ключевые слова:** циркадные ритмы, гомеостаз, онкологические больные, качество жизни.

В последнее время возрос интерес к изучению ритмической организации физиологических процессов организма как в условиях нормы, так и патологии. Для онкологических больных свойственны как нормальные, так и измененные циркадные ритмы с более выраженными нарушениями у пациентов с распространенной формой заболевания. Дестабилизация параметров, характеризующих циркадный ритм (снижение амплитуды, фазовые сдвиги и изменение периода), отмечается также в ходе противоопухолевой терапии. Накопленные к настоящему времени сведения о функционировании основных гомеостатических систем у онкологических больных представлены в данном обзоре. Обсуждается также связь нарушений циркадных ритмов с качеством жизни онкологических больных и значение данных нарушений в прогнозировании исхода заболевания.

**Суточные хронограммы кроветворных и иммунокомпетентных клеток.** Согласно данным [1] и нашим исследованиям, у здоровых людей и онкологических больных функциональная активность кроветворной и иммунной систем заключается в значительных суточных колебаниях количества клеточных элементов в периферической крови. Циркадным колебаниям подвержено количество клеток всех ростков кроветворения. Однако наиболее выраженные суточные колебания характерны для содержания нейтрофильных гранулоцитов и общего количества лейкоцитов с максимумом (акрофазой) в вечернее время. Хорошо воспроизводимые циркадные вариации наблюдаются и для содержания клеток лимфоидного ряда с акрофазой от 00.00 до 01.00 часа. Представляя гетерогенную популяцию клеток, выполняющих иммунные функции, разнообразные субпопуляции лимфоцитов также поддаются

циркадной периодичности. Лимфоидные органы высвобождают в кровь на 50–60 % больше лимфоцитов ночью, чем днем. Этот ритм состоит из трех последовательных волн: В-клеток с пиком около 22.00, CD3 и CD4 Т-клеток с пиком около 01.00 и NK-клеток – около 09.00 часов. Циркадная организация иммунной системы также является составной частью временной программы целостного организма. В частности, временная периодичность иммунных функций составляет единое целое с циркадным циклом сна [2].

Онкологическим больным свойственны как нормальные, так и измененные циркадные ритмы показателей кроветворения и иммунитета. Чаще всего существенные нарушения (смещение максимума, снижение амплитуды) наблюдаются только на поздних стадиях развития онкологического процесса или при метастазировании в костный мозг [3]. Показана четкая циркадная периодичность изменения общего количества лейкоцитов, относительного содержания нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови больных раком грудной железы (РГЖ), женской половой сферы и ректальным раком независимо от стадии заболевания [3]. Вместе с тем, у больных меланомой авторы [4] отмечали нарушение циркадного ритма NK-клеток и фагоцитарной активности нейтрофилов, которые зависели от распространенности ракового процесса.

Достоверное уменьшение количества CD8-клеток (Т-супрессор/цитотоксическая субпопуляция) с утратой нормального циркадного ритма и повышение содержания NK-клеток (CD16 субпопуляция) С. Focan [5] наблюдал у больных раком легкого даже при I и II стадиях заболевания. Тем не менее субпопуляции CD2 лимфоцитов (общие Т-клетки), CD4 и CD20 у больных как с I–II, так и III–IV ста-

диями заболевания сохраняли циркадный ритм. С. Фосап допускает, что ассоциация рака легкого с перераспределением субпопуляций лимфоцитов и изменением их 24-часового профиля может быть связана с функциональным расстройством иммунной системы [5]. Длительный десинхроз взаимосвязи отдельных звеньев иммунной системы может служить негативным прогностическим фактором течения опухолевого процесса.

**Циркадные ритмы функциональной активности эндокринной системы.** К числу наиболее исследованных циркадных нарушений у онкологических больных относят нарушения циркадных ритмов функциональной активности эндокринной системы. В норме практически все показатели эндокринной системы имеют четкий суточный или околосуточный ритм. Как правило, в первой половине ночи у человека повышается продукция тропных гормонов гипофиза – СТГ, ТТГ, а ближе к утру – АКТГ [6]. Наиболее устойчивые и высокоамплитудные ритмы отмечены для кортизола и мелатонина у человека с нормальным режимом сна и бодрствования. Максимальный уровень кортизола наблюдается рано утром, мелатонина – в первой половине темного периода. Изменение нормального циркадного профиля этих ритмов описано при различных локализациях опухоли у пациентов с низким общим статусом и большими размерами опухоли. Снижение суточной амплитуды уровней кортизола и мелатонина у таких больных является индикатором ослабления или потери циркадной временной организации индивида. Нормализация ритма секреции глюкокортикоидов надпочечниками у больных мелкоклеточным раком легких коррелировала с повышением чувствительности опухоли к лечению [5].

Авторы [7] наблюдали сохранение групповых циркадных ритмов концентрации сывроточного кортизола, мелатонина и некоторых цитокинов у пациенток с метастатическим РГЖ. Однако на индивидуальном уровне циркадный ритм этих показателей существенно изменялся у больных с плохим статусом, большими размерами остаточной опухоли или печеночными метастазами. Потеря или нарушение суточных ритмов кортизола у больных с метастатическим РГЖ коррелировала с меньшей продолжительностью жизни [8]. В работах [9, 10] отмечается изменение ритмов плазменного мелатонина, кортизола и пролактина у женщин с гормонозависимым РГЖ, тогда как при гормонезависимом РГЖ циркадный ритм сохранялся.

При обследовании нами 97 больных РГЖ, раком шейки матки, ректальным раком сохранность суточных ритмов секреции мелато-

нина обнаружена только у 2 больных РГЖ и у 3 – раком шейки матки. Остальные больные этих локализаций и все раком прямой кишки в утреннее и вечернее время имели одинаковый или инвертированный ритм секреции мелатонина [11].

Основой неинвазивных методик объективизации состояния пациента, оценки его циркадного профиля и качества жизни является изучение физиологического состояния сердечно-сосудистой системы как одной из основных интегральных ритмических модулированных систем организма. Сочетание таких показателей, как частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), температура тела, циклы сон/бодрствование, широко используется в хронобиологических исследованиях [12, 13]. Суточные характеристики этих параметров у здорового человека представлены в работе [14]. Акрофазы суточных колебаний ЧСС и температуры тела практически совпадают (17.05 и 16.53 соответственно). Также близки акрофазы диастолического и систолического АД (19.00 и 18.53). Выявлены возрастные различия суточных ритмов ЧСС у здоровых мужчин со значительными смещениями акрофазы (16.46 – 21.54). Приведенные физиологические показатели имеют синхронизированную суточную периодичность с максимальными значениями в дневной и ранневечерний период суток, с минимальными – в ночное время.

При злокачественных новообразованиях отмечаются существенные нарушения циркадных ритмов ЧСС и температуры тела. Нарушения автономной регуляции кардиоваскулярной системы (изменение симпатовагального баланса и спектральных составляющих сердечного ритма) наблюдаются чаще на фоне химиотерапии, как отмечено у пациенток с РГЖ и раком яичников [15].

Изучение циркадных ритмов показателей variability сердечного ритма (спектральных и в первую очередь частотных его характеристик) с использованием холтеровского мониторирования оказалось информативным для оценки степени напряжения регуляторных систем больных РГЖ и прогнозирования риска осложнений химиолучевого лечения, особенно при угрозе развития кардиотоксических эффектов (в случае применения доксорубицина, паклитаксела, таксотера или наличия сопутствующей патологии) [16].

Поскольку важным, определяющим базовую структуру организации суточного ритма сердца представляется установление циркадного индекса: отношение средней ЧСС в период бодрствования к средней ЧСС в период ночного сна, его снижение расценивается как признак неблагоприятия [17].

Следует отметить, что информативность приведенных тестов значительно расширяется при их анализе в комплексе с отмеченными маркерными показателями периферической крови.

Хотя прямое измерение циркадной функции у больных раком является редким, данных о поведении или симптомах, связанных с нарушенной циркадной функцией, таких, как качество сна и усталость, достаточно много.

**Циркадный ритм сон/бодрствование.** Нарушение данного ритма является одной из составляющих, приводящих к ухудшению качества жизни онкологических больных. Полагают, что нарушение сна может объяснять многие симптомы, которые беспокоят больных раком, – усталость, эмоциональные проблемы, такие как раздражительность, депрессия, снижение получения удовольствия от работы и социальной активности [18]. Проблемы со сном вызывают также снижение иммунной функции.

Нарушения сна исследовали главным образом с помощью опросников или актиграфии, регистрации движений, которые совершает человек во сне и проснувшись, с помощью специального прибора, который надевают на запястье. Масштабные исследования нарушений сна у онкологических больных были проведены в Германии и Канаде. Изучение нарушений сна у 1635 онкологических пациентов со ссылкой на *rain clinic* в Германии показало, что наиболее частым симптомом является бессонница (59 %) [19].

Результаты опроса 300 женщин Канады с I–III стадией РГЖ, который был диагностирован в период от 2 мес до 30 лет [20], показали, что почти половина (48 %) из них на момент исследований имела проблемы со сном и 28 % использовали средства от бессонницы. Только 19 % женщин отмечали бессонницу до диагноза, и их проблемы со сном усиливались. У 33 % женщин бессонница начиналась после диагноза, у половины из которых ее начало непосредственно было связано с диагностированием рака. Кроме того, установлено четырехкратное увеличение риска проблем со сном после диагноза у более образованных женщин, которые живут одни.

Авторами [21] с помощью актиграфии было установлено, что у женщин с диагнозом РГЖ число пробуждений и время, проводимое без сна, возрастало с увеличением химиотерапевтического лечения. Эти же авторы отмечали, что у женщин, получавших тамоксифен и химиотерапию, большее число пробуждений наблюдалось в течение всех четырех циклов химиотерапии. Недостаточность эстрогенов, таким образом, может быть усугубляющим фактором нарушений сна [22].

Наибольшее число проблем со сном диагностировали у больных раком легких. В работе [23] отмечено, что наибольшее число случаев симптома «беспокойных ног» (47 %) и применения снотворных (40 %) наблюдалось у пациентов с недавно диагностированным заболеванием.

По данным [24], 52 % пациентов с недавно диагностированным раком легких, которые получали радио- либо химиотерапию, жаловались на бессонницу. Бессонницу отмечали 31 % женщин, у которых рак легких был диагностирован в последние два года [25].

Авторы [26] провели сравнительное исследование сна у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легких и у здоровых лиц. Больные испытывали более высокий, чем ожидали, уровень бессонницы во время обычного периода сна и необыкновенно длительный – в обычный период активности. Например, пациенты спали 71,2 % предполагаемого периода сна, в то время как нормальные лица – 93 %. Напротив, в предполагаемый период бодрствования больные раком спали 21,8 %, тогда как здоровые проводили только 4,7 % дня в полностью неактивном состоянии.

Мало изучены нарушения сна у женщин с раком шейки и тела матки или яичников. При длительном исследовании женщин, подвергавшихся радиотерапии по поводу цервикального рака (n=31) или рака матки (n=31), установлено, что около 30 % из них имели проблемы со сном, трудно засыпали или пробуждались ночью при инициации терапии. Степень нарушений увеличивалась в курсе лечения и достигала пика приблизительно 60 % на 4-й или 5-й неделе облучения. После окончания лечения проблемы со сном оставались вторыми после усталости симптомами [27].

Исследования нарушений цикла сон/бодрствование установлены также у пациентов с раком простаты, злокачественными гематологическими заболеваниями, опухолями желудочно-кишечного тракта.

В ряде исследований приводятся данные о прогностической ценности циркадных изменений некоторых показателей.

**Циркадные ритмы и выживаемость.** Циркадные изменения кортизола слюны являются прогнозом более длительной выживаемости пациентов с метастатическим РГЖ [7]. У здоровых лиц уровни кортизола самые высокие перед пробуждением и снижаются в течение дня, но у 30–70 % пациентов с распространенным РГЖ имеют место сглаженные циркадные профили, последовательно высокий уровень или беспорядочные флуктуации уровня кортизола. Используя данные обследования группы из 104 женщин с метастатическим РГЖ, авторы [7] сообщили о долговременном

прогностическом значении нарушенных ритмов кортизола слюны, предсказывавшим раннюю смерть вплоть до семи лет после завершения исследования. Дисрегуляция ритма кортизола также была связана с уменьшением числа и цитотоксической активности NK-клеток, и низкое абсолютное число NK-клеток было независимым прогностическим фактором ранней смертности. Согласно другим исследованиям, более сглаженные ритмы кортизола также были связаны с присутствием дистантных (например, костных и висцеральных) метастазов, а не локальных (например, грудной стенки или смежных лимфатических узлов).

Авторами [2] при исследовании 147 пациентов с метастатическим колоректальным раком не установлена прогностическая ценность ритма кортизола. Различия результатов, как предполагают, могут быть связаны с различной чувствительностью опухолей к влиянию эндокринных ритмов, то есть гормоначувствительные опухоли (опухоль грудной железы) отличались от менее гормонорезистентных (колоректальных).

У пациентов с колоректальным раком прогностическую ценность представляла оценка циркадных ритмов покой/активность, которую выполняли с помощью актиграфии в течение трех дней до начала химиотерапии. В исследовании, выполненном на 192 больных метастатическим колоректальным раком, продемонстрировано, что у тех пациентов, которые имели более высокую амплитуду, отмечали пятикратное увеличение двухлетней выживаемости, меньшую утомляемость и лучшее качество жизни [13].

Относительно долговременное значение ритмов кортизола для выживаемости вплоть до семи лет после исследования и для ритма покой/активность вплоть до двух лет предполагает, что эти данные не просто отражают претерминальный эффект опухоли на физиологию опухоленосителя, скорее они подтверждают, что общая циркадная дисрегуляция является общим долговременным маркером прогноза рака.

Интересно отметить, что циркадный ритм человека покой/активность использовали как маркер циркадной функции для модулирования времени проведения химиотерапии для лучшей переносимости и эффективности (хрономодулированная химиотерапия). Можно ожидать, что среди пациентов со слабо определяемыми ритмами хрономодулированная химиотерапия может быть неэффективной. Ритм покой/активность также предсказывает опухолевый ответ на химиотерапевтическое лечение и обеспечивает прогностическую информацию в дополнение к полученной при изучении клинических факторов.

Таким образом, поиски путей повышения эффективности противоопухолевой терапии непосредственно связаны с объективизацией оценки качества жизни больных онкологического профиля. По определению EORTC, «качество жизни является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости, более важным, чем ответ опухоли». Важность этого показателя при злокачественных новообразованиях как в повседневной клинической практике, так и в исследовательской работе является общепризнанной [28, 29].

В работах последних лет нашла широкое отражение связь показателей качества жизни с нарушением циркадных ритмов у онкологических больных.

**Хронотерапия у онкологических больных.** До настоящего времени не проведены клинические исследования регуляции ритмической функции у онкологических больных. Вместе с тем, в ряде работ рассматриваются возможные терапевтические подходы, направленные на восстановление циркадной функции при раковых заболеваниях, что необходимо для улучшения качества жизни и повышения эффективности противоопухолевой терапии.

Исследователи [26] пришли к выводу о необходимости проведения мультицентрового испытания для оценки хронотерапевтической роли мелатонина при лечении III–IV стадий немелкоклеточного рака легких (NSCLC) и анализа связи между циркадной функцией, усталостью, бессонницей и качеством жизни в целом. Основанием для этого послужили данные о том, что мелатонин является основным синхронизатором циркадной программы многих функций организма. Установлено, что мелатонин улучшает сон и играет существенную роль в синхронизации цикла покой/бодрствование. Нарушение продукции или освобождения мелатонина связано с различными симптомами, такими как бессонница и дневная сонливость [30]. Имеются данные о том, что мелатонин оказывает различные благоприятные эффекты у онкологических больных. Согласно данным [31, 32], он снижает токсичность различных химиотерапевтических агентов, включая цисплатин, эпозид, антрациклины и 5-фторурацил, которые статистически значимо снижают связанные с лечением побочные эффекты, такие как миелосупрессия, нейротоксичность, нефротоксичность, кардиотоксичность и астения [31, 32].

Установление связи между слабостью и режимом освещенности при проведении химиотерапии [33] дало основание выдвинуть гипотезу [34], согласно которой лечение ярким светом может уменьшить слабость у пациентов с РГЖ [34]. Лечение ярким светом эффективно

при сезонных и несезонных депрессиях, синдромах задержанных и продвинутых фаз сна, смены часовых поясов и смещения рабочего времени [35, 36].

Предложено две гипотезы, касающиеся механизмов, посредством которых свет может снижать слабость у пациенток с РГЖ. Согласно первой гипотезе, свет может уменьшать слабость путем восстановления циркадных ритмов. Все биологические ритмы строго подчиняются основному водителю, расположенному в супрахиазматических ядрах гипоталамуса. Их молекулярный механизм образуют «часовые» гены (Per1, Per2, Per3, Cry-1, Cry-2, Clock, Bmal1/Mor3, Tim и др.). Показано, что свет напрямую влияет на работу тех из них, которые обеспечивают циркадный ритм.

Согласно второй гипотезе, свет может уменьшить слабость у больных раком грудной железы, улучшая настроение. Лечение сезонных аффективных расстройств ярким светом смягчает симптомы депрессии [37]. Слабость является независимым симптомом сезонных аффективных нарушений, отличающимся от депрессии [38], которая также уменьшается при ослаблении сезонного аффективного расстройства. Согласно данным [34], эмоциональная слабость, более сильно выраженная у больных раком до начала лечения по сравнению со здоровыми, усиливается при терапии и в большей степени после проведения четырех циклов лечения. Увеличение световой экспозиции, как полагают, может улучшить настроение и, следовательно, уменьшить слабость. В связи с этим целесообразно провести исследования в этом направлении.

Рассматриваются также возможности применения таргетной терапии для смягчения у онкологических больных таких симптомов, как усталость, утрата аппетита и нарушение сна. Выдвинута гипотеза, согласно которой ответственными за продукцию этой группы симптомов являются провоспалительные цитокины. Известно, что опухоли продуцируют цитокины воспаления, такие как ИЛ-1 и ИЛ-6 и фактор некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Эти же цитокины продуцируются организмом в ответ на противоопухолевое лечение. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов у человека, как полагают, приводит к сигнальному каскаду, который повышает уровень цитокинов в мозге, индуцирует лихорадку и нарушает гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось, что, в свою очередь, приводит к генерации перечисленных симптомов [39, 40]. Эта гипотеза подтверждена в опытах на экспериментальных животных, у которых сниженная активность, потеря аппетита и сонли-

вость индуцировались введением липополисахарида. Швейцарскими иммунологами показано, что введение мышам ФНО влияло на активность генов, отвечающих за работу биологических часов [39, 40]. Активность этих генов повышалась и снижалась в течение суток в нормальном ритме, однако общий уровень активности некоторых генов был значительно понижен у мышей, получавших цитокин. Эти мыши также выглядели менее активными (меньше передвигались по клетке и крутили беговое колесо) по сравнению с грызунами из контрольной группы.

В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные клинического исследования 80 пациентов с метастатическим колоректальным раком [41]. У этих пациентов обнаружена значительная корреляция между сглаженными циркадными ритмами покой/активность, низкими индексами качества жизни, высоким сывороточным уровнем провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и уплощенными ритмами кортизола.

Поскольку некоторые провоспалительные цитокины являются лигандами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), экспрессия которого показана в супрахиазматических ядрах [42, 43], можно ожидать, что ингибирование EGFR приведет к ослаблению тех симптомов, которые связаны с блокадой цитокинами циркадных сигналов, исходящих из гипоталамуса. Исследование ингибитора тирозинкиназы гефитиниба (Iressa) при метастатическом немелкоклеточном раке легких показали быстрое улучшение индексов качества жизни, которые были в четыре раза выше, чем объективный ответ опухоли у этих же пациентов [41, 44]. Хотя некоторые из названных эффектов могли быть объяснены прямым противоопухолевым эффектом, у этих пациентов быстро улучшались процесс мышления и аппетит, и можно предположить, что эффект гефитиниба независим от опухолевого ответа. Механизм этого эффекта не понят полностью, но данные согласуются с цитокиновой гипотезой, согласно которой некоторые опухоли человека продуцируют нейронально активные пептиды, которые приводят к генерации группы симптомов у онкологических больных.

Таким образом, внедрение терапевтических средств по исправлению циркадной временной структуры могло бы содействовать повышению резистентности организма, улучшению переносимости лечения и повышению качества жизни онкологических больных. Восстановление циркадных ритмов у онкологических больных может также способствовать улучшению прогноза раковых заболеваний.

## Литература

1. *Smaaland R., Sothorn R.B., Laerum O.D. et al.* Rhythms in Human Bone Marrow and Blood Cells. *Chronobiol. Intern.* 2002; 19, 1: 101–128.
2. *Mormont M., Langouet A., Claustrat B. et al.* Marker rhythms of circadian system function: a study of patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Ibid*: 141–155.
3. *Touitou Y., Levi F., Bogdan A.* Rhythm alteration in patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors. *J. Cancer Res. Oncol.* 1995; 121: 181–188.
4. *Gamaleia N.F., Skivka L.M., Fedorchuk A.G. et al.* Circadian rhythms of cytotoxic activity in peripheral blood mononuclear cells of patients with malignant melanoma. *Exp. Oncol.* 2006; 28, 1: 54–60.
5. *Focan C.* Chronobiological concepts underlying the chronotherapy of human lung cancer. *Chronobiol. Intern.* 2002; 19, 1: 253–274.
6. *Деряпа Н.П., Мошкин М.П., Постный В.С.* Проблемы медицинской биоритмологии. М.: Медицина, 1985. 216 с.
7. *Haus E., Dumitsiu L., Nicolau G.V. et al.* Circadian rhythms of basic fibroblast growth factor (bFGF) epidermal gF, insulin-like gF-1, insulin-like gF binding protein-3, cortisol and melatonin in women with breast cancer. *Chronobiol. Intern.* 2001; 18, 4: 709–727.
8. *Sephton S.E., Sapolsky R.U., Kraemer H.C. et al.* Diurnal cortisol rhythms as a predictor of breast cancer survival. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92, 12: 994–1000.
9. *Bartsch C., Bartsch H., Bellham O. et al.* Depression of serum melatonin in patients with primary breast cancer is not due to an increased peripheral metabolism. *Cancer* 1991; 67: 1681–84.
10. *Bartsch C., Bartsch H., Flucher S.H. et al.* Diminished pineal function coincides with disturbed circadian endocrine rhythmicity in untreated primary cancer patients. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1994; 719: 502–525.
11. *Москаленко И.П., Сухина Е.Н., Никуфорова Н.А.* Использование маркерных ритмов циркадной функции в оценке качества жизни онкологических больных. *Бук. мед. вісник* 2006; 4: 104–107.
12. *Anwar J.A., Write W.B.* Chronotherapeutics for cardiovascular disease. *Drugs* 1998; 55, 5: 631–643.
13. *Mormont M.C., Waterhouse J., Bieuzen M. et al.* Marked 24-th rest (activity) rhythms are associated with better quality of life, better response and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Clin. Canc. Res.* 2000; 6: 3038–45.
14. *Бланк М.А., Денисов О.А.* Циркадные характеристики взрослых. Слабые и сверхслабые поля излучения в биологии и медицине. СПб., 1991: 282–283.
15. *Morrow G.R., Andrews P.L., Hickok J.T., Stern R.* Vagal changes following cancer chemotherapy: implication for the development of nausea. *Psychophysiol.* 2000; 37 (3): 378–384.
16. *Meinardi M.T., Veldhuisen D.J., Gietema J.A. et al.* Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19, 10: 246–253.
17. *Макаров Л.М.* Циркадный индекс как показатель стабильной организации суточного ритма сердца. *Клин. мед.* 2000; 78, 1: 24–27.
18. *Sheely L.C.* Sleep disturbances in hospitalized patients with cancer. *Oncol. Nurs. Forum* 1996; 23: 109–111.
19. *Grond S., Zech D., Diefenbach C., Bischoff A.* Prevalence and pattern of symptoms in patients with cancer pain: a prospective evaluation of 1635 cancer patients referred to a pain clinic. *J. Pain Symptom Manage* 1994; 9 (6): 372–382.
20. *Savard J., Simard S., Blanchet J. et al.* Prevalence, clinical characteristics, and risk factors for insomnia in the context of breast cancer. *Sleep* 2001; 24: 583–590.
21. *Berger A.M., Farr L.* The influence of daytime inactivity and nighttime restlessness on cancer-related fatigue. *ONF* 1999; 26: 1663–71.
22. *Broeckel J.A., Jacobsen P.B., Horton J. et al.* Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 1689–96.
23. *Davidson J.R., MacLean A.W., Brundage M.D., Schulze K.* Sleep disturbance in cancer patients. *Soc. Sci. Med.* 2002; 54: 1309–21.
24. *Ginsburg M.L., Quirt C., Ginsburg A.D., MacKillop W.J.* Psychiatric illness and psychosocial concerns of patients with newly diagnosed lung cancer. *CMAJ* 1995; 152: 701–708.
25. *Sarna L.* Correlates of symptom distress in women with lung cancer. *Cancer Pract.* 1993; 1: 21–28.
26. *Levin R.D., Daehler M.A., Grutsch J.F.* Circadian function in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *British J. Cancer* 2005; 93: 1202–08.
27. *Christman N.J., Oakley M.G., Cronin S.N.* Developing and using preparatory information for women undergoing radiation therapy for cervical or uterine cancer. *ONF* 2001; 28: 93–98.
28. *Новик А.А., Матвеев С.А., Ионова Т.И. и др.* Оценка качества жизни больного в медицине. *Клин. мед.* 2000; 2: 10–13.
29. *Testa M.A., Simonson D.C.* Assessment of quality of life outcomes. *New Engl. J. Med.* 1996; 334: 835–840.
30. *Haimov I., Lavie P.* Melatonin – a chronobiotic and soporific hormone. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1997; 24: 167–173.
31. *Lissoni P., Chillelli M., Villa S. et al.* Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial. *J. Pineal Res.* 2003; 35, 1: 12–15.

32. *Lissoni P.* Biochemotherapy with standard chemotherapies plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms. *Pathol. Biol.* 2007; 55, 3-4: 201-204.
33. *Liu L., Marler M. R., Parker B.A.* The relationship between fatigue and light exposure during chemotherapy. *Support. Care Cancer* 2005; 13: 1010-17
34. *Ancoli-Israel S., Moore P., Jones V.* The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. *Eur. J. Cancer Care* 2001; 10: 245-255.
35. *Remick R.A.* Diagnosis and management of depression in primary care: a clinical update and review. *CMAJ* 2002; 167: 1253-60.
36. *Prasko J., Horacek J., Klaschka J. et al.* Bright light therapy and/or imipramine for inpatients with recurrent non-seasonal depression. *Neuroendocrinol. Lett.* 2002; 23: 109-113.
37. *Magnusson A., Boivin D.* Seasonal affective disorder: an overview. *Chronobiol. Int.* 2003; 2: 189-207.
38. *Zubieta J.K., Engleberg N.C., Yargic L.I. et al.* Seasonal symptom variation in patients with chronic fatigue comparison with major mood disorders. *J. Psychiatr. Res.* 1994; 28: 13-22.
39. *Kelley K.W., Bluth R.M., Dantzer R. et al.* Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav. Immun.* 2003; 17, 1: S112-S118.
40. *Rich T.A.* Symptom clusters in cancer patients and their relation to EGFR ligand modulation of the circadian axis. *J. Support. Oncol.* 2007; 5 (4): 167-174.
41. *Rich T., Innominato P.F., Boerner J.* Elevated serum cytokines correlated with altered behavior, serum cortisol rhythm, and dampened 24-hour rest-activity patterns in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 1757-64.
42. *Snodgrass-Belt P., Gilbert J.L., Davis F.C.* Central administration of transforming growth factor-alpha and neuregulin-1 suppress active behaviors and cause weight loss in hamsters. *Brain. Res.* 2005; 1038: 171-182.
43. *Kramer A., Yang F.C., Snodgrass P. et al.* Regulation of daily locomotor activity and sleep by hypothalamic EGF receptor signaling. *Science* 2001; 294: 2511-15.
44. *Cella D.* Impact of ZD1839 on non-small cell lung cancer-related symptoms as measured by the functional assessment of cancer therapy-lung scale. *Seminars Oncol.* 2003; 30, 1: 39-48.

#### ПОРУШЕННЯ ЦИРКАДНИХ РИТМІВ ОСНОВНИХ ГОМЕОСТАТИЧНИХ СИСТЕМ У ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

*М.О. Іваненко, О.В. Кузьменко*

Наведені дані щодо стану циркадних ритмів основних гомеостатичних систем у онкологічних хворих. Описані зв'язок порушень циркадних ритмів з якістю життя онкологічних хворих, а також значення цих порушень у прогнозуванні кінцевого результату захворювання.

**Ключові слова:** циркадні ритми, гомеостаз, онкологічні хворі, якість життя.

#### DISTURBANCE OF CIRCADIAN RHYTHMS OF BASIC HOMEOSTATIC SYSTEM IN ONCOLOGICAL PATIENTS

*М.О. Іваненко, Ye.V. Kuzmenko*

Data on circadian rhythm state of basic homeostatic systems of oncological patients are presented. The relation of circadian rhythm disturbances with quality of life of oncological patients and value of the given disturbances in prognosis of disease outcome are described.

**Key words:** circadian rhythms, homeostasis, oncological patients, quality of life.

*Поступила 11.07.08*

## ВПЛИВ ЦИПРАЛЕКСУ ТА МЕЛАТОНІНУ НА ЦИРКАДНИЙ РИТМ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ПОСТІЙНОГО ОСВІТЛЕННЯ

*І.Г. Кушнір, Г.І. Кокощук*

*Чернівецький національний університет ім. Юрія Федьковича*

В досліджах на щурах лінії Вістар відмічено чітке підвищення діурезу, екскреції ендогенного креатиніну, титрованих кислот і амонію в нічний період доби. Тривале (впродовж 8 діб) освітлення викликає десинхроноз циркадного ритму. Екзогенний мелатонін в дозі 1,5 мг/кг частково відновлює циркадний ритм екскреторної функції нирок. Ципралекс (есциталопрам) в дозі 1,7 мг/кг посилює депресію екскреторних процесів у нефроні, а мелатонін на цьому фоні частково відновлює характерний циркадний ритм.  
**Ключові слова:** функціональний стан, циркадний ритм, секреція мелатоніну, постійне освітлення.

Наявність біологічних ритмів у живих організмах є загально визнаним явищем, хоча природа, локалізація і механізми кодування ритмів мають ще багато спірних питань. У птахів ендогенним водієм ритму виступає епіфіз, чому свідчить значний обсяг наукових досліджень [1, 2]. В останні роки показано, що у ссавців центральним пейсмейкером є супрахіазматичне ядро гіпоталамуса [3–5].

Між різними групами нейронів супрахіазматичного ядра і епіфізом, зокрема його провідним гормоном мелатоніном, встановлюються складні функціональні зв'язки: мелатонін, діючи через рецепторні G-білки на мембрані нейронів супрахіазматичного ядра, викликає гостре пригнічення їх функції [6], блокує захоплення нейронами глюкози [7], знижує біоелектричну активність [8], секрецію аргінін-вазопресину [9, 10]. Відомо, що мелатонін синтезується і секретується в нічний період [11, 12]. Тривале освітлення порушує секрецію мелатоніну [13] і викликає десинхроноз циркадного ритму, який, однак, відновлюється після введення екзогенного мелатоніну [14–16].

В пошуках можливих механізмів впливу мелатоніну на функціональну активність нейронів супрахіазматичного ядра і характер циркадного ритму, ми звернули увагу на можливість месенджерну роль нейромедіаторів [17], зокрема серотоніну як медіатора окремих груп нейронів супрахіазматичного ядра.

**Матеріал і методи.** Досліди проведені на щурах-самцях лінії Вістар масою 150–180 г. Перед початком досліджень тварин адаптували впродовж 10 днів до постійного харчового режиму (зерно і в якості пиття 1% -вий розчин натрію хлориду на водогінній воді для компенсації низьконатрієвого раціону). Адапто-

ваних тварин утримували впродовж 8 діб за умов постійного освітлення. В день експерименту тварин переносили в спеціальні обмінні клітки для збору сечі. Сечу збирали впродовж 3 год в середині «суб'єктивного дня» з 12.00 до 15.00 і в середині «суб'єктивної ночі» – з 0.00 до 3.00. В сечі визначали концентрацію ендогенного креатиніну в реакції з пікриновою кислотою, титровані (кислі) фосфати і амоній [18]. Екскрецію вказаних речовин розраховували на 100 г маси тварин. Віта-мелатонін (ЗАТ «Київський вітамінний завод») вводили в дозі 1,5 мг/кг маси. Для підвищення рівня серотоніну в структурах мозку тваринам вводили есциталопрам (ципралекс), Копенгаген-Валбі (Данія), в дозі 1,7 мг/кг. Мелатонін і ципралекс вводили о 9.00 і о 21.00. Статистичну обробку даних проводили з використанням критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** Як свідчать дані, наведені в табл. 1, у тварин при звичайному освітленні в режимі 12 год світло і 12 год темрява (12 с 12 т) має місце чіткий циркадний ритм екскреторної функції нирок, де в нічний період статистично достовірно зростає діурез, екскреція ендогенного креатиніну як міра швидкості гломерулярної фільтрації і виведення з сечею підвищеної кількості кислих фосфатів і солей амонію. Такий ритм функціонального стану нирок характерний для тварин, що ведуть активний нічний спосіб життя. Після утримання тварин за умов постійного освітлення впродовж 8 діб констатований десинхроноз функціональної активності нирок: має місце зниження величин діурезу, екскреції титрованих кислот і амонію в середині «суб'єктивної ночі». Звертає на себе увагу той факт, що екскреція амонію в середині як «суб'єктивного дня», так і «суб'єктивної ночі» у піддос-

Таблиця 1. Вплив постійного освітлення на циркадний ритм екскреторної функції нирок білих щурів за умов звичайного освітлення ( $M \pm m$ )

Показник (в розрахунку за 1 год)	Режим освітлення (12 с : 12 т)			
	12.00–15.00	0.00–3.00	12.00–15.00	0.00–3.00
Діурез, мл/год	0,26±0,02	0,45±0,06 $p < 0,01$	0,34±0,03 $p_1 < 0,01$	0,25±0,03 $p_2 < 0,05$
Екскреція, мкмоль/год креатиніну	0,94±0,07	1,33±0,10 $p_1 < 0,05$	0,82±0,09 $p_1 < 0,05$	1,64±0,12 $p_2 < 0,05$
титрованих кислот	16,10±1,88	33,10±2,78 $p_1 < 0,01$	36,0±2,8	26,90±3,86 $p_2 < 0,05$
амонію	45,00±4,05	83,20±9,89 $p_1 < 0,01$	153,8±13,2	100,50±9,18 $p_2 < 0,01$
Число спостережень	15	15	9	9

Примітка.  $p_1$  – у порівнянні в денний і нічний періоди при звичайному освітленні;  $p_2$  – у порівнянні в денний і нічний періоди при постійному освітленні.

лідних тварин, у порівнянні з тваринами, що знаходяться в умовах природного освітлення, виявилась вищою, що вказує на можливий стресорний вплив на тварин постійного світла та, відповідно, ефектів глюкокортикоїдів на інтенсивність амоніогенезу в нирках.

Зважаючи на те, що у світлову фазу добового циклу знижується секреція мелатоніну, в наступній серії експериментів проведено дослідження впливу екзогенного мелатоніну на циркадний ритм екскреторної функції нирки (табл. 2) у співставленні з ефектами підви-

Таблиця 2. Вплив мелатоніну, ципралексу та поєднаної дії мелатоніну і ципралексу на циркадний ритм екскреторної функції нирок білих щурів за умов звичайного освітлення ( $M \pm m$ )

Показник	Контроль	Мелатонін	Ципралекс	Мелатонін + ципралекс
З 12.00 до 15.00				
Діурез, мл/год	0,35±0,06	0,26±0,01	0,19±0,02 $p_{1,2} < 0,05$	0,27±0,01 $p_3 < 0,05$
Екскреція, мкмоль/год креатиніну	0,82±0,08	1,13±0,06	1,35±0,11 $p_1 < 0,05$	1,69±0,01 $p_{1,3} < 0,05$
титрованих кислот	36,0±6,3	14,7±0,8 $p_1 < 0,05$	12,0±2,1 $p_1 < 0,05$	64,2±6,2 $p_1 < 0,05$ $p_{2,3} < 0,01$
амонію	153,9±9,0	92,9±1,4 $p_1 < 0,01$	81,9±11,5 $p_1 < 0,05$	160,00±9,18 $p_{2,3} < 0,01$
З 0.00 до 3.00				
Діурез, мл/год	0,25±0,03	0,37±0,02 $p_1 < 0,05$	0,16±0,01 $p_{1,2} < 0,05$	0,28±0,01 $p_3 < 0,05$
Екскреція, мкмоль/год креатиніну	1,64±1,12	1,95±0,07 $p_1 < 0,05$	1,33±0,09 $p_2 < 0,05$	1,08±0,17 $p_{1,2} < 0,05$
титрованих кислот	26,9±3,8	7,3±0,4 $p_1 < 0,05$	19,4±2,5 $p_2 < 0,05$	23,2±5,3 $p_2 < 0,05$
амонію	100,5±9,2	70,0±3,2 $p_1 < 0,05$	48,0±4,1 $p_{1,2} < 0,05$	104,7±21,4

Примітка.  $p_1$  – у порівнянні з контролем;  $p_2$  – у порівнянні з тваринами, яким вводили мелатонін;  $p_3$  – у порівнянні з тваринами, яким вводили ципралекс.

ценого рівня серотоніну в мозку в результаті селективного пригнічення рецепторів зворотного захвату серотоніну пресинаптичною мембраною.

Екзогенний мелатонін у середині «суб'єктивного дня» мало впливав на циркадний ритм функціонального стану нирок, але статистично значуще зменшував екскрецію кислих речовин, особливо амонію. Цей факт не є несподіваним, враховуючи дані літератури про антистресову дію мелатоніну [19–21].

Мелатонін у середині «суб'єктивної ночі» підвищував порівняно з контролем діурез і швидкість клубочкової фільтрації та знижував екскрецію з сечею кислих речовин.

Підвищений рівень серотоніну в мозку в результаті блокади 5 HT-2 рецепторів ципра-

лексом супроводжувався зниженням діурезу, екскреції ендogenous креатиніну, титрованих кислот і амонію, особливо в середині «суб'єктивної ночі». Отримані дані дозволяють зробити висновок, що серотонін проявляє свій вплив на циркадний ритм впродовж світлової фази доби, а мелатонін – у нічний період.

Поєднане застосування мелатоніну і ципралексу дозволяло мелатоніну дещо послабити вплив ендogenous серотоніну на циркадний ритм, але не відновити останній.

Таким чином, отримані дані свідчать про роль додаткових ендogenous нейротрансмітерів у організації функціональної активності центральних пейсмейкерів циркадного ритму.

### Література

1. *Vanecek J.* Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiol. Rev.* 1998; 78: 687–721.
2. *Glossop N.R.G., Hardin P.E.* Central and peripheral circadian oscillator mechanisms in flies and mammals. *J. Cell Science* 2002; 115: 3369–77.
3. *Lesauter J., Silver R.* Output signals of the SCN. *Chronobiol. Int.* 1998 Sept.; 15 (5): 535–550.
4. *Antle M.C., Silver R.* Orchestrating time: arrangements of the brain circadian clock. *Trends Neurosci.* 2005, Mar.; 28 (3): 145–151.
5. *Kalsbeek A.* SCN Outputs and the hypothalamic balance life. *J. Biol. Rhythms* 2006; 21, 6: 458–469.
6. *Liu C., Weaver D.R., Jin X. et al.* Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron* 1997, Jul.; 19 (1): 91–102.
7. *Cassone V.M., Roberts M.H., Moore R.Y.* Effects of melatonin on 2-deoxy-[1-14C]glucose uptake within rat suprachiasmatic nucleus. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1998; 225: R332–R337.
8. *Grosse J., Davis F.C.* Melatonin entrains the restored circadian activity rhythms of syrian hamsters bearing fetal suprachiasmatic nucleus grafts. *J. Neuroscience* 1998, Oct. 1; 18 (19): 8032–37.
9. *Isobe Y., Torii T., Nishino H.* Melatonin inhibits Arg-vasopressin release via MT(2) receptor in the suprachiasmatic nucleus-slice culture of rats. *Brain Res.* 2001, Jan. 19; 889 (1–2): 214–219.
10. *Kalsbeek A., van der Vliet J., Buijs R.M.* Decrease of endogenous vasopressin release necessary for expression of the circadian rise in plasma corticosterone: a reverse microdialysis study. *J. Neuroendocrinol.* 1996, Apr.; 8 (4): 299–307.
11. *Kalsbeek A., Buijs R.M., Engelmann M. et al.* In vivo measurement of a diurnal variation in vasopressin release in the rat suprachiasmatic nucleus. *Brain Res.* 1995, Jun. 5; 682 (1–2): 75–82.
12. *Korf H.W., Schomerus C., Stehle J.H.* The pineal organ, its hormone melatonin, and the photoneuroendocrine system. *Adv. Anat. Embriol. Cell Biol.* 1998; 146: 1–100.
13. *Pitrosky B., Kirsch R., Malan A. et al.* Organization of rat circadian rhythms during daily infusion of melatonin or S20098, a melatonin agonist. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1999; 277: R812–R828.
14. *Redman J., Armstrong S., Ng K.T.* Free-running activity rhythms in the rat: entrainment by melatonin. *Science* 1983; 219, Issue 4588: 1089–91.
15. *Humlova M., Illnerova H.* Melatonin entrains the circadian rhythm in the rat pineal N-acetyltransferase activity. *Neuroendocrinol.* 1990, Aug.; 52 (2): 196–199.
16. *Pevet P., Bothorel B., Slotten H., Saboureaux M.* The chronobiotic properties of melatonin. *Cell Tissue Res.* 2002, Jul.; 309 (1): 183–191.
17. *Rusak B., Bina K.G.* Neurotransmitters in the mammalian circadian system. *Ann. Rev. Neuroscience* 1990; 13: 387–401.
18. *Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондаренко Б.Б.* Диагностика болезней почек. Л.: Медицина, 1979. 255 с.
19. *Грибанов Г.А., Костюк Н.В., Абрамов Ю.В. и др.* Динамика изменений липидов кожи крыс при стрессе: эффекты экзогенного мелатонина. *Бюл. эксперим. биол. и медицины* 1999; 127, 5: 519–522.
20. *Мишутіна Т.М., Левчук Н.Ш.* Модуляція мелатоніном стресових змін глутаматдекарбоксилазної активності в структурах мозку за умов гальмування гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи. *Буков. мед. вісник* 2003; 7, 1–2: 109–110.
21. *Kato K., Murai I., Asai S. et al.* Central effects of melatonin against stress-induced gastric ulcer in rats. *NeuroReport* 1997; 8, 9–10: 2305–09.

**ВЛИЯНИЕ ЦИПРАЛЕКСА И МЕЛАТОНИНА НА ЦИРКАДНЫЙ РИТМ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ*****И.Г. Кушнир, Г.И. Кокощук***

В опытах на крысах линии Вистар отмечено четкое повышение диуреза, экскреции эндогенного креатинина, титруемых кислот и аммония в ночное время суток. Длительное (8 суток) постоянное освещение вызывает десинхронизацию циркадного ритма. Экзогенный мелатонин в дозе 1,5 мг/кг частично восстанавливал циркадный ритм экскреторной функции почек. Ципралекс (эсциталопрам) в дозе 1,7 мг/кг усиливал депрессию экскреторных процессов в нефроне, а мелатонин на этом фоне частично восстанавливал характерный циркадный ритм.

**Ключевые слова:** функциональное состояние, циркадный ритм, секреция мелатонина, постоянное освещение.

**INFLUENCE OF CIPRALEX AND MELATONIN ON THE CIRCADIAN RHYTHMS OF EXCRETORY FUNCTION OF THE KIDNEYS DURING THE STEADY-STATE LIGHTING*****I.G. Kushnir, G.I. Kokoshchuk***

In experiments on rats was established the increase of diuresis, excretion of endogenous creatinine, titratable acids and ammonia in the night period. Steady-state lighting during the 8 days produce the desynchronization of circadian rhythms. Exogenous melatonin (1.5 mg/kg) partially restore the circadian rhythms the excretory function of kidneys. Cipralelex (Excitalopram) – 1.7 mg/kg attenuated excretory function of the kidney, however melatonin in this condition partly restore an typical circadian rhythms.

**Key words:** function condition of kidneys, circadian rhythms, excretion of melatonin, constant light.

*Поступила 06.10.08*

## ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ АВТОНОМНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ПРИ ФОРМУВАННІ МЕТЕОТРОПНИХ РЕАКЦІЙ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

*Н.М. Волкова*

*Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського*

Досліджували зміни автономної регуляції нестатевозрілих, дорослих і старих щурів при метеоситуації I і III типів у інтактному стані і після введення глутаргіну та танакану в трепанаційний отвір у ділянці вторинного зорового поля. Встановлено, що права півкуля забезпечує адаптивну реакцію за несприятливих метеоумов. Дозрівання головного мозку в онтогенезі зумовлює зростання ролі правої півкулі із віком. Приплив крові до лівої півкулі за несприятливих метеоумов створює підвищене навантаження на регуляторні системи, що проявляється симпатикотонією.

**Ключові слова:** метеотропні реакції, автономна регуляція, адаптація.

Механізми метеотропних зрушень в організмі здорових людей пояснюють виникненням комплексу специфічних і неспецифічних реакцій. Активація правої півкулі під час метеоциклону може розглядатися як прояв десинхронізації внаслідок дії біосферних подразників [1, 2].

Виявлений нашими попередніми дослідженнями, за даними доплерографії, перерозподіл циркулюючого об'єму крові між артеріями головного мозку показав спрямованість таких пристосувальних реакцій на достатнє метаболічне забезпечення стовбурових структур мозку за умов гіпоксичного ефекту атмосфери. Даний механізм метеотропної реакції на циклон знижує ефективність метаболічного забезпечення кори великих півкуль, зокрема асоціативних зон, що може пояснити виявлені нами зміни психоемоційного стану і розумової працездатності обстежених [3, 4]. У той же час застосування методів корекції для посилення припливу крові до кори великих півкуль і поліпшення метаболізму нейронів може спричинити зміни автономної регуляції на рівні стовбура головного мозку. Дослідити це питання можливо у гострому експерименті. Введення фармпрепаратів через трепанаційний отвір під кістки черепа в проекції тім'яної ділянки кори справа або зліва та наступна реєстрація кардіоінтервалограми дозволять виявити такі зміни. Для впливу на метаболізм і кровопостачання кори великих півкуль вважали за доцільне обрати препарати Глутаргін і Танакан.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено на нелінійних щурах обох статей трьох вікових груп по 12 у кожній: молоді 1–1,5 міс масою 70–100 г, статевозрілі 6–8 міс масою 175–230 г і старі 10–12 міс масою 250–350 г. Щурів утримували на стандартному раціоні віварію. Обстеження проводили при метеоси-

туації I і III типів під загальною анестезією. В інтактних тварин реєстрували кардіоінтервалограму у вихідному стані і після впливу фармпрепарату. Фармакологічні речовини вводили в гострому експерименті у трепанаційний отвір під кістки черепа. Череп трепанували над потиличною зоною кіркової ділянки Ос2L, яка є вторинним зоровим полем [5]. Вводили 4% -вий розчин глутаргіну або танакан. Кількість препарату розраховували із половинної дитячої дози на масу тіла лабораторної тварини. Для статистичної обробки брали масиви по 100 кардіоінтервалів. Обраховували середню тривалість кардіоциклу (M, с); m – стандартне відхилення; варіаційний розмах ( $\Delta x$ , с), моду (Mo, с), амплітуду моди (AMo, %), індекс напруження (IH, ум. од.), вегетативний показник ритму (ВІР, ум. од.), а також середні значення отриманих показників, похибку середнього, середнє квадратичне відхилення [6–8]. Показник достовірності оцінювали за критерієм Фішера і критерієм знаків.

**Результати.** У вихідному стані при сприятливій погоді у нестатевозрілих тварин Mo, середня тривалість кардіоциклу і  $\Delta x$  були менші, а AMo, IH і ВІР – більші, ніж при циклоні. Це свідчить про активацію у них парасимпатичної системи і місцевих механізмів регуляції серцевого ритму при несприятливій погоді (табл. 1).

Нестатевозрілі тварини у порівнянні з дорослими і старими мали суттєво менші тривалість кардіоциклу, IH і ВІР при сприятливій метеоситуації. Введення глутаргіну і танакану справа викликало суттєве зростання IH і ВІР. Ефект від введення танакану справа був суттєво інтенсивнішим, ніж від введення глутаргіну у нестатевозрілих тварин при сприятливій погоді. Отже, при антициклоні поліпшення кровопостачання кори правої півкулі викликало у нестатевозрілих тварин значну

Таблиця 1. Автономна регуляція у нестатевозрілих тварин залежно від метеоситуації

Група нестатевозрілих тварин	Індекс напруження, ум. од.	Вегетативний показник ритму, ум. од.
<i>Антициклон</i>		
Інтактні	23571,27±686,70*	755,77±17,57*
Введення глутаргіну справа	42193,62±651,83 <sup>®</sup>	1305,65±20,51 <sup>®</sup>
Введення глутаргіну зліва	23948,31±546,92 <sup>#</sup>	764,23±21,76
Введення танакану справа	146184,60±1331,72 <sup>®</sup>	3112,93±261,23 <sup>®</sup>
Введення танакану зліва	1630,43±326,64 <sup>#</sup>	108,69±8,12 <sup>#</sup>
<i>Циклон</i>		
Інтактні	21362,11±427,96*	743,21±10,08
Введення глутаргіну справа	22234,89±122,32	782,49±38,11 <sup>®</sup>
Введення глутаргіну зліва	24854,27±59,39	755,05±14,26
Введення танакану справа	14531,40±413,26 <sup>^</sup>	577,47±11,62 <sup>^</sup>
Введення танакану зліва	2618,312±967,340 <sup>#</sup>	800,76±25,08 <sup>#</sup>

*Примітка.* р<0,05; \* у порівнянні з дорослими тваринами; <sup>®</sup> у порівнянні з інтактними тваринами; <sup>^</sup> у порівнянні з ефектом глутаргіну; <sup>#</sup> у порівнянні з ефектом правобічного введення препарату.

активацію центрального контура регуляції серцевого ритму.

У вихідному стані при циклоні Мо і середня тривалість серцевого циклу нестатевозрілих тварин була суттєво меншою за таку у дорослих і старих щурів. Варіаційний розмах  $\Delta x$  був найменшим у нестатевозрілих тварин і зростав із віком. Відповідно АМо була найбільшою у нестатевозрілих тварин і зменшувалася з віком. ІН був найвищим у нестатевозрілих, значно меншим у старих і найменшим у дорослих тварин. ВПР був значно вищим у нестатевозрілих тварин і зменшувався з віком. Отже, при метеоциклоні в інтактному стані найбільше активована симпатична система була у нестатевозрілих тварин.

Введення глутаргіну зліва викликало у нестатевозрілих тварин значнішу симпатикотонію, ніж при введенні препарату справа. Введення танакану справа викликало зниження Мо, ІН і ВПР, тобто активацію парасимпатичних впливів на серцевий ритм. Лівобічне введення танакану посилювало симпатикотонію у нестатевозрілих тварин при циклоні. Отже, ефект танакану в даному випадку суттєво відрізнявся при стимуляції правої і лівої півкуль головного мозку. Слід відмітити суттєву різницю ефектів глутаргіну і танакану при правобічному введенні.

Між правобічним впливом глутаргіну у нестатевозрілих тварин і тварин інших вікових груп виявлено середній і низький кореляційний зв'язок. Показники автономної регуляції нестатевозрілих тварин після лівобічного введення глутаргіну суттєво відрізнялися від таких у старих щурів. Після правобічного введення танакану середня тривалість кардіоциклу, Мо та  $\Delta x$  у нестатевозрілих тварин були суттєво меншими за показники дорослих тварин за подібних умов експерименту.

При сприятливій погоді в інтактних дорослих тварин Мо, середня тривалість кардіоциклу та  $\Delta x$  були менші, а АМо, ІН і ВПР – більші, ніж при циклоні. Це свідчить про активацію у них парасимпатичної системи і місцевих механізмів регуляції серцевого ритму при несприятливій погоді.

Найбільшу активність центрального контура регуляції серцевого ритму серед усіх вікових груп при сприятливій погоді мали дорослі тварини. Введення глутаргіну справа викликало у них суттєве зниження ІН при антициклоні. Введення танакану справа суттєво підвищувало тривалість кардіоциклу і варіабельність серцевого ритму, знижуючи ІН та ВПР. Але інтенсивність ефектів глутаргіну і танакану у дорослих тварин при сприятливій погоді відрізнялася не так значно, як у нестатевозрілих.

При циклоні глутаргін викликав симпатикотонію у дорослих тварин, значнішу при правобічному введенні препарату. Танакан після введення справа викликав парасимпатикотонію, а при введенні зліва – симпатикотонію (табл. 2).

При сприятливій погоді в інтактних старих тварин Мо, середня тривалість кардіоциклу,  $\Delta x$ , ІН і ВПР були менші, а АМо – більша, ніж при циклоні. Це свідчить про активацію у них симпатичної системи і центральних механізмів регуляції серцевого ритму при несприятливій погоді.

Старі тварини у порівнянні з дорослими мали суттєво менші АМо, ІН і ВПР при сприятливій метеоситуації. Тобто місцеві регуляторні впливи були відносно активнішими. Введення глутаргіну справа викликало у них суттєве зростання ІН і ВПР при антициклоні. Введення танакану справа викликало суттєве зростання тривалості і варіабельності кардіо-

Таблиця 2. Автономна регуляція у дорослих тварин залежно від метеоситуації

Група дорослих тварин	Індекс напруження, ум. од.	Вегетативний показник ритму, ум. од.
<i>Антициклон</i>		
Інтактні	43578,26±219,53	1176,11±46,62
Введення глутаргіну справа	27438,52±926,22*	843,46±30,39
Введення глутаргіну зліва	27213,80±854,18	1137,48±37,26
Введення танакану справа	12264,57±71,72*	392,61±21,50*
Введення танакану зліва	6878,06±86,13 <sup>#</sup>	403,39±32,43
<i>Циклон</i>		
Інтактні	14902,00±30,64	564,34±94,86
Введення глутаргіну справа	21293,63±75,56	787,38±27,34
Введення глутаргіну зліва	16888,81±5437,32	483,12±10,90
Введення танакану справа	10031,04±589,73	397,04±18,94
Введення танакану зліва	25189,39±148,10 <sup>#</sup>	852,27±39,97 <sup>#</sup>

*Примітка.* p<0,05; \* у порівнянні з інтактними тваринами; <sup>#</sup> у порівнянні з ефектом правобічного введення препарату.

циклів, що вело до зниження ІН і ВПР. Таким чином, у старих тварин при антициклоні ефект правобічного введення глутаргіну і танакану суттєво різнився. Глутаргін викликав активацію центрального контура регуляції серцевого ритму, а танакан посилював місцеві регуляторні механізми (табл. 3).

після введення танакану справа зберігалася значніша порівняно з дорослими активність парасимпатичної системи і місцевих регуляторних механізмів.

При циклоні в інтактних старих тварин показники автономної регуляції серцевого ритму суттєво не відрізнялися від таких у до-

Таблиця 3. Автономна регуляція у старих тварин залежно від метеоситуації

Група старих тварин	Індекс напруження, ум. од.	Вегетативний показник ритму, ум. од.
<i>Антициклон</i>		
Інтактні	11298,15±30,42*	460,01±10,59*
Введення глутаргіну справа	33317,66±133,91 <sup>®</sup>	996,86±37,86 <sup>®</sup>
Введення глутаргіну зліва	2850,72±91,26	141,51±24,43
Введення танакану справа	5397,22±23,68 <sup>^</sup>	206,81±82,51 <sup>^</sup>
Введення танакану зліва	42929,29±728,98 <sup>#</sup>	1152,146±63,790 <sup>#</sup>
<i>Циклон</i>		
Інтактні	15135,31±325,60	550,68±91,40
Введення глутаргіну справа	17630,29±87,12	623,05±25,28
Введення глутаргіну зліва	18071,06±65,49	631,92±22,32
Введення танакану справа	10220,08±73,31	287,17±19,03
Введення танакану зліва	22043,12±22,93 <sup>#</sup>	842,14±5,36 <sup>#</sup>

*Примітка.* p<0,05; \* у порівнянні з дорослими тваринами; <sup>®</sup> у порівнянні з інтактними тваринами; <sup>^</sup> у порівнянні з ефектом глутаргіну; <sup>#</sup> у порівнянні з аналогічними показниками у нестатевозрілих і дорослих тварин при введенні танакану.

Порівняння досліджуваних показників автономної регуляції у тварин різних вікових груп після введення глутаргіну справа показало їх високу і середню кореляцію при антициклоні. Тобто глутаргін справляв подібний ефект на тварин усіх вікових груп. Подібне порівняння ефектів танакану на тварин різного віку виявило суттєві особливості. У нестатевозрілих тварин танакан спричиняв суттєво значнішу симпатикотонію порівняно з дорослими і старими тваринами. У старих тварин

рослих тварин. Введення глутаргіну справа викликало у старих тварин суттєву активацію симпатичної системи при метеоциклоні. Введення глутаргіну зліва позначалося головним чином на зменшенні варіабельності серцевого ритму, хоча інші показники не зазнавали суттєвих змін. Введення танакану справа приводило до активації парасимпатичної системи. Введення танакану зліва викликало значну симпатикотонію і активацію центрального контура регуляції серцевого ритму. Показ-

ники автономної регуляції після введення глутаргіну і танакану суттєво різнилися. Ефект танакану був інтенсивнішим за вплив глутаргіну.

Показники автономної регуляції після правобічного введення глутаргіну старим тваринам корелювали з такими у дорослих щурів. Після лівобічного введення глутаргіну стан автономної регуляції серцевого ритму старих тварин суттєво відрізнявся від такого у дорослих щурів. У старих тварин при цикло-ні після лівобічного введення танакану  $\Delta x$ , ІН і ВПР суттєво відрізнялися від таких у нестатевозрілих і дорослих тварин за подібних умов експерименту.

**Обговорення результатів.** Функціональні метеотропні зміни є складною адаптивною реакцією організму, яка залучає всі регуляторні ланки і, зокрема, веде до перерозподілу функціональної активності між півкулями головного мозку. Права півкуля забезпечує адаптивну реакцію, її роль зростає із віком. Приплив крові до лівої півкулі за несприятливих

метеоумов створює підвищене навантаження на регуляторні системи, що проявляється симпатикотонією і є проявом стресового стану. Особливості реакції нестатевозрілих тварин на умови експерименту можна пояснити незрілістю автономних регуляторних структур головного мозку. Слід зазначити оптимальний стан автономної регуляції у дорослих тварин. Імовірно реакція старих тварин відрізняється від такої у дорослих через вікові зміни механізмів медіаторної передачі.

#### Висновки

Права півкуля забезпечує адаптивну реакцію за несприятливої метеоситуації. Дозрівання головного мозку в онтогенезі зумовлює зростання ролі правої півкулі із віком.

Приплив крові до лівої півкулі за несприятливих метеоумов створює підвищене навантаження на регуляторні системи, що проявляється симпатикотонією і є проявом стресового стану. В старечому віці зміни медіаторної передачі в ЦНС погіршують адаптивні можливості регуляторних систем.

#### Література

1. Деряпа Н.Р., Казначеев В.П. Космические ритмы, солнечно-биосферные связи и здоровье человека. Космическая антропоэкология: техника и методы исследования. Л.: Медицина, 1988. Т. 1: 11–14.
2. Корягина Ю.В., Лычак С.А. Временная организация временных и пространственных свойств человека в зависимости от влияния различных факторов. Электронный научн. журн. «Исследовано в России»: 2555–2567. <http://zhurnal.apc.relarn.ru/articles/2006/265.pdf>
3. Вадзюк С.Н., Волкова Н.М., Микула М.М., Церковнюк В.Г. Вплив погоди на психофізіологічний стан здорових людей. Тернопіль: Джура, 1998. 147 с.
4. Вадзюк С.Н., Волкова Н.М. Метеотропні зміни інтракраніальної гемодинаміки у практично здорових осіб. Вісник морфології 2003; 9, 1: 377–378.
5. König J.F.R., Klippel R.A. The rat brain. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Baltimore: Williams and Wilkins, 1963. 162 p.
6. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 1979. 295 с.
7. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984. 221 с.
8. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. 265 с.

#### ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ МЕТЕОТРОПНЫХ РЕАКЦИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Н.М. Волкова*

Исследовали изменения автономной регуляции неполовозрелых, взрослых и старых крыс при метеоситуации I и III типов в интактном состоянии и после введения глутаргина и танакана в трепанационное отверстие в участке вторичного зрительного поля. Установлено, что правое полушарие обеспечивает адаптивную реакцию при неблагоприятной метеоситуации. Созревание головного мозга в онтогенезе предопределяет рост роли правого полушария с возрастом. Приток крови к левому полушарию при неблагоприятных метеоусловиях создает повышенную нагрузку на регуляторные системы, что проявляется симпатикотонией.

**Ключевые слова:** метеотропные реакции, автономная регуляция, адаптация.

#### AGE PECULIARITIES OF AUTONOMIC REGULATION UNDER THE WEATHER INFLUENCE IN EXPERIMENT

*N.M. Volkova*

The change of autonomic regulation in immature, mature and old rats under the comfortable and uncomfortable weather conditions was studied. Experiments conducted in intact animals and after treatment with Glutarginum and Tanakan. The right hemisphere is provides adaptive reaction to uncomfortable weather conditions. Maturation of the brain in ontogenesis causes increase of the right hemisphere's role with age. Increased blood supply of the right hemisphere under uncomfortable weather conditions results in high functional load to the regulatory systems, that shows sympathicotonia.

**Key words:** weather influence, autonomic regulation, adaptation.

Поступила 03.11.08

## ПОСТНАТАЛЬНИЙ РОЗВИТОК САМЦІВ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ВВЕДЕННЯ В ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ІНГІБІТОРІВ ФОСФОДІЕСТЕРАЗНОЇ АКТИВНОСТІ

*Л.А. Сиротенко, Н.М. Бречка*

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

Встановлено, що пренатальне введення вінпоцетину, дипіридамолу та еуфіліну призводить до затримки соматичного розвитку, на що вказує зниження маси тіла у тварин в пубертатному і статевозрілому віці. Виявлено зниження маси андрогензалежних органів у пубертатному періоді у всіх досліджуваних щурів. У статевозрілих тварин знижена маса андрогензалежних органів. Зниження кількості сперматозоїдів спостерігається у щурів, які отримували вінпоцетин і дипіридамомл. Зниження рухливості сперматозоїдів простежується в усіх піддослідних тварин.

**Ключові слова:** сперматогенез, соматостатевий розвиток, інгібітори фосфодіестерази, андрогензалежні органи.

Останнім часом кількість безплідних шлюбів зростає. Із загальної їх кількості безплідність з вини чоловіків складає 30–40 %. На стан репродуктивного здоров'я впливає багато різноманітних чинників – це соматичні, психічні, соціально-економічні та екологічні. До груп ризику виникнення безплідності зараз приєдналася група дітей та підлітків. Відомо, що вплив негативних чинників у пренатальному періоді життя дитини призводить до формування в подальшому перинатально детермінованих диспрограми андропатій та порушення репродуктивної функції [1–3].

Процеси, які відбуваються під час розвитку комплексу гормон–рецептор–аденілатциклаза – мембрана таргетних клітин, спрямовані на створення досконалої та ефективно працюючої гормонокомпетентної системи. Однак дія факторів, що посилюють накопичення цАМФ на етапі формування, може стати причиною порушення діяльності системи в цілому. Тому актуальним є проведення експериментальних досліджень, які передбачають вивчення наслідків дії різних препаратів, що були застосовані в пренатальному періоді і могли б вплинути на функції гіпофізу та статевих залоз у осіб чоловічої статі [4, 5]. До таких препаратів можна віднести, зокрема, вінпоцетин, еуфілін і дипіридамомл, які застосовуються в акушерській практиці при лікуванні фетоплацентарної недостатності та деяких ускладнень вагітності [6]. Відомо, що ці препарати мають властивість інгібіторів фосфодіестерази та підвищують рівень цАМФ [7]. Використання їх вагітними дозволяє зменшити агрегацію тромбоцитів, краще переносити гіпоксію клітинами, підсилити

транспорт кисню до тканин тощо [8]. Але, визнаючи роль цАМФ як посередника дії багатьох гормонів і медіаторів, що виробляються нейроендокринною системою плода, підвищення його вмісту в структурах гіпоталамуса, гіпофізу або гонад у критичний період можна розглядати як аутомодифікацію клітинної реактивності, викликані введенням інгібіторів фосфодіестеразної активності в пренатальному періоді [9–10].

Метою роботи було вивчення постнатального розвитку та сперматогенної функції щурів, матері яких в останню третину вагітності отримували препарати, які використовуються при деяких патологіях вагітності та мають властивість блокувати фосфодіестеразну активність.

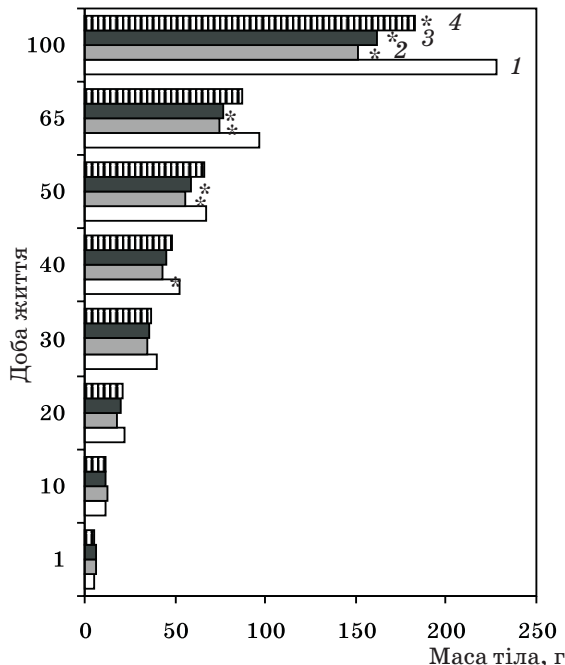
**Матеріал і методи.** При експериментальному дослідженні наслідків пренатального введення препаратів, здатних інгібувати фосфодіестеразну активність, було використано нащадків чоловічої статі від 30 вагітних самоць щурів. Останнім з 15-го по 21-й день вагітності вводили один раз на добу внутрішньочеревно вінпоцетин у дозі 2 мг/кг маси тіла, дипіридамомл у дозі 20 мг/кг або еуфілін – 45 мг/кг. Дози були розраховані, виходячи з терапевтичної дози для людини з урахуванням коефіцієнта видової чутливості для щурів [11]. Контрольну групу склали нащадки чоловічої статі від самоць, що отримували розчинник в об'ємі 0,5 мл. Нащадків чоловічої статі відлучали від матері на 30-ту добу. Спостереження за самцями проводили з першого дня від народження. Визначали термін прорізування зубів, відкриття очей, відлипання вух і виходу яєчок у мошонку. Реєстрували динаміку зміни маси тіла. У віці 65 діб (пу-

бертатний період) та 100 діб (статевозрілі) нащадків-самців декапітували, виділяли сім'яники, вентральну частину передміхурової залози, сім'яні пухирці та вимірювали їх масу. Репродуктивну функцію 100-денних самців оцінювали за показниками рухливості, концентрації та морфології сперматозоїдів, яких вимивали з епідидимісів за класичною методикою [12].

Перевірку даних на відповідність нормальному закону розподілення проводили за допомогою критерію W Шапіро-Уїлка. Рівність дисперсій в групах перевіряли за допомогою F-критерію Фішера. Встановлено, що в усіх групах дані розподіляються нормально і дисперсії значуще не відрізняються. Порівняння середніх арифметичних груп проводили за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Дані представлені як середнє арифметичне із статистичною похибкою  $X \pm S_x$ . Перевірку статистичних гіпотез проводили на рівні значущості  $p < 0,05$  [13].

**Результати та їх обговорення.** Загибелі новонароджених щуренят відмічено не було, як і не було знайдено суттєвої різниці в масі піддослідних і контрольних тварин, що свідчить про відсутність токсичного ефекту застосованих доз препаратів.

По досягненні віку 30 діб (початок пубертатного періоду) спостерігалася затримка збільшення маси тіла в групах щурів, які отримували вінпоцетин і дипіридамомл (рисунок).



Маса тіла тварин, які отримували в пренатальному періоді інгібітори фосфодіестеразної активності, у різні вікові періоди:

1 – контроль; 2 – вінпоцетин; 3 – дипіридамомл; 4 – еуфілін. \*  $p < 0,05$  відносно контролю

У віці 40 діб маса тіла контрольних тварин була вірогідно більшою, ніж у тварин, що отримували дипіридамомл і вінпоцетин. На 65-ту добу життя маса тіла не досягала контрольних величин у щурів всіх експериментальних груп. Така динаміка росту маси тіла свідчить про наявність затримки соматичного розвитку. Це може пояснюватись недостатнім анаболічним ефектом ендogenous тестостерону, рівень якого може бути зменшеним або може бути порушена його рецепція таргетними клітинами. Слід відмітити, що по досягненні піддослідними тваринами статевої зрілості їх маса не досягала маси контрольних тварин.

Маса андрогензалежних органів – сім'яників, вентральної частини передміхурової залози та сім'яних пухирців має безпосередній зв'язок з рівнем тестостерону в чоловічому організмі, тому ці органи є важливими тест-системами для визначення андрогенної насиченості організму [9].

У 65-денних щурів маса вентральної частини передміхурової залози та сім'яних пухирців в усіх піддослідних групах була вірогідно меншою, ніж у щурів контрольної групи (табл. 1). У віці 100 діб маса цих органів не досягала значень контрольних тварин.

При вивченні маси сім'яників як андрогенсинтезуючого органа відмічалася її зменшення, вірогідно – в групах щурів, що отримували вінпоцетин і дипіридамомл, у віці 65 та 100 діб. Це свідчить про зниження темпів статевого розвитку самців, які в критичний період формування статевої системи отримували препарати з властивостями інгібування фосфодіестеразної активності. Ці порушення мають стійкий характер, тому що знижена маса сім'яників відмічається й у період статевої зрілості. Можна припустити зниження секреції ендogenous андрогену, тому що в цих групах має місце зниження маси андрогенреагуючих органів як у пубертатному, так і у статевозрілому віці.

Показано, що за умов блокування фосфодіестеразної активності виникає надмірне утворення цАМФ – посередника дії гонадотропних гормонів [10, 14]. Тому можна припустити, що введення названих препаратів вагітним самкам може викликати у плодів чоловічої статі зміну секреції тестостерону в критичний період пренатального розвитку (формування регуляторних зв'язків у системі гіпоталамус–гіпофіз–сім'яники). В подальшому, при досягненні самцями пубертатного та репродуктивного віку, це може проявитися порушеннями деяких ланок репродуктивної системи.

Дослідження параметрів спермограм у 100-денних щурів показало, що в усіх групах експериментальних тварин вони не відповідали контрольним (табл. 2).

Таблиця 1. Маса андрогензалежних органів щурів ( $n=10$ ), які в пренатальний період отримували препарати, що мають властивість інгібувати фосфодіестеразну активність, ( $X \pm S_x$ ) мг

Група	Сім'яник		Вентральна частина передміхурової залози		Сім'яні пухирці	
	65-та доба	100-та доба	65-та доба	100-та доба	65-та доба	100-та доба
Контроль	759,6±10,8	1633,3±85,8	93,9±2,1	188,3±7,1	105,9±2,4	728,0±21,5
Вінпоцетин	542,2±14,0*	996,0±122,3*	44,5±1,8*	69,8±3,4*	68,0±2,9*	168,6±12,9*
Дипіридамо́л	435,1±10,8*	934,0±49,4*	57,3±2,8*	79,8±4,3*	87,9±3,9*	177,0±26,4*
Еуфілін	605,0±10,8	1190,0±128,8	69,4±1,4*	132,0±10,7*	84,7±1,1*	532,8±16,1*

Примітка. \*  $p < 0,05$  відносно контролю.

Таблиця 2. Показники спермограми статевозрілих щурів ( $n=10$ ), які в пренатальний період отримували препарати, що мають властивість інгібувати фосфодіестеразну активність, ( $X \pm S_x$ )

Група	Концентрація спермійів, млн/мл	Патологічні форми спермійів, %	Кількість нерухомих спермійів, %
Контроль	75,6±2,4	10,8±2,7	15,8±6,4
Вінпоцетин	54,8±6,7*	19,6±1,7*	66,8±10,8*
Дипіридамо́л	46,4±8,3*	16,2±3,2	80,2±9,7*
Еуфілін	68,6±2,4	11,5±0,7	69,0±6,0*

Примітка. \*  $p < 0,05$  відносно контролю.

Зменшення кількості спермійів і відсоткової частки їх рухомих форм було відмічено при значній затримці соматостатевого розвитку (в групах щурів, які отримували вінпоцетин і дипіридамо́л). У групі, що отримувала еуфілін, спостерігалось зниження рухливості спермійів. Крім того, у тварин, які пренатально отримували вінпоцетин, також відмічалось суттєве зростання ( $p < 0,05$ ) частки морфологічно змінених форм сперматозоїдів.

При затримці соматостатевого розвитку можливим механізмом формування патоспермії є зниження рівнів абсолютної або відносної андрогенізації у дослідних тварин [15]. Вирішення цього питання потребує подальшого дослідження, а саме визначення у самців за аналогічних умов вмісту статевих гормонів –

тестостерону та естрадіолу, дисбаланс яких може бути причиною затримки статевого дозрівання і порушень сперматогенезу.

#### Висновки

1. Введення в пренатальному періоді вінпоцетину та дипіридамо́лу затримує соматостатевий розвиток самців щурів, про що свідчить зменшення маси тіла і андрогензалежних органів у піддослідних тварин як в пубертатному, так і у статевозрілому віці.

2. Пренатальне застосування еуфіліну, дипіридамо́лу та вінпоцетину призводить до суттєвого зниження рухливості спермійів у статевозрілих щурів. У тварин, що отримували дипіридамо́л і вінпоцетин, знижується також і кількість сперматозоїдів.

#### Література

1. Быков В.Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века. Пробл. репрод. 2000; 6, 1: 6–11.
2. Резников А.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В. Ранние и отдаленные нейроэндокринные эффекты пренатального стресса у самцов и самок крыс. Пробл. эндокринологии. 2001; 1: 30–34.
3. Демченко А.Н. Перинатально детерминированные андропатии. Патогенез, клиника и фармакотерапия эндокринопатий: Матер. научн. конф., посвященной 75-летию основания Украинского НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, г. Харьков, 29–30 ноября 1994 г. Харьков, 1994: 105–106.
4. March M.R., Isidori A. New frontiers in the treatment of male sterility. Contraception 2002; 65, 4: 297–281.
5. Никитин А.И. Гормоноподобные ксенобиотики и репродуктивная система. Пробл. репрод. 2002; 2: 5–15.
6. Вікторов О.П., Порохняк Л.А., Постригач Н.О., Борзенько І.О. Побічний вплив ліків на статеву систему. Клін. фармація 1999; 3, 1: 75.
7. Зелінський А.А., Воскресенська Е.О. Эндокринные дизрупторы и состояние репродуктивной функции. Достижения биологии та медицини 2003; 1: 88–95.
8. Грищенко О.В., Лахно І.В., Зеленин Ю.В. Проблемы современной фармакотерапии фетоплацентарной недостаточности. Провизор 2001; 16: 34–35.

9. *Машковский В.А.* Лекарственные средства. М.: Медицина, 1993. Т. 1. 145 с.
10. *Conti M., Nemoz G., Sette C.* Recent progress in understanding the hormonal regulation of phosphodiesterases. *Endocrine Reviews* 1995; 16, 3: 370–389.
11. *Рыболовлев Ю.Р.* Прогнозирование действия ксенобиотиков на человека. *Фармакол. и токсикол.* 1991; XIV, 1: 110–114.
12. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. За ред. О.В. Стефанова. К.: Авіценна, 2001. Т. 1. 528 с.
13. *Атраментова Л.А., Утевская О.М.* Статистические методы в биологии: Учебник. Горловка: ЧП «Видавництво Ліхтар», 2008. 248 с.
14. *Кучеренко Н.Е., Германюк Я.Л., Васильев А.Н.* Молекулярные механизмы гормональной регуляции обмена веществ. К.: Вища шк., 1986: 25–39.
15. *Гладкова А.И.* Гормональная регуляция сперматогенеза. *Биол. вестник* 2001; 5, 2: 149–156.

#### ПОСТНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ САМЦОВ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ВВЕДЕНИЯ В ПРЕНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗНОЙ АКТИВНОСТИ

*Л.А. Сиротенко, Н.М. Бречка*

Установлено, что пренатальное введение винпоцетина, дипиридамола и эуфиллина приводит к задержке соматического развития, на что указывает снижение массы тела у животных в пубертатном и половозрелом возрасте. Выявлено снижение массы андрогензависимых органов у всех подопытных животных в пубертатном возрасте. У половозрелых животных снижена масса андрогензависимых органов. Сниженное количество сперматозоидов наблюдается у крыс, получавших дипиридабол и винпоцетин. Снижение подвижности сперматозоидов прослеживается у всех подопытных животных.

**Ключевые слова:** *сперматогенез, соматополовое развитие, ингибиторы фосфодиэстеразы, андрогензависимые органы.*

#### POSTNATAL DEVELOPMENT OF MALE RATS UNDER THE INFLUENCE OF PHOSPHODIESTERASE ACTIVITY INHIBITORS DURING THEIR PRENATAL PERIOD

*L.A. Sirotenko, N.M. Brechka*

Prenatally administered Vinpocetin, Dipiridamol and Euphillin brought about the delayed somatic development that resulted in decreased body mass of pubertal and matured animals. A reduced mass of androgen-dependent rats' organs during the pubertal period has been observed in all the rats. In the matured animals a reduced mass of androgen-dependent organs was detected in the groups of those who have been administered dipiridamol and vinpocetin. A decreased sperm mobility has been noted in all experimental rats.

**Key words:** *spermatogenesis, somatosexual development phosphodiesterase inhibitors, androgendependent organs.*

*Поступила 25.12.08*

## РОЛЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПАРЕНХІМИ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ В ТИРЕОЇДНОМУ КАНЦЕРОГЕНЕЗІ

*О.В. Мужичук, Н.І. Афанасьєва\**

*Харківський національний медичний університет*

*\*ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України», м. Харків*

Вивчено ультратонку будову паренхіми щитовидної залози, яка є можливою передумовою виникнення та розвитку тиреоїдного раку. Встановлено, що за умови тиреоїдного диференційованого раку фонова патологія щитовидної залози має ультраструктурні ознаки зниження продукції тиреоїдних гормонів і активації тиреотропної стимуляції. Зроблено припущення щодо можливих механізмів тиреоїдного канцерогенезу та ролі в ньому доброякісної патології щитовидної залози, яка є можливою передумовою виникнення раку. Науково обґрунтовано шляхи, спрямовані на запобігання виникнення та підтримання процесів підсиленої проліферації тиреоцитів і, як наслідок, на профілактику виникнення диференційованого раку щитовидної залози.

**Ключові слова:** щитовидна залоза, паренхіма, тиреоїдний канцерогенез.

Певні труднощі в діагностиці тиреоїдного раку пов'язані з тим, що ця хвороба може перебігати на фоні або під маскою доброякісних захворювань щитовидної залози (ЩЗ), причому дані різних авторів щодо частоти переродження доброякісної патології на рак не співпадають, а часто бувають діаметрально протилежними [1]. На думку деяких дослідників, рак у незмінній ЩЗ виникає тільки в 11,3–21,0 % випадків [2]. Попередниками його часто є доброякісні пухлини (6,6–65,1) %, хронічний тиреоїдит (10,0–22,8) %, вузловий зоб (4,7–30,0) %, дифузний токсичний зоб (3,4 %) [2, 3].

Згідно з теорією В.М. Дільмана [4], схильність до раку – канкрофілія обумовлена віковим підвищенням порогу чутливості гіпоталамуса до регулювальних впливів периферичних гормонів (зворотний зв'язок), що спричиняє компенсаторне підсилення секреції гіпофізарних гормонів, глюкокортикоїдів, інсуліну, естрогенів. Ці порушення створюють метаболічний фон, що сприяє зростанню частоти багатьох видів новоутворень і, більш того, у тих органах, які власне і є гормонопродуцентами. Найменші порушення дії ендокринних залоз, зокрема ЩЗ (внаслідок впливу екзогенних факторів, у тому числі й іонізуючого випромінювання), викликають зміни гормонального балансу, обумовлюють включення компенсаторних механізмів його відновлення, виникнення проліферативних процесів в ураженому органі, тобто ведуть до включення процесу онкогенезу. В процесі онкогенезу, зокрема тиреоїдного раку, відбуваються фонові процеси, і хоча вони не є безпосередніми попередниками пухлини з точки зору морфології, але сприяють зляксісній трансформації [5, 6].

Метою роботи було вивчення ультратонкої будови паренхіми ЩЗ при патології, яка є можливою передумовою виникнення та розвитку тиреоїдного раку, механізмів тиреоїдного канцерогенезу й визначення шляхів розробки подальших клінічних рекомендацій для пацієнтів з доброякісною патологією ЩЗ.

**Матеріал і методи.** За допомогою стандартних методів електронної мікроскопії [7] у 44 хворих вивчали ультратонку будову паренхіми ЩЗ, що оточувала осередки диференційованого тиреоїдного раку. У 18 випадках (40,9 %) такою фоновою патологією був колоїдний макромікрофолікулярний зоб, у 4 (10 %) – аутоімунний тиреоїдит, у 4 (10 %) – тиреоїдит Хашимото, ще у 18 випадках (40,9 %) – аденоми ЩЗ. У контрольну групу увійшов 21 хворий з аденомою ЩЗ, фоном для якої у 13 (61,95 %) випадках був макромікрофолікулярний колоїдний зоб, у 2 (9,5 %) – аутоімунний тиреоїдит, у 6 (28,6 %) – тиреоїдит Хашимото. Згідно з морфологічною класифікацією аутоімунних процесів у ЩЗ ми виділяли аутоімунний тиреоїдит (хронічний лімфоматозний тиреоїдит) і класичний варіант (власне тиреоїдит Хашимото) [8]. Окремо вивчали ультраструктурний стан паренхіми ЩЗ в осіб з медулярним раком (5 випадків).

**Результати та їх обговорення.** Основним видом колоїдного зоба, який був фоном для аденокарциноми ЩЗ, є макромікрофолікулярний колоїдний зоб. Великі фолікули, притаманні цьому типу зоба, складаються з витягнутих тиреоцитів, які мають овальне ядро із дрібнодисперсним хроматином, часто з чітким ядрцем (рис. 1). У цитоплазмі виявляються розширені профілі гранулярної ендоплазматичної сітки (гЕПС), заповнені білко-

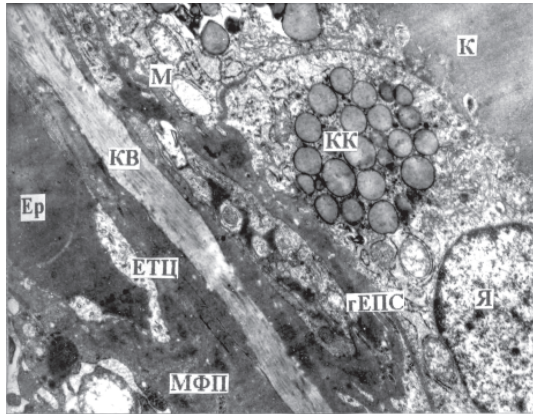


Рис. 1. Тканина щитовидної залози при макромікрофолікулярному зобі хворої Б:  
К – колоїд; Я – ядро; гЕПС – гранулярна ендоплазматична сітка; М – мітохондрія; КК – колоїдна краплина; МФП – міжфолікулярний простір; КВ – колагенові волокна; Ер – еритроцит; ЕТЦ – ендотеліоцит,  $\times 10000$

вою речовиною, яка становить собою незрілий тиреоглобулін. У петлях гЕПС розміщуються мітохондрії, іноді звичайного вигляду, іноді округлі та набряклі зі світлим матриксом і відтиснутими на периферію кристами. Комплекс Гольджі зустрічається рідко, апікальні гранули наявні лише в окремих клітинах. Характерним для ультраструктури цих тиреоцитів є присутність (практично в усіх клітинах) краплин колоїду, оточених вузькою темною облямівкою. Часто виявляються групи таких краплин, іноді поряд знаходяться лізосоми, утворюючи колоїдно-лізосомальні комплекси, подібні фагосомам (рис. 2). Проте фагосоми з деградованим матеріалом відсутні, що може свідчити про гальмування процесів протеолізу колоїду.

Серед великих фолікулів у випадках макромікрофолікулярного зоба зустрічаються ділянки солідної структури та маленькі фолі-

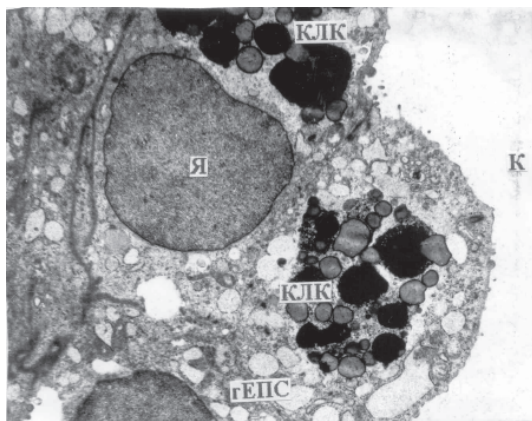


Рис. 2. Тканина щитовидної залози при зобі, що оточує аденокарциному хворої К.  
Колоїдно-лізосомальні комплекси (КЛК) в тиреоциті,  $\times 7000$

кули, які складаються із декількох тиреоцитів призматичної форми, що містять округле ядро із звивистим контуром і чітким ядерцем, а також розширені профілі гЕПС і набряклі мітохондрії. Навіть у таких тиреоцитах виявляються колоїдно-лізосомальні комплекси. Ультраструктура тиреоцитів солідних ділянок відзначається наявністю внутрішньоклітинних фолікулів, заповнених колоїдом, у який впинаються ворсинки (рис. 3), що свідчить про посилені процеси синтезу колоїду та виникнення нових фолікулів, оскільки внутрішньоклітинні фолікули сусідніх тиреоцитів об'єднуються, утворюючи просвіт мікрофолікула.

Подібні явища спостерігають при підви-

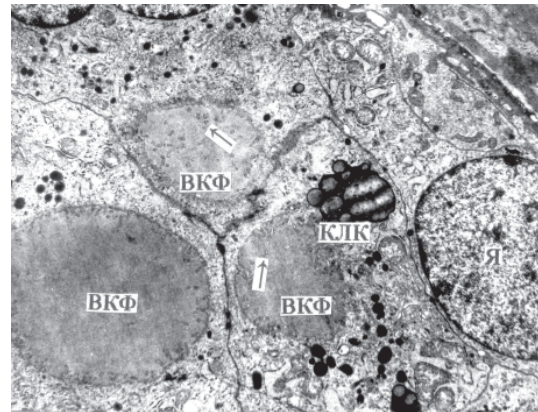


Рис. 3. Макромікрофолікулярний зоб, який оточує папілярну аденокарциному хворої Б.  
Внутрішньоклітинні фолікули (ВКФ) у тиреоцитах ділянок солідної структури. Стрілкою позначені ворсинки,  $\times 7000$

щений стимуляції тиреоцитів тиреотропним гормоном (ТТГ). Імовірно, що при цих варіантах колоїдного зоба знижена функція синтезу тиреоїдних гормонів унаслідок порушення протеолізу колоїду, що за зворотним зв'язком активує тиреотропну функцію гіпофіза.

В окремих випадках виявляють фолікули із значно витягнутих клітин «ажурового» вигляду завдяки розширеним порожнинам гЕПС.

Ядро в таких тиреоцитах спотворюється, конденсується хроматин, набрякають мітохондрії та ламели комплексу Гольджі. Серед цих органел розташовані також групи колоїдних краплин, оточених темною облямівкою. Фолікули, складені «ажуровими» клітинами, часто руйнуються, в їх просвіт відшаровуються окремі тиреоцити, там же знаходяться їхні фрагменти та органели.

Однією з особливостей даного типу патології є поява серед фолікулярних клітин міжепітеліальних лімфоцитів. Відзначається значна колагенізація міжфолікулярного простору.

В капілярних судинах часто виявляють еритроцитарні складжі, що може свідчити про

уповільнення кровотоку в ЩЗ. Ендотеліоцити іноді зберігають свою структуру, іноді мають набряклу цитоплазму.

У 22 % випадків колоїдного зоба, що оточує тиреоїдну аденокарциному, в паренхімі ЩЗ виявляють ознаки колоїдного зоба із мікрофолікулярною структурою (4 випадки), при якому в паренхімі містяться здебільшого невеликі фолікули, подібні за будовою до тих, що виявляють при макромікрофолікулярному зобі, та солідні ділянки. Проте (на відміну від нього) в цих фолікулах часто зустрічаються тиреоцити з пікнотичним ядром, розширеними порожнинами гЕПС, набряклими мітохондріями та комплексом Гольджі (рис. 4), в яких іноді розташовані внутрішньоклітинні фолікули, а також окремі В-тиреоцити (В-ТЦ) з цитоплазмою, заповненою численними мітохондріями, та міжепітеліальні лімфоцити.

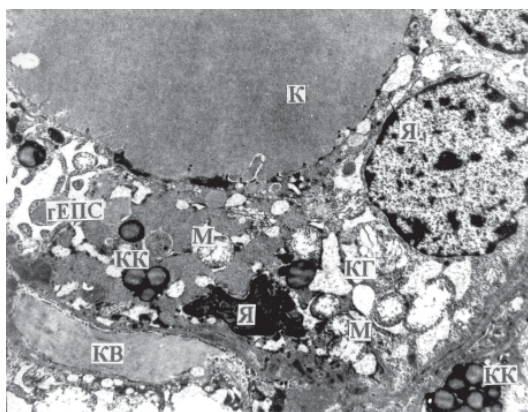


Рис. 4. Мікрофолікулярний зоб, який оточує папілярну аденокарциному, хворої С. Мікрофолікул з тиреоцитів, які мають різну структуру. Тиреоцит із пікнотичним ядром (Я), набряклими мітохондріями (М), розширеними порожнинами гЕПС і комплексу Гольджі, колоїдними краплинами (КК) з темною облямівкою,  $\times 7000$

Ці ультраструктурні ознаки свідчать про досить значне порушення функціональної активності фолікулярних клітин, оскільки часто виявляються зруйновані фолікули, а в солідних ділянках – великі колоїдно-лізосомальні комплекси. У трьох випадках фоном для раку ЩЗ був макромікрофолікулярний колоїдний зоб із базедовіфікацією. При цьому випадку спостерігають різні за розміром фолікули, що складаються із тиреоцитів, які містять ядро звичайної структури. У цитоплазмі виявляють розширені цистерни гЕПС, набряклі мітохондрії. Характерним для ультраструктури тиреоцитів при цій формі зоба є наявність апікальних псевдоподій (рис. 5) і великих колоїдних краплин у цитоплазмі, які з'являються при стимуляції секреторної активності з боку гіпофіза. Поряд з тим, у цитоплазмі, як і в інших досліджуваних ви-

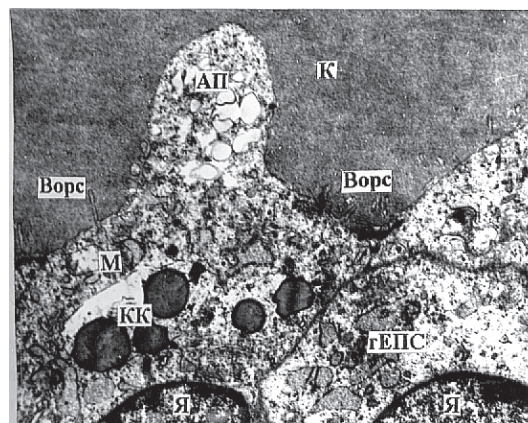


Рис. 5. Колоїдний зоб із базедовіфікацією, який оточує папілярну аденокарциному, хворої А. Апікальна псевдоподія (АП) у тиреоциті,  $\times 10000$

падках, виявлено великі колоїдно-лізосомальні комплекси. Спостерігалися також фолікули з «ажурових» тиреоцитів, які мали пікнотичне ядро, розширені порожнини гЕПС, а також фагосоми із вмістом, який майже розсмоктався, але збереженими колоїдними краплинами з темною облямівкою. Ймовірно, і в цьому випадку колоїдні краплини не піддаються протеолізу лізосомальними ферментами, що (незважаючи на активне захоплення колоїду з просвіту фолікула) може призводити до недостатності синтезу тиреоїдних гормонів.

Однак слід відзначити, що частіше спостерігається макромікрофолікулярний варіант зоба, для якого характерна наявність «ажурових» тиреоцитів, менша кількість колоїдно-лізосомальних комплексів у цитоплазмі епітеліальних клітин і деструкція фолікулів.

Отже, проведені дослідження дозволили встановити, що для різних варіантів колоїдного зоба, на фоні якого розвиваються аденокарциноми, характерна знижена функціональна активність фолікулярних клітин. При цьому майже не страждають білково-синтетичні процеси в тиреоцитах, про що свідчать ультраструктура гЕПС, цистерни якої заповнені незрілим тиреоглобуліном, накопичення колоїду у великих фолікулах, виникнення внутрішньоклітинних фолікулів. Досить активно протікають процеси надходження колоїду до тиреоцитів. Разом з тим протеоліз колоїдних краплин, імовірно, порушується, оскільки колоїдні краплини в оточенні лізосом накопичуються в цитоплазмі епітеліальних клітин, не зазнаючи майже ніяких змін, що може привести до падіння рівня тиреоїдних гормонів і за зворотним зв'язком підвищити гіпофізарну стимуляцію ЩЗ. Про це свідчать такі ультраструктурні ознаки, як виникнення внутрішньоклітинних фолікулів, а у випадку зоба з базедовіфікацією – апікаль-

них псевдоподій. Неможливість тиреоцитів повноцінно засвоювати колоїд з утворенням тиреоїдних гормонів замикає хибне коло. Як відомо, підвищений рівень ТТГ є однією з причин, що викликає проліферацію тиреоцитів та рак ЩЗ, за наявності вже існуючої злоякісної пухлинної патології він може сприяти подальшому розвитку аденокарциноми.

У ЩЗ, ураженій аутоімунним тиреоїдитом, на фоні якого розвиваються аденокарциноми, виявляються переважно фолікули середнього розміру, оточені скупченнями лімфоцитів. Основним типом тиреоцитів у цих фолікулах є епітеліальні клітини витягнутої форми, що містять овальні ядра з дрібнодисперсним хроматином, чітким ядерцем і мають у цитоплазмі розширені цистерни гЕПС, набряклі мітохондрії, групи колоїдних краплин із темною облямівкою. Багато фолікулів складаються із функціонально неактивних «ажурових» тиреоцитів із спотвореними темними ядрами, розширеними порожнинами гЕПС, які займають майже весь об'єм цитоплазми (рис. 6), у деяких з них епітеліальний шар представлений клітинами, що гинуть, в яких неможливо розпізнати окремі органели. Навіть у дрібних фолікулах виявляються витягнуті тиреоцити з пікнотичними ядрами та вакуолізованою цитоплазмою. Серед фолікулів розташовуються окремі екстрафолікулярні острівці, тиреоцити яких містять округлі світлі ядра, розвинену гЕПС, мітохондрії та колоїдні краплини з темною облямівкою.

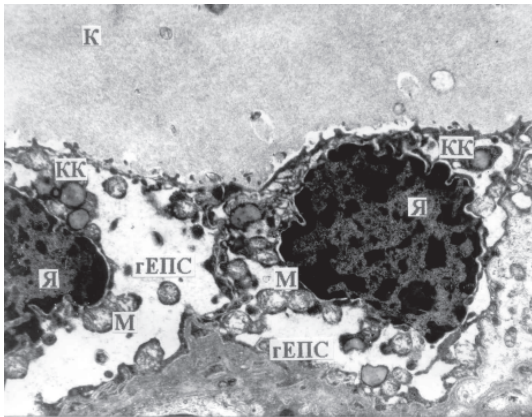


Рис. 6. «Ажурові» тиреоцити з розширеними порожнинами гЕПС при аутоімунному тиреоїдиті в паренхімі ЩЗ, яка оточує папілярну аденокарциному, у хворі В,  $\times 10000$

Описаний комплекс ультраструктурних ознак свідчить про зниження функціональної активності тиреоцитів. При зобі Хашимото, який є фоном для раку ЩЗ, частина тиреоїдної паренхіми заміщується волокнистою сполучною тканиною, представленою товстими пучками колагенових волокон. Поряд розміщуються скупчення лімфоцитів. В одному з

випадків у фолікулах переважають функціонально неактивні В-ТЦ з цитоплазмою, заповненою численними мітохондріями та розширеними профілями гЕПС. Ядра мають покривний контур, темні грудки гетерохроматину, щільні ядерця. Часто в тиреоцитах знаходяться внутрішньоклітинні фолікули, велика кількість міжепітеліальних лімфоцитів. У деяких випадках фолікули складаються з А-тиреоцитів (А-ТЦ), переважно витягнутої форми, із світлим ядром, окремими колоїдними краплинами в цитоплазмі, іноді оточеними темною смужкою. Серед епітеліальних клітин виявляються окремі лімфоцити. Зустрічаються також маленькі фолікули з декількох високих циліндричних клітин, які мають опуклу апікальну мембрану, містять великі колоїдні краплини, що свідчить про високу секреторну активність цих тиреоцитів. Спостерігаються також поодинокі екстрафолікулярні острівці та повністю зруйновані фолікули.

Імовірно, що при аутоімунних ураженнях відбувається зниження функціональної активності ЩЗ із-за порушень структури тиреоцитів, зменшення їх чисельності та заміщення паренхіми фіброзною тканиною. За зворотним зв'язком гіпофіз посилює тиреотропну стимуляцію тиреоцитів, що може бути причиною виникнення аденокарцином і прогресування їх розвитку.

У хворих на аденоми ЩЗ з аутоімунним тиреоїдитом характерною особливістю фонові паренхіми є значна лімфоцитарна інфільтрація тиреоїдної паренхіми. Лімфоцити розташовуються скупчено, виявляються в міжфолікулярному просторі, проникають до колоїду. Фолікули невеликого розміру, утворені високими А-ТЦ, зустрічаються В-ТЦ, їх форми вакуолізовані. Наявність у цитоплазмі деяких тиреоцитів внутрішньоклітинних фолікулів може бути викликана тиреотропною стимуляцією процесів синтезу тиреоглобуліну.

При тиреоїдиті Хашимото, на фоні якого виникають аденоми, виявляються скупчення лімфоцитів і плазматичних клітин, ділянки, заповнені пучками колагенових волокон (рис. 7), зруйнованими фолікулами. Більшість фолікулів середнього розміру та дрібні, часто функціонально неактивні, але в деяких містяться внутрішньоклітинні фолікули, у 50 % випадків вони складаються з В-ТЦ. У однієї хворі в паренхімі ЩЗ виявлені скупчення світлих В-клітин із плеїоморфними ядрами, характерними для аденокарцином ЩЗ (рис. 8).

В одному випадку фолікули були утворені досить активними А-ТЦ із включенням В-клітин, серед яких зустрічалися як світлі, так і темні форми та тиреоцити, що мітотично ділилися. В інших випадках епітеліальний вистіл був представлений значно витягнутими А-ТЦ

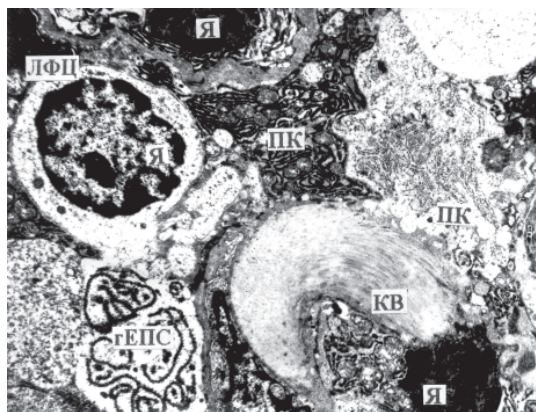


Рис. 7. Ознаки тиреоїдиту Хашимото в паренхімі щитовидної залози, яка оточує аденому, хворої М.: лімфоцити (ЛФЦ), плазматичні клітини (ПК) і пучки колагенових волокон (КВ),  $\times 7000$

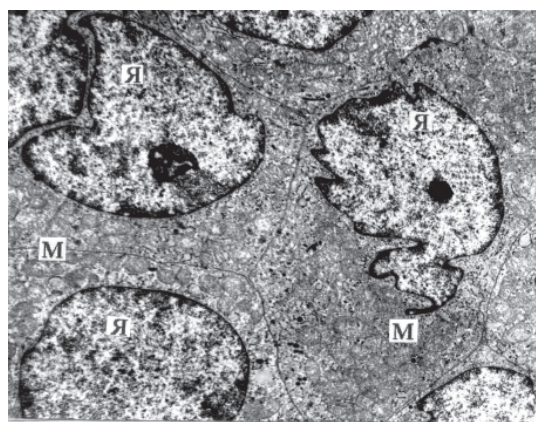


Рис. 8. Ознаки тиреоїдиту Хашимото в паренхімі щитовидної залози, яка оточує аденому, хворої Ш.: група світлих В-тиреоцитів, підозрілих на рак, із плейоморфними ядрами,  $\times 7000$

з вакуолізованою цитоплазмою та пікнотичними ядрами. У багатьох фолікулах епітеліальні клітини руйнувалися, вивільнюючи свій вміст у колоїд.

Отже, аутоїмунна патологія ЩЗ сприяє руйнуванню її функціональних одиниць, фібротизації стромы, що веде до зниження продукування тиреоїдних гормонів і тягне за собою зростання рівня ТТГ, які активують процеси синтезу, секреції та ділення в тиреоцитах. Це відбивається на ультраструктурі епітеліальних клітин. Стимуляція мітотичної діяльності може призводити до виникнення аденом, які частково беруть на себе функцію продукування тиреоїдних гормонів, або до розвитку аденокарцином. Згідно з сучасними молекулярно-генетичними позиціями при аутоїмунних захворюваннях ЩЗ підсилюються процеси як проліферації, так і апоптозу, про що свідчить підвищена експресія фактора проліферації Кі 67 [9]. Разом з тим різні типи пухлин у ЩЗ асоційовані з активністю

різних мітогенних каскадів, які активуються як ТТГ через цАМФ, так і безпосередньо через ростові фактори. Було доведено, що ТТГ і цАМФ запускають і підтримують цикл клітинної прогресії [10].

Навіть у випадку аденоми ЩЗ подальший розвиток деструкції у фоновій паренхімі, ураженій аутоїмунним тиреоїдитом, може викликати прогресивне падіння рівня тиреоїдних гормонів, а надлишок ТТГ, який закономірно виникає при цьому, стимулювати виникнення клонів злоякісних клітин у паренхімі ЩЗ.

Слід відзначити, що ультраструктура паренхіми ЩЗ, яка оточує аденоми, подібна такій при аденокарциномах і свідчить про зниження функціональної активності ЩЗ і розвиток процесу стимуляції ТТГ.

Вивчення ультраструктури паренхіми ЩЗ, яка оточує медулярні карциноми, показало, що в більшості випадків (4 з 5) фолікули складаються з призматичних або дещо витягнутих тиреоцитів, які мають світлі ядра з деконденсованим хроматином і чіткими ядерцями. Апікальна мембрана призматичних клітин опукла, часто утворює вирости. Цитоплазма містить розвинену гЕПС, багато колоїдних краплин, що знаходяться в різних стадіях протеолізу, в тому числі й колоїдні краплини з темною облямівкою. В деяких тиреоцитах виявляються внутрішньоклітинні фолікули. Зустрічаються екстрафолікулярні острівці. Це свідчить про активні процеси секреції та синтезу в епітеліальних клітинах. У деяких фолікулах поряд із функціонально повноцінними тиреоцитами зустрічаються «ажурові» клітини з характерними для них пікнотичними ядрами, великими порожнинами гЕПС, серед яких затиснуті набряклі мітохондрії та колоїдні краплини з темною облямівкою. Описана картина характерна для нормальної ЩЗ чоловіків, якій притаманна висока функціональна активність. Слід відзначити, що всі чотири особи були чоловічої статі.

В однієї пацієнтки з медулярною карциномою у фоновій паренхімі ЩЗ не виявили призматичних тиреоцитів з опуклою апікальною поверхнею та виростами. Великі за розміром фолікули склалися з витягнутих клітин, які містили світлі ядра з ядерцями, досить розвинену гЕПС, численні мітохондрії (рис. 9), великі колоїдно-лізосомальні комплекси. Морфологічна будова ЩЗ в цьому випадку відповідає структурі колоїдного зоба.

Отже, було встановлено, що фоном для медулярного раку в першому випадку (жінка) є колоїдний зоб, в інших (чоловіки) – нормальна за своєю структурою паренхіма ЩЗ. При цьому не відзначалось будь-якого взаємовпливу оточуючої тканини ЩЗ та медулярної

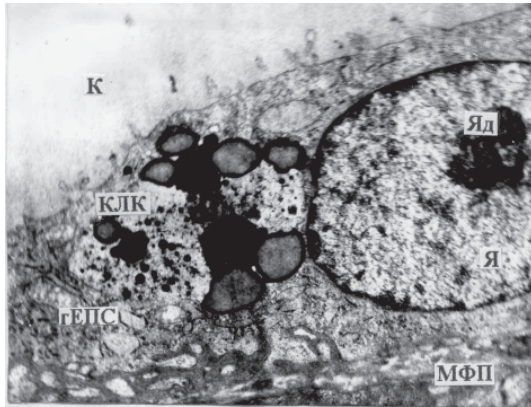


Рис. 9. Паренхіма щитовидної залози, яка оточує медулярну карциному, хворої Т. з витягнутим тиреоцитом у великому фолікулі з колоїдно-лізосомальним комплексом (КЛК) у цитоплазмі,  $\times 16000$

карциноми, що цілком зрозуміло з огляду на клітини-попередники медулярного раку.

Дослідження ультраструктури паренхіми ЩЗ, яка оточує аденокарциноми, дозволили встановити, що спільним для всіх випадків є зниження її функціональної активності в продукуванні тиреоїдних гормонів. При цьому для колоїдного зоба, що є фоном для аденокарцином ЩЗ, характерними є порушення процесів протеолізу захопленого тиреоцитами колоїду з утворенням колоїдно-лізосомальних комплексів, у яких колоїдні краплини зберігаються в майже неушкодженному вигляді. При аутоїмунних захворюваннях у фоновій паренхімі (аутоїмунний тиреоїдит, тиреоїдит Хашимото) спостерігається руйнування тиреоцитів з їх заміщенням фіброзною тканиною. Нестача тиреоїдних гормонів за зворотним зв'язком призводить до збільшення секреції тиреотропіну, про вплив якого на ЩЗ свідчать ультраструктурні ознаки – наявність внутрішньоклітинних фолікулів, апікальних виростів, великих колоїдних краплин і підвищення мітотичної активності. ТТГ, у свою чергу, активує мітогенні каскади через цАМФ і ростові фактори, запускає та підтримує цикл клітинної прогресії, що, особливо за наявності генетичних факторів схильності, може сприяти продовженню клітинної проліферації, порушенню процесів апоптозу та бути одним з можливих шляхів тиреоїдного канцерогенезу [11].

На основі проведених морфологічних і молекулярних досліджень було ідентифіковано чотири підтипи тиреоїдиту Хашимото [8]: з класичною картиною аутоїмунного тиреоїдиту, асоційований з гіперпластичними (аденоматозними) змінами, такий, що маскує попередників тиреоїдного раку, та асоційований з ясними тиреоїдними мікрокарциномами. Такий розподіл тиреоїдиту Хашимото пояс-

нює можливість виникнення тиреоїдних пухлин на фоні аутоїмунної патології, що показано і нами при вивченні ультраструктури параканкрозної тиреоїдної паренхіми.

Отже, проведені нами ультраструктурні дослідження тиреоїдної паренхіми, у якій виник рак, свідчать, що, очевидно, пусковим моментом тиреоїдного канцерогенезу є порушення взаємодії та взаємовпливу імуногормональних регуляторних процесів, що призводять до виникнення фоновій тиреоїдній патології, порушень тиреоїдного, а внаслідок цього і гіпофізарного гормоногенезу, активації молекулярних чинників проліферації, стимуляції і продовження клітинної проліферації, і, таким чином, сприяють утворенню ракових осередків. Одним з механізмів руйнування цього хибного кола, очевидно, є забезпечення організму адекватним рівнем тиреоїдних гормонів (екзогенних), що призведе до пригнічення гіпофізарної продукції ТТГ, дозволить запобігти виникненню та підтриманню процесів підсиленої проліферації тиреоцитів, і, як наслідок, буде одним з профілактичних заходів виникнення тиреоїдного раку.

Такі наші припущення щодо процесів канцерогенезу стосуються лише функціонально активних диференційованих тиреоїдних раків. На противагу цьому, фактів взаємовпливу медулярної карциноми та паренхіми ЩЗ, яка її оточує, нами не виявлено, що цілком зрозуміло, виходячи з особливостей клітин-попередників медулярного раку (С-клітини), які тільки локалізуються в паренхімі ЩЗ і не є продуцентами тиреоїдних гормонів, і, таким чином, не впливають та не взаємодіють із ТТГ.

#### Висновки

За умови тиреоїдного диференційованого раку фонові патології щитовидної залози має ультраструктурні ознаки зниження продукції тиреоїдних гормонів і активації тиреотропної стимуляції. При колоїдному зобі це відбувається внаслідок порушення процесу протеолізу колоїду, який накопичується у вигляді колоїдно-лізосомальних комплексів, а при аутоїмунних захворюваннях є результатом руйнування паренхіми щитовидної залози.

В умовах існування фоновій доброякісної патології щитовидної залози, яка супроводжується тиреоїдним, а значить і гіпофізарним дисгормоногенезом, у щитовидній залозі можуть з'являтися клони тиреоцитів з дещо іншими властивостями, ніж у вихідних клітинах. Одні з них можуть утворювати аденоми, які частково беруть на себе гормонопродукуючу функцію, а з тих, що перетерпіли злоякісні трансформації внаслідок порушень у геномі або через дефекти в механізмах апоптозу, виникають аденокарциноми. В залежності від

ступеня тиреотропної стимуляції, чинників спадкової схильності та інших факторів у щитовидній залозі можуть одночасно розвиватися декілька аденом, у кожній з яких клітини мають свої особливості, одночасно існувати аденоми та аденокарциноми, виникати та прогресувати аутоімунні процеси, на фоні яких відбуваються процеси малігнізації не тільки

аденом, а й інших видів доброякісної тиреоїдної патології.

Адекватна гормонотерапія при доброякісній тиреоїдній патології – один з дійових шляхів, що буде запобігати ефектам надлишкової проліферації тиреоцитів і, таким чином, певною мірою перешкоджати запуску ендогенних механізмів тиреоїдного канцерогенезу.

### Література

1. Плешков В.Г., Корнев С.В., Тугай В.В. Проблемы ранней диагностики и лечения рака щитовидной железы. Рос. онкол. журн. 2002; 2: 49–55.
2. Alexander E.K., Hurwitz S., Heering J.P. et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. Ann. Intern. Med. 2003; 138: 315–318.
3. Решетов И.В., Ольшанский В.О., Трофимов Е.И. и др. Рак щитовидной железы на фоне узловых образований. Рос. онкол. журн. 2002; 3: 7–11.
4. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Л.: Медицина, 1983. 405 с.
5. Бомаш Н.Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. М.: Медицина, 1981. 125 с.
6. Лушников Е.Ф., Фтюрин Б.М., Цыб А.Ф. Микрокарцинома щитовидной железы. М.: Медицина, 2003. 261 с.
7. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих. М.: Мир, 1975. 324 с.
8. Бронштейн М.Е. Морфологична діагностика захворювань щитовидної залози. (Лекція). Пробл. ендокринол. 1999; 5: 34–38.
9. Roger P. New regulation mechanisms of cell cycle shown by analysis of thyroid cell proliferation stimulated by TSH and cyclic AMF. Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg. 2004; 159, 5–6: 396–405.
10. Jacobs C., Pirson I. Pitfalls in the use of transfected overexpression systems to study membrane proteins function: the case of TSH receptor and PRA. Mol. Cell. Endocrinol. 2003, Nov. 14; 209, 1–2: 71–75.
11. Troncone G., Iaccarino A., Caleo A. p27 kip1 protein in Hashimoto's thyroiditis. J. Clin. Pathol. 2003, Aug.; 56, 8: 587–591.
12. Gasbarri A., Sciacchitano S., Marasco A. Detection and molecular characterization of thyroid cancer precursor lesions in a specific subset of Hashimoto's thyroiditis. Br. J. Cancer 2004, Sept. 13; 91, 6: 1096–1104.

### РОЛЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАРЕНХИМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ТИРЕОИДНОМ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

*А.В. Мужичук, Н.И. Афанасьева*

Изучено ультратонкое строение паренхимы щитовидной железы, которая является возможной предпосылкой для возникновения и развития тиреоидного рака. Установлено, что при дифференцированном тиреоидном раке фоновая патология щитовидной железы имеет ультраструктурные признаки снижения продукции тиреоидных гормонов и активации тиреотропной стимуляции. Высказано предположение о возможных механизмах тиреоидного канцерогенеза и роли в нем доброкачественной патологии щитовидной железы, на фоне которой возникает рак. Научно обоснованы пути, направленные на предупреждение возникновения и поддержание процессов усиленной пролиферации тиреоцитов и, как следствие, на профилактику возникновения дифференцированного рака щитовидной железы.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, паренхима, тиреоидный канцерогенез.

### ROLE OF STRUCTURAL FUNCTIONAL STATE OF THYROID PARENCHYMA IN THYROID CARCINOGENESIS

*A.V. Muzhichuk, N.I. Afanasieva*

Ultra-thin structure of thyroid parenchyma, a background for thyroid carcinoma development, was investigated. It was established that at differentiated thyroid cancer the background thyroid pathology had ultrastructural signs of decreased production of thyroid hormones and activation of thyroid stimulation. Possible mechanisms of thyroid carcinogenesis and the role of benign thyroid pathology against a background of which cancer develops are supposed. The ways directed to prevention of development and support of the processes of increased thyrocytes proliferation and, as a consequence, prevention of differentiated thyroid cancer were scientifically substantiated.

**Key words:** thyroid gland, parenchyma, thyroid carcinogenesis.

Поступила 16.12.08

## ХІМІЯ ФТОРОТАНУ І ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ЙОГО НОВИХ ПОХІДНИХ

*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 моно- та біс-похідних фторотану з фармакофорними групами  $=C=CBrCl$ ,  $-CF_2-CHBrCl$ ,  $-(HO)C=CBrCl$ , які отримано на основі фторотану та 5(6)-заміщених урацилів у молярному співвідношенні 1 : 2 та 1 : 1 у системі розчинників (бензол–диметилформамід–діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром. Будову та склад синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-,  $^1H$  ЯМР-спектроскопії, а індивідуальність – методами тонкошарової та газорідинної хроматографії. Виявлено значний протипухлинний ефект біс-похідного фторотану та 5-метилурацилу на гетеротрансплантатах злоякісної гліоми людини з гальмуванням пухлинного росту 29,8 % (критерій значущості  $\geq 25$  %).

**Ключові слова:** 5-метилурацил, 6-метилурацил, фторотан, краун-ефір, пухлина.

Як вважають клініцисти, фторотан (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретан) є найбільш зручним лікарським засобом, який дає позитивні результати при операційних втручаннях у онкологічних хворих [1, 2]. Крім того, молекула фторотану поліфункціональна, його можна використовувати в якості фторвмісного синтону при синтезі біологічно активних сполук.

Введення галогеновмісних, особливо фторвмісних, фармакофорів у гетероциклічну молекулу приводить до підвищення розчинності цих сполук в ліпідах і робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспортування в організмі [3]. Зазначена увага до фторвмісних фрагментів у модифікованих молекулах викликана також підсиленням антиметаболітних властивостей цих сполук. Одним із найактуальніших шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби залишається синтез біологічно активних сполук з потенційними протипухлинними властивостями та створення на їх основі нових антиметаболітів піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот [4–6]. Відомо, що пухлинні клітини використовують молекули урацилу активніше, ніж нормальні клітини. Тому 5-фторурацил або його похідні будуть виконувати роль субстрату та/або інгібітора ферментів і переважно поглинатися тканинами пухлини.

Раніше нами було досліджено та описано метод введення до структури гідроксипіримідинів фармакофорної групи  $-CF_2CHBrCl$  при використанні в якості фторвмісного синтону фторотану. Гідроксипіримідини в реакціях з фторотаном поведуть себе подібно до фенолів і утворюють відповідні ефіри [7].

Даний метод синтезу нових похідних фторотану перенесено і досліджено нами на 5(6)-заміщених урацилах, що дозволило виявити нову стратегію для синтезу селективно поліфункціональних і потенційно біологічно активних молекул, створених на основі відомого інгаляційного анестетика фторотану.

Метою даної роботи було означення преформованих піримідинів, їх синтез на основі фторотану та 5(6)-заміщених урацилів, вивчення фізико-хімічних і біологічних властивостей.

**Матеріал і методи.** Досліджували нові моно- та біс-похідні, синтезовані на основі фторотану та 5(6)-заміщених урацилів. Абсолютні розчинники одержували наступним способом: ацетонітрил переганяли над  $P_2O_5$ , діетиловий ефір – над металевим нагрієм, диметилформамід і бензол – у вакуумі. Індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 у системі ацетонітрил–гексан 2 : 1. Інфрачервоні (ІЧ) спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник «Charles Ceise Hena», ФРН). Газорідинну хроматографію проводили на ГРХ «Perkin Elmer» з УФ-детектором (виробник «Perkin», ФРН). Спектри  $^1H$  ядерно-магнітного резонансу (ЯМР) записували на приладах «Bruker WP-200» (виробник «Bruker», Швейцарія), «Varian T-60» (виробник «Varian», США) з робочою частотою 200–132 МГц у  $DMSO-d_6$  з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

Монопохідні урацилів I–X отримували наступним чином:  $N_{(1)}$ -(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил (I),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-метилурацил (VI).

*Приготування розчину № 1.* 0,44 г гідроксиду калію (0,0079 моль); 0,044 г дибензо-

18-краун-6-ефіру в 20 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60 °С 15 хв до утворення на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту – калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 1,57 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру. *Приготування розчину № 2*, 1,0 г (0,0079 моль) 5-метилурацилу розчиняють в 40 мл сухого диметилформаміду при температурі 60 °С в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додають краплями через діляльну ліжку до розчину № 1, перемішують при температурі 60–80 °С 5 год (реакційна суміш помутніла та набула червоно-коричневого забарвлення), фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють розчинники. Залишок – осад промивають 30 мл суміші діетиловий ефір–гексан (1 : 1), сушать у вакуумі водострумного насоса. Сполука I – кристалічний осад кремowego забарвлення. Вихід 0,76 г (32 %).  $T_{\text{топл.}}$  277–280 °С. Знайдено, % : С 26,9; Н 1,88; N 9,19; Br 26,21.  $C_7H_6BrClF_2N_2O_2$ . Обчислено, % : С 27,7; Н 1,99; N 9,23; Br 26,32. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 ( $CH_3$ ).  $^1H$  ЯМР: 1,714 (3H, с.,  $CH_3$ ); 7,219 (H, с.,  $C_{(6)}H$ ); 10,580 (H, с.,  $2N_{(3)}H$ ). Охолоджений фільтрат залишають стояти ніч, відганяють розчинники. Залишок – масло кристалізується із суміші діетиловий ефір–гексан (1 : 1). Осад, що випав, сушать на повітрі (VI). Вихід 0,27 г (25 %).  $T_{\text{топл.}}$  272–276 °С. Знайдено, % : С 30,0; Н 2,2; N 9,9.  $C_6H_5BrClFN_2O_3$ . Обчислено, % : С 29,9; Н 2,2; N 10,0. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 ( $CH_3$ ); 3200–3400 (ОН).  $^1H$  ЯМР: 1,74 (3H, с.,  $CH_3$ ); 7,26 (H, с.,  $C_{(6)}H$ ); 10,62 (H, с.,  $2N_{(3)}H$ ); 11,03 (H, с., ОН).

Аналогічно синтезують сполуки:  $N_{(1)}$ -(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил (II),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-6-метилурацил (VII) із 1,57 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,0 г (0,0079 моль) 6-метилурацилу;  $N_{(1)}$ -(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-фторурацил (III),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-фторурацил (VIII) із 1,57 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,03 г (0,0079 моль) 5-фторурацилу;  $N_{(1)}$ -(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-бромурцил (IV),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-бромурцил (IX) із 1,57 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,51 г (0,0079 моль) 5-бромурцилу;  $N_{(1)}$ -(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-нітроурацил (V),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-нітроурацил (X) із 1,57 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,24 г (0,0079 моль) 5-нітроурацилу. Сполука II – кристалічний осад кремowego забарвлення. Вихід 0,73 г (31 %).  $T_{\text{топл.}}$

280–283 °С. Знайдено, % : С 27,5; Н 1,9; N 9,3; Br 26,25.  $C_7H_6BrClF_2N_2O_2$ . Обчислено, % : С 27,7; Н 1,99; N 9,23; Br 26,32. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 ( $CH_3$ ).  $^1H$  ЯМР: 1,74 (3H, с.,  $CH_3$ ); 7,26 (H, с.,  $C_{(6)}H$ ); 10,620 (H, с.,  $2N_{(3)}H$ ). Сполука VII – кристалічний осад кремowego забарвлення. Вихід 0,16 г (15 %).  $T_{\text{топл.}}$  274–277 °С. Знайдено, % : С 30,12; Н 2,08; N 9,87.  $C_7H_6BrClN_2O_3$ . Обчислено, % : С 29,9; Н 2,2; N 10,0. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 ( $CH_3$ ); 3200–3400 (ОН).  $^1H$  ЯМР: 1,74 (3H, с.,  $CH_3$ ); 7,26 (H, с.,  $C_{(6)}H$ ); 10,62 (H, с.,  $2N_{(3)}H$ ); 11,03 (H, с., ОН). Сполука III – кристалічний осад кремowego забарвлення. Вихід 1,04 г (43 %).  $T_{\text{топл.}}$  278–281 °С. Знайдено, % : С 23,2; Н 0,89; N 9,08; Br 26,0.  $C_6H_5BrClF_3N_2O_2$ . Обчислено, % : С 23,4; Н 0,98; N 9,10; Br 25,99. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O).  $^1H$  ЯМР: 7,229 (H, с.,  $C_{(6)}H$ ); 10,582 (H, с.,  $N_{(3)}H$ ). Сполука VIII – кристалічний осад кремowego забарвлення. Вихід 0,17 г (7,5 %).  $T_{\text{топл.}}$  275–276 °С. Знайдено, % : С 25,15; Н 1,1; N 9,77.  $C_6H_5BrClFN_2O_3$ . Обчислено, % : С 25,24; Н 1,05; N 9,81. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200–3400 (ОН).  $^1H$  ЯМР: 7,229 (H, с.,  $C_{(6)}H$ ); 10,582 (H, с.,  $N_{(3)}H$ ); 10,976 (H, с., ОН). Сполука IV – кристалічний осад кремowego забарвлення. Вихід 1,22 г (42 %).  $T_{\text{топл.}}$  282–285 °С. Знайдено, % : С 19,24; Н 0,80; N 7,48.  $C_6H_5Br_2ClF_2N_2O_2$ . Обчислено, % : С 19,56; Н 0,82; N 7,60. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O).  $^1H$  ЯМР: 7,228 (H, с.,  $C_{(6)}H$ ); 10,562 (H, с.,  $N_{(3)}H$ ). Сполука IX – кристалічний осад кремowego забарвлення. Вихід 0,28 г (10,5 %).  $T_{\text{топл.}}$  273–276 °С. Знайдено, % : С 20,33; Н 0,89; N 7,88.  $C_6H_5Br_2ClN_2O_3$ . Обчислено, % : С 20,80; Н 0,87; N 8,08. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200–3400 (ОН).  $^1H$  ЯМР: 7,228 (H, с.,  $C_{(6)}H$ ); 10,562 (H, с.,  $N_{(3)}H$ ); 10,970 (H, с., ОН). Сполука V – кристалічний осад жовтого забарвлення. Вихід 1,26 г (48 %).  $T_{\text{топл.}}$  269–271 °С. Знайдено, % : С 21,43; Н 0,88; N 12,34.  $C_6H_5BrClF_2N_3O_4$ . Обчислено, % : С 21,55; Н 0,90; N 12,55. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 1370–1390 ( $\gamma_{NO_2}^s$ ); 1550–1580 ( $\gamma_{NO_2}^{as}$ ).  $^1H$  ЯМР: 7,238 (H, с.,  $C_{(6)}H$ ); 10,569 (H, с.,  $N_{(3)}H$ ). Сполука X – кристалічний осад жовтого забарвлення. Вихід 0,29 г (12 %).  $T_{\text{топл.}}$  264–268 °С. Знайдено, % : С 22,84; Н 0,86; N 13,38.  $C_6H_5BrClN_3O_5$ . Обчислено, % : С 23,09; Н 0,96; N 13,46. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200–3400 (ОН); 1370–1390 ( $\gamma_{NO_2}^s$ ); 1550–1580 ( $\gamma_{NO_2}^{as}$ ).  $^1H$  ЯМР: 7,238 (H, с.,  $C_{(6)}H$ ); 10,569 (H, с.,  $N_{(3)}H$ ); 10,977 (H, с., ОН). Аналогічно синтезують біс-похідні XI, XII:  $N_{(1)}$ ,  $N_{(1)}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-метил-

урацил) (XI) із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру та 1,11 г (0,0088 моль) 5-метилурацилу в 40 мл сухого диметилформаміду при нагріванні реакційної суміші до 60 °С 11,5 год, N<sub>(1)</sub>,N<sub>(1')</sub>-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) (XII) із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру та 1,11 г (0,0089 моль) 6-метилурацилу в 40 мл сухого диметилформаміду при нагріванні реакційної суміші до 60 °С 6 год. Сполуки XI, XII кристалічні порошки кремового забарвлення, нестійкі до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації розкладаються до вихідних урацилів. Сполука XI. Вихід 1,2 г (36,8 %). T<sub>топл.</sub> з осмоленням 265–268 °С. Знайдено, %: С 37,60; Н 3,08; N 14,53. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Обчислено, %: С 37,1; Н 2,58; N 14,38. ІЧ-спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 515, 615 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 2800, 3000 (CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР: 1,712 (6H, д., J<sup>2</sup><sub>H,H</sub> 5 Гц, 2CH<sub>3</sub>); 7,229 (2H, д., J<sup>2</sup><sub>H,H</sub> 5 Гц, 2C<sub>(6)</sub>H); 10,7 (2H, уш. с., 2N<sub>(3)</sub>H). Сполука XII. Вихід 1,05 г (43 %). T<sub>топл.</sub> 286–289 °С. Знайдено, %: С 38,80; Н 3,2; N 14,8. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Обчислено, %: С 37,1; Н 2,58; N 14,38. ІЧ-спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 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<sup>4</sup><sub>H,H</sub> 9,6 Гц).

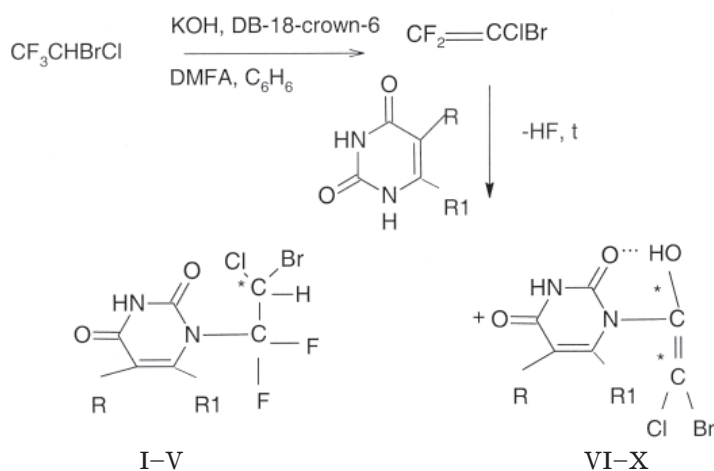
Дослідження протипухлинної активності біс-похідного 5-метилурацилу XI проводили в Інституті фармакології та токсикології АМН України. В досліді використовували білих нелінійних мишей-самців масою (22,0±2,0) г. Як модель використовували злоякісну гліобластому людини у вигляді гетеротрансплантатів пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті. При лікуванні гліобластоми людини критерієм активності був відсоток

гальмування росту гетеротрансплантата гліоми людини понад 25 %. Курс лікувальних вливань становив 6 введень через добу при внутрішньочеревному шляху введення згідно з правилами введення речовин до організму піддослідних тварин, які рекомендовано Фармакологічним центром МОЗ України, в інтервалі доз 1/4 – 1/5 JД<sub>50</sub>. Результати обраховували через 24 год після закінчення лікування. Під час вивчення специфічної протипухлинної активності біс-похідне 5-метилурацилу XI розчиняли в ізотонічному розчині NaCl.

**Результати та їх обговорення.** За новим, розробленим нами методом синтезу, взаємодією фторотану в якості фторвмісного синтону з 5(6)-заміщеними урацилами в молярному співвідношенні 1 : 2 та 1 : 1 у системі розчинників (бензол–диметилформамід–діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром (лужне середовище) синтезовано нові монопохідні фторотану I–X та його біс-похідні XI, XII з фармакофорними групами =C=CBrCl, –CF<sub>2</sub>–CHBrCl, –(HO)C=CBrCl (схеми 1, 2).

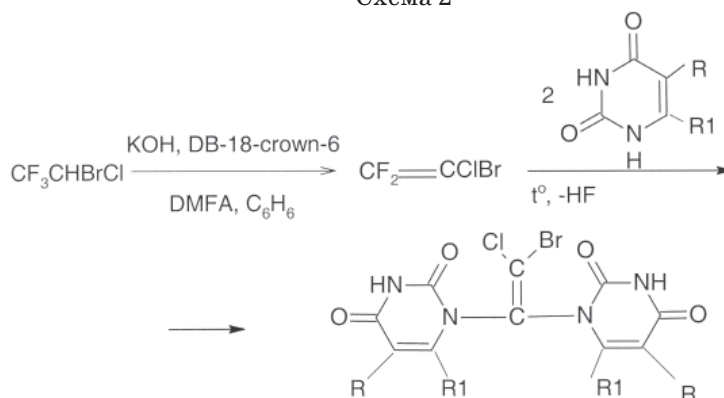
Для подальших досліджень біологічних властивостей відібрано біс-похідне 5-метилурацилу (сполука XI), яке за хімічною будовою та наявністю фармакофорних груп є найбільш близьким до відомого протипухлинного лікарського засобу – 5-фторурацилу. Біс-похідне XI було досліджене нами в онкофармакологічних експериментах з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті. Маса гетеротрансплантата злоякісної гліоми після дії біс-похідного XI зменшилася до (1,85±0,091) мг, що відповідає, за результатами морфологічного контролю, 29,8 % гальмування росту пухлини (прийнятий критерій значущості ≥25 %).

Схема 1



R = CH<sub>3</sub>, R1 = H (I, VI); R = H, R1 = CH<sub>3</sub> (II, VII); R = F, R1 = H (III, VIII); R = Br, R1 = H (IV, IX); R = NO<sub>2</sub>, R1 = H (V, X)

Схема 2



XI–XII

R =  $\text{CH}_3$ , R1 = H (XI); R = H, R1 =  $\text{CH}_3$  (XII)

При порівняльному гістологічному дослідженні клітинно-тканинних реакцій пухлини під час лікування потенційною протирадиційною сполукою – біс-похідним XI в умовах субклітинного тестування встановлено залежність між вираженими регресивними змінами пухлин і рівнем гальмування їх росту.

Зазначений ефект вважається вираженим щодо перспективи подальшого вивчення біс-похідного XI при пухлинах головного мозку. Отже, можна зробити висновок, що біс-похідне XI, яке має високу протирадиційну активність на моделі експериментального пухлинного росту з використанням злоякісної гліобластоми людини, значно перевищує прийнятий критерій значущості  $\geq 25\%$ , що дозволяє розглядати його як фізіологічно активну сполуку з перспективою подальшого вивчення за вимогами до потенційних протирадиційних засобів для лікування людини.

#### Висновки

1. За новим, розробленим нами методом синтезу, взаємодією фторотану в якості фтор-

вмісного синтону та 5(6)-заміщених урацилів у молярному співвідношенні 1 : 2 та 1 : 1 у системі розчинників (бензол–диметилформамід–діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром (лужне середовище) синтезовано нові монопохідні фторотану I–X та його біс-похідні XI, XII з фармакофорними групами  $=\text{C}=\text{CBrCl}$ ,  $-\text{CF}_2-\text{CHBrCl}$ ,  $-(\text{HO})\text{C}=\text{CBrCl}$ .

2. Будову синтезованих сполук I–XII підтверджено даними елементного аналізу, ГЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопії, а індивідуальність – методами тонкошарової та газорідинної хроматографії.

3. При використанні пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана, на підставі результатів експериментально-морфологічних досліджень зареєстровано виражений протирадиційний ефект біс-похідного фторотану та 5-метилурацилу XI з гальмуванням пухлинного росту 29,8% (критерій значущості  $\geq 25\%$ ).

#### Література

1. Brody G.L., Sweet R.B. Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis. *Anesthesiology* 1963; 24: 29–37.
2. Brown B.R., Sipes I.G. Biotransformation and hepatotoxicity of halothane. *Biochem. Pharmacol.* 1977; 26: 2091–94.
3. Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. К.: Наук. думка, 2006: 90–105.
4. 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.
5. 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.
6. Longey D.B., Harkin D. Paul, Patrick G. Jonson. 5-fluorouracil – mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews. Cancer* 2003; 3: 330–338.
7. Вельчинская Е.В., Кузьменко И.И., Кулик Л.С. Синтез новых производных замещенных урацилов и пиримидинов. *Хим-фарм. журн.* 1999; 3: 40–42.

## ХИМИЯ ФТОРОТАНА И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ЕГО НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

*Ю.И. Губский, Е.В. Вельчинская, Н.И. Шарькин*

Описан новый препаративный метод синтеза моно- и бис-производных фторотана с фармакофорными группами  $=C=CBrCl$ ,  $-CF_2-CHBrCl$ ,  $-(HO)C=CBrCl$ , которые получены на основе фторотана и 5(6)-замещенных урацилов в молярном соотношении 1 : 2 и 1 : 1 в системе растворителей (бензол-диметилформамид-диэтиловый эфир) в условиях межфазного катализа дибензо-18-краун-6-эфиром. Строение и состав синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК-,  $^1H$  ЯМР-спектроскопии, а индивидуальность – методами тонкослойной и газожидкостной хроматографии. Обнаружен значительный противоопухолевый эффект бис-производного фторотана и 5-метилурацила на гетеротрансплантатах злокачественной глиомы человека с торможением роста опухоли 29,8 % (критерий значимости  $\geq 25$  %).

**Ключевые слова:** 5-метилурацил, 6-метилурацил, фторотан, краун-эфир, опухоль.

## CHEMISTRY OF FTOROTAN AND ANTICANCER ACTIVITY OF ITS NEW DERIVATIVES

*Yu.I. Gubskiy, O.V. Welchinska, N.I. Sharykina*

A new convenient method for the preparation of mono- and bis-derivatives of ftorotan with pharmacophor groups  $=C=CBrCl$ ,  $-CF_2-CHBrCl$ ,  $-(HO)C=CBrCl$ , which obtained on the base of ftorotan and of 5(6)-substituted uracils in moles correlation 1 : 2 and 1 : 1 at the system of solutions (benzene-dimethylformamide-diethyl ether) under phase-transfer conditions with dibenzo-18-crown-6-ether as catalyst was described. The structure and composition of synthesized compounds has been confirmed by data of elemental analysis, IR- and  $^1H$  NMR-spectra. The purity has been tested by method of thin-layer and gas-liquid chromatography. A strongly antitumour effect of bis-derivative of ftorotan and 5-methyluracile on the heterotransplantates of mans glioma cancer with percents of growth relaxation of cancer 29,8 % has been discovered (the criteria of considerable is  $\geq 25$  %).

**Key words:** 5-methyluracile, 6-methyluracile, ftorotan, crown-ether, cancer.

Поступила 19.01.09

## ЗАВИСИМОСТЬ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ 8-МОНОЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛКСАНТИНА

*И.В. Киреев*

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

Изучали острую токсичность и диуретическую активность соединений в ряду 8-монозамещенных 3-метилксантина и их влияние на мочевыделительную функцию почек белых крыс в условиях водной нагрузки. Выявлены соединения, обладающие диуретической активностью, мочегонный эффект которых превышал таковой гипотиазида. Установлено, что 8-монозамещенные 3-метилксантина являются перспективными веществами для дальнейшего проведения целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе новых лекарственных препаратов, увеличивающих выделительную функцию почек.

**Ключевые слова:** 8-монозамещенные 3-метилксантина, функция почек, лекарственные препараты.

Состояние сердечно-сосудистой системы во многом определяется функцией почек, поскольку стабилизация водно-солевого обмена способствует адекватному наполнению сосудистой системы жидкостью [1]. В то же время от состояния сердечно-сосудистой системы зависит работа почек, кровоснабжение других органов, участвующих в водно-солевом гомеостазе. Почки обеспечивают выделение конечных продуктов азотистого обмена, экзогенных веществ и избытка органических веществ, всосавшихся в кишечнике или образовавшихся в процессе метаболизма [2, 3].

При лечении заболеваний сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем применяют диуретические средства различных классов и механизмов действия, наиболее часто – гидрохлортиазид, фуросемид, торасемид, индапамид, этакриновую кислоту и др. [4–8]. Фармакотерапия диуретическими средствами нередко сопровождается такими побочными эффектами, как гипокалиемия, гипонатриемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, гинекомастия, нарушение эрекции у мужчин, метаболический алкалоз и др. [9, 10]. В связи с этим важной проблемой экспериментальной фармакологии является создание новых, более эффективных лекарственных препаратов для лечения названных заболеваний [11, 12].

В последние годы уделяется внимание дальнейшему проведению целенаправленного синтеза новых биологически активных соединений в ряду замещенных и конденсированных производных ксантина.

Целью настоящего исследования было изучение острой токсичности и диуретиче-

ской активности 8-монозамещенных 3-метилксантина.

**Материал и методы.** Объектом исследования явились 31 соединение в ряду 8-монозамещенных 3-метилксантина. Данные вещества синтезированы на кафедре органической химии Запорожского государственного медицинского университета (руководитель – докт. фарм. наук, проф. Б.А. Прийменко). Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии, встречным синтезом, а чистота синтезированных веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии. Данные вещества представляют собой белые кристаллические порошки, без запаха, с горьким вкусом, некоторые растворимы в воде, легко растворимы в диметилформамиде, растворимы в спирте при нагревании, практически не растворимы в эфире, хлороформе, ледяной уксусной кислоте. Температура их плавления – от 130 до 300 °С.

Острую токсичность изучали на интактных белых мышах массой 18–24 г. ЛД<sub>50</sub> вычисляли по методу Кербера [13]. Влияние соединений (1–31) на выделительную функцию почек изучали на белых крысах-самцах линии Вистар массой 130–160 г по методу Е.Б. Берхина [14]. Для изучения диуретической активности исследуемых веществ в каждой серии использовали по 7 крыс, которых содержали на постоянном рационе при свободном доступе к воде. До начала проведения эксперимента крыс выдерживали в течение 2 часов без пищи и воды. Затем животным внутриве-

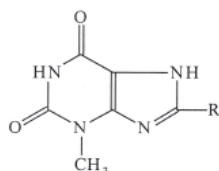
лудочно с помощью зонда вводили изучаемые вещества в дозе 0,05 ЛД<sub>50</sub> в виде 3–5% -ной тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, а спустя 30 мин – водопроводную воду из расчета 3 мл на 100 г массы тела животного. Мочу собирали через каждый час в течение 4 часов. Содержание и уход за животными соответствовали положениям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и другими научными целями (Страсбург, 1986) [15].

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента, разницу считали достоверной при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Данные изучения острой токсичности 8-монозамещенных

3-метилксантина (соединений 1–31) представлены в табл. 1. Из таблицы видно, что наиболее токсичным было соед. 8, содержащее в молекуле 3-метилксантина этиловый эфир *n*-метиламинобензойной кислоты. Замена этилового эфира *n*-метиламинобензойной кислоты (соед. 8) хлорметильным (соед. 9), этилтиольным (соед. 29), пропилтиольным (соед. 30), β-гидроксиэтиламинометильным (соед. 10), изобутильным (соед. 26), изопентилтиометильным (соед. 6) заместителями приводит к снижению острой токсичности. Наименее токсичным оказалось соед. 22, имеющее в 8-м положении ксантинового ядра β-тиопропионовую кислоту. Токсичность указанного соединения составляла 725 мг/кг. Замена β-тиопропионовой кислоты (соед. 22) на бензиламид

Таблица 1. Острая токсичность 8-монозамещенных 3-метилксантина



Номер соединения	R	ЛД <sub>50</sub> , (M±m) мг/кг
1	Метилтиоуксусная кислота	545,0±18,8
2	Бензиламинометил	530,0±17,2
3	Фениламинометил	457,0±10,3
4	Морфолинометил	475,0±22,1
5	Аниlid метилтиоуксусной кислоты	460,0±23,1
6	Изопентилтиометил	397,5±9,4
7	<i>n</i> -Хлорфениламинометил	345,0±10,0
8	Этиловый эфир <i>n</i> -метиламинобензойной кислоты	225,0±9,4
9	Хлорметил	237,5±11,0
10	β-Гидроксиэтиламинометил	292,5±9,9
11	(5-Бromo-2,3-дигидроиндолон-2-илиден-3)-гидразинометил	362,5±11,4
12	(Бензилимидазол-2)-тиометил	412,5±11,0
13	Бензилтиометил	455,0±9,4
14	Изобутилтиометил	535,0±11,0
15	<i>n</i> -Тиопропилметил	497,5±9,3
16	Циклогексилтиометил	547,5±9,3
17	(4,5-Дифенилимидазол-2)-тиометил	490,0±37,5
18	<i>n</i> -Бромфениламинометил	610,0±36,8
19	<i>n</i> -Метилфениламинометил	550,0±8,9
20	Метилсульфаниламид	584,0±15,2
21	Бензиламид метилтиоуксусной кислоты	675,0±22,7
22	β-тиопропионовой кислоты	725,0±22,0
23	β-тиобутирофенон	510,0±15,9
24	β-тиопропионовая кислота	550,0±44,4
25	Тиоизопентил	600,0±18,0
26	Изобутил	400,0±17,6
27	Бензилтио	558,0±10,7
28	1-Метил-5-броминдолон-2-илиден-3-гидразид-β-тиопропионат	492,0±15,9
29	Тиоэтил	280,0±10,6
30	Пропилтио	296,0±15,1
31	Гидроксиметил	585,0±19,6

метилтиоуксусной (соед. 21),  $\beta$ -тиопропионой (соед. 24), (5-бромо-2,3-дигидроиндолон-2-илиден-3)-гидразинометил (соед. 11), изопентилтио (соед. 25) радикалом в молекуле 3-метилксантина способствует увеличению токсичности веществ.

Данные изучения диуретической активности 8-монозамещенных 3-метилксантина (соединений 1–31) представлены в табл. 2. Из таблицы видно, что наиболее активным оказалось соед. 20, которое в дозе 29,2 мг/кг увеличивает диурез на 98,2%. В структуре этого соединения содержится метилсульфаниламидный радикал, а его замена *n*-бромфениламинометильным (соед. 18), тиоэтильным

фенилимидазол-2)-тиометильного (соед. 17), морфолинометильного (соед. 4), анилида метилтиоуксусной кислоты (соед. 5), изопентилтиометильного (соед. 6) радикала способствует проявлению антидиуретической активности. Наибольший антидиуретический эффект (49,3%) оказывает соед. 2.

Таким образом, изученные вещества в условиях водной нагрузки оказывают разнонаправленное действие на выделительную функцию почек подопытных животных. Среди изученных веществ отобрано соед. 20, диуретическая активность которого превосходит таковую гипотиазида, а антидиуретический эффект соед. 2 превосходит таковой адиурекрина.

Таблица 2. Влияние 8-монозамещенных 3-метилксантина на выделительную деятельность почек у крыс

Номер соединения	Доза, мг/кг	Диурез за 2 ч, мл	% к контролю	Номер соединения	Доза, мг/кг	Диурез за 4 ч, мл	% к контролю
1	27,3	2,74±0,16	119,7	18	30,5	4,46±0,12 <sup>#</sup>	192,2
2	26,5	1,16±0,07*	50,7	19	27,5	4,08±0,09*	175,9
3	22,9	1,72±0,09	75,1	20	29,2	4,60±0,13 <sup>#</sup>	198,2
4	23,8	1,38±0,06*	60,3	21	33,8	4,33±0,12*	186,6
5	23,0	1,57±0,12*	68,6	Контроль	–	2,32±0,12	100
6	18,9	1,86±0,07	81,2	22	36,3	2,91±0,13	120,3
7	17,3	3,12±0,11*	136,2	23	25,5	3,66±0,27*	151,2
Контроль	–	2,29±0,16	100	24	27,5	1,28±0,17*	52,9
8	11,3	2,56±0,15	120,2	25	30,0	3,16±0,14	130,6
9	11,9	2,08±0,08	97,7	26	20,0	4,29±0,18*	177,3
10	14,6	2,76±0,13	129,6	27	27,9	4,05±0,13*	167,4
11	18,1	1,92±0,11	90,1	28	24,6	2,96±0,12	122,3
12	20,6	2,01±0,09	94,4	Контроль	–	2,42±0,21	100
13	22,8	2,29±0,12	107,5	29	14,0	4,76±0,23 <sup>#</sup>	189,7
14	26,8	1,87±0,13	87,8	30	14,8	3,92±0,19*	156,2
Контроль	–	2,13±0,17	100	31	29,3	3,76±0,14*	149,8
15	24,9	4,24±0,18*	182,8	Гипотиазид	50,0	4,16±0,17*	165,7
16	27,4	2,73±0,16	117,7	Адиурекрин	2 ЕД	7,52±0,12*	51,0
17	24,5	1,34±0,11*	57,8	Контроль	–	1,27±0,06*	100

Примечание. \*  $p < 0,05$ , #  $p < 0,01$  по сравнению с контролем.

(соед. 29), бензиламидом метилтиоуксусной кислоты (соед. 21), *n*-тиопропилметильным (соед. 15), тиоизопентильным (соед. 25), изобутильным (соед. 26) радикалом приводит к снижению диуретической активности. Так, соединения 18, 29, 21, 15, 26, 19, 27 и 30 увеличивают диурез за 4 часа на 92,2; 89,7; 86,6; 82,8; 77,3; 75,9; 67,4 и 56,2% соответственно. Практически не активными оказались соединения 9, 12 и 13, которые содержат в 8-м положении 3-метилксантина соответственно хлорметильный, (бензилимидазол-2)-тиометильный и бензилтиометильный заместители.

Введение в 8-е положение молекулы 3-метилксантина бензиламинометильного (соед. 2),  $\beta$ -тиопропионой кислоты (соед. 24), (4,5-ди-

## Выводы

1. 8-Монозамещенные 3-метилксантина в условиях водной нагрузки оказывают разнонаправленное действие на деятельность почек. Наиболее активным оказалось соед. 20, которое по диуретической активности в 1,49 раза превосходит таковую гипотиазида.

2. Антидиуретический эффект соед. 2 сопоставим с активностью адиурекрина.

3. 8-Монозамещенные 3-метилксантина являются перспективной группой соединений для дальнейшего проведения целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе препаратов, оказывающих регулирующее влияние на функцию почек.

**Література**

1. Глезер М.Г., Глезер Г.А. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Авиценна, ЮНИТИ, 1996: 71–204.
2. Глезер Г.А. Диуретики: Руководство для врачей. М.: Интербук-бизнес, 1993. 352 с.
3. Шейман Д.А. Патолофизиология почки. Пер. с англ.; 2-е изд., испр. М. – СПб.: БИНОМ – Невский Диалект, 1999. 206 с.
4. Чазова И.Е. Эффективность и безопасность современных мочегонных препаратов у пациентов с артериальной гипертонией осложненного течения. Consilium medicum 2005; 7, 1: 10–14.
5. Hayashi S.Y., Seeberger A., Lind B. et al. Acute effects of low and high intravenous doses of furosemide on myocardial function in anuric haemodialysis patients: a tissue Doppler study. Nephrol. Dial. Transplant. 2008; 23, 4: 1355–61.
6. Ambrosioni E., Safar M., Degaute J. et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained release indapamide: results of randomized double blind controlled studies. J. Hypertension. 1998; 16: 1677–84.
7. Redfors B., Sward K., Sellgren J., Ricksten S.E. Effects of mannitol alone and mannitol plus furosemide on renal oxygen consumption, blood flow and glomerular filtration after cardiac surgery. Intensive Care Med. 2009; 35 (1): 115–122.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т. 14-е, изд. перераб., испр. и доп. М.: Новая Волна, 2000. Т. 1. 540 с.
9. Ekman M., Bienfait-Beuzon C., Jackson J. Cost-effectiveness of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension: an economic evaluation for Sweden. J. Hum. Hypertens. 2008; 22 (12): 845–855.
10. Goetschalckx K., Ceuppens J., Van Mieghem W. Hydrochlorothiazide-associated noncardiogenic pulmonary oedema and shock: a case report and review of the literature. Acta Cardiol. 2007; 62, 2: 215–220.
11. Mercadante S., Villari P., Ferrera P. et al. High-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion for the treatment of leg edema in advanced cancer patients. J. Pain Symptom Manage 2008; 12: 15–18.
12. Allen D.J., Ewe S.H., Kucheria R. et al. Impact of intravenous furosemide on flow rate characteristics and clinic waiting times. Int. J. Urol. 2008; 15, 4: 344–345.
13. Сернов Л.Н., Гацуря В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М.: Медицина, 2000: 308–328.
14. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек. Хим.-фарм. журн. 1977; 11, 5: 3–11.
15. Доклінічні дослідження лікарських засобів. За ред. О.В. Стефанова. К.: Авіценна, 2001. 528 с.

**ЗАЛЕЖНІСТЬ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ 8-МОНОЗАМІЩЕНИХ 3-МЕТИЛКСАНТИНУ**

**I.V. Kireev**

Вивчали гостру токсичність і діуретичну активність сполук 8-монозаміщених 3-метилксантину та їх вплив на сечовидільну функцію нирок у білих щурів в умовах водного навантаження. Виявлені сполуки, діуретична активність яких вища за таку гіпотіазиду. Встановлено, що 8-монозаміщені 3-метилксантину є перспективними речовинами для подальшого цілеспрямованого синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі нових лікарських препаратів, які збільшують видільну функцію нирок.

**Ключові слова:** 8-монозаміщені 3-метилксантину, видільна функція нирок, лікарські препарати.

**DEPENDENCE OF ACUTE TOXICITY AND DIURETIC ACTIVITY FROM CHEMICAL STRUCTURE 8-MONOSUBSTITUTED 3-METHYLXANTHINE**

**I.V. Kireyev**

Acute toxicity and diuretic activity of 8-monosubstituted 3-methylxanthine and their impact on the urinary function of the kidneys of white rats in a water load was studied. Identified substance with diuretic activity that action exceeds the diuretic effects of hydrochlorothiazide. Found that 8-monosubstituted 3-methylxanthine are perspective substances for further synthesis and pharmacological screening with a view to establishing on their basis of new drugs, which increase the excretory function of kidneys.

**Key words:** 8-monosubstituted 3-methylxanthine, excretory function of kidneys, new drugs.

Поступила 24.11.08

## ФОТОЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ АЛЬТАНА И МАЗИ ТИОТРИАЗОЛИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Т.В. Звягинцева, С.И. Миронченко, Е.В. Желнин*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Изучены фотопротекторное действие альтана и мази тиотриазолина и их влияние на процессы перекисного окисления липидов в коже и крови при местном ультрафиолетовом облучении. Установлено выраженное фотозащитное и противовоспалительное действие исследуемых препаратов, сопровождающееся нормализацией прооксидантно-антиоксидантных процессов. Результаты исследований дают основание считать изучаемые препараты перспективными в качестве фотопротекторов.

**Ключевые слова:** фотозащитное действие, альтан, мазь тиотриазолина.

Проблема защиты человека от избыточного ультрафиолетового (УФ) излучения солнца, интенсивность которого постоянно увеличивается с ростом «озоновых дыр» в атмосфере, приобретает особую актуальность. Кроме того, положительные эффекты естественной и искусственной УФ-радиации широко используются в физио- и климатотерапии. Ультрафиолет необходим для регуляции водно-солевого, витаминного, липидного обменов, обеспечения устойчивости организма к инфекциям, реакций восстановления поврежденных тканей. Однако избыточное облучение УФ-лучами различного спектра может вызвать негативные явления, связанные со значительным повреждением структуры кожи (окислительный стресс, фотодеструкция полимеров, аллергияция организма, фотостарение тканей и в отдаленное время канцерогенез) [1, 2]. Природный УФ-спектр состоит из трех типов волн, которые отличаются не только длиной, но и характером воздействия на организм. Влияние коротких (С) УФ-лучей (100–280 нм), обладающих наиболее повреждающим действием на организм человека, минимально, так как они адсорбируются озоновым слоем и практически не достигают поверхности Земли. Особенно опасными являются длинноволновые (А) УФ-лучи (320–400 нм), которые проникают глубоко в кожу и вызывают ее пигментацию, и средневолновые (В) УФ-лучи (280–320 нм), вызывающие солнечный ожог. Под действием этих лучей образуются свободные кислородные радикалы, что приводит к повреждению липидов клеточных мембран, протеинов и ДНК. Актуальным в указанных условиях является разработка и изучение методов защиты от негативных эффектов избыточного УФ-облучения, коррекции и управления биогенными реакциями УФО [1, 3].

Интенсивное УФ-облучение (УФО) кожи сопровождается ответной реакцией в виде

эритемы, во многом определяющей объективную и субъективную оценку тяжести поражения [3, 4]. Эритема представляет собой асептическое воспаление кожи альтеративно-эксудативного характера. Реализация повреждающего действия УФО на клеточные компоненты связана с генерацией активных форм кислорода и активацией процессов липопероксидации [5].

Данные факты свидетельствуют о важности использования эндогенных и экзогенных солнцезащитных средств, которые выполняют антиоксидантную, противовоспалительную роль и роль увлажнителя [3, 4]. Введение антиоксиданта в биологическую систему не только способствует фотопротекции, но и приводит к изменению концентрации эндогенных антиоксидантов [1].

Среди лекарственных средств фотозащитным действием обладают мазь метилурациловая и масло облепиховое. «Мазь метилурациловая 10 %» – препарат, обладающий противовоспалительным и иммуностимулирующим действием, улучшает трофику тканей, стимулирует процесс регенерации, а также оказывает фотозащитное действие у больных с фотодерматозами. Масло облепиховое, содержащее смесь каротина, каротиноидов, токоферолов, хлорофилловых веществ, глицеридов, проявляет противовоспалительное и ранозаживляющее действие, входит в состав разных солнцезащитных кремов и мазей.

Поиск новых современных фотопротективных средств, достаточно эффективных, но при этом и безопасных, не прекращается. В связи с тем, что растительные фенолы способны ингибировать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), возросло применение их в качестве природных антиоксидантов [6, 7]. Так, препарат «Альтан» представляет собой очищенный экстракт из соплодий ольхи клейкой и ольхи серой, включающий веществ-

ва полифенольной природы из группы эллаготанинов (альнитанины I–IV), и обладает противовоспалительным, антиоксидантным, антимикробным действием [8]. Другой препарат – «Мазь тиотриазолина 2 %» обладает мембраностабилизирующими свойствами, тормозит процессы свободнорадикального окисления липидов и активизирует ферменты антирадикальной защиты в поврежденных тканях кожи и слизистых оболочках, что ведет к укорочению стадии травматического воспаления, увеличению интенсивности и скорости репаративных процессов, укорочению сроков заживления ран [9–11]. Следовательно, данные препараты могут оказаться потенциальными фотопротекторами. Вместе с тем, исследование фотозащитного эффекта этих лекарственных средств не проводилось.

Целью работы было изучение фотопротекторного действия альтана и мази тиотриазолина при местном УФО.

**Материал и методы.** Исследование проводили на 36 морских свинках-альбиносах массой 655–765 г, распределенных на 6 групп: 1-я – интактные; 2-я – животные, подвергшиеся локальному УФО, контроль; 3-я – получавшие альтан до и после УФО; 4-я – которым наносили мазь тиотриазолина до и после УФО; 5-я и 6-я – получавшие препараты сравнения – соответственно мазь метилурациловую и масло облепиховое – до и после УФО.

Фотопротекторную активность лекарственных средств изучали на модели острого экссудативного воспаления J. Torrent УФ-эритемы [12]. Эритему вызывали облучением выбритого участка кожи УФ-лучами с помощью ртутно-кварцевой лампы, помещенной на расстоянии 10 см от животного, в течение 2 мин. При этом участок кожи экранировался круглой пластинкой с тремя отверстиями diam. 6 мм. Степень реакции оценивали через 1, 2 и 4 часа после облучения в баллах для каждого пятна: 0 – отсутствие эритемы, 1 – слабая эритема, 2 – четко выраженная эритема. Суммировали интенсивность трех пятен [12]. Альтан вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг за 40 мин до облучения и через 2 часа после него. Мазь тиотриазолина наносили на кожу животных за 40 мин до и через 2 часа после облучения. Препараты сравнения наносили в лечебно-профилактическом режиме в аналогичные сроки. Показатели ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС) изучали через 4 часа после облучения по уровню диеновых конъюгатов (ДК), ТВК-активных продуктов, активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (Кат) в сыворотке крови и коже [13–16]. Экспериментальные данные были статистически обработаны методом вариационной статистики (высчитывали среднее арифметическое и ее

стандартную ошибку). Для получения статистических выводов применяли дисперсионный анализ (ANOVA, критерий Крускала–Уоллиса), при сравнении выборок – методы множественных сравнений (критерий Ньюмена–Кейлса) и критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферони при уровне достоверности  $p \leq 0,05$  [17].

**Результаты и их обсуждение.** Исследования показали, что при лечебно-профилактическом применении альтана и мази тиотриазолина оказывали выраженное фотопротекторное и противовоспалительное действие на модели УФ-эритемы.

Так, во 2-й группе без лечения у 50 % животных суммарная эритема в 1,2 балла отмечалась уже через 1 час после облучения, через 2 часа суммарная эритема у всех животных составляла 2,2 балла. Через 4 часа суммарная интенсивность трех пятен возрастала, составляла 5,7 балла.

Лечебно-профилактическое применение мази метилурациловой и масла облепихового дало эффект, о чем свидетельствует снижение гиперемии через 4 часа после облучения на 47 % (суммарная эритема 3 балла) и 26 % (суммарная эритема 4,2 балла) соответственно. Эритема развивалась у 100 % животных.

Альтан обладает большим противовоспалительным действием, чем мазь метилурациловая и масло облепиховое, достоверно снижая развитие эритемы через 4 часа после облучения на 61 %. Так, у животных 3-й группы через 1 и 2 часа после облучения эритема не обнаруживалась, через 4 часа суммарная интенсивность трех пятен не превышала 2,2 балла.

Мазь тиотриазолина у животных 4-й группы оказывала фотопротекторное действие, существенно снижая развитие эритемы в сравнении с контролем (на 56 %). Фотозащитное действие мази тиотриазолина (суммарная эритема в 2,5 балла через 4 часа после облучения) было сопоставимо с действием мази метилурациловой и более эффективным, чем масла облепихового.

Биохимические исследования крови показали, что альтан и мазь тиотриазолина снижают активацию ПОЛ и обладают выраженным антиоксидантным действием (рис. 1).

У животных 2-й группы наблюдается активация процессов ПОЛ в крови, о чем свидетельствует резкое увеличение первичных продуктов ПОЛ – ДК (в 2,1 раза) и вторичных – ТВК-активных продуктов (в 1,2 раза), в сравнении с интактными животными (рис. 1). Также отмечается снижение активности СОД на 19 % ( $p \leq 0,05$ ) и тенденция к снижению уровня Кат в сравнении с показателями животных 1-й группы.

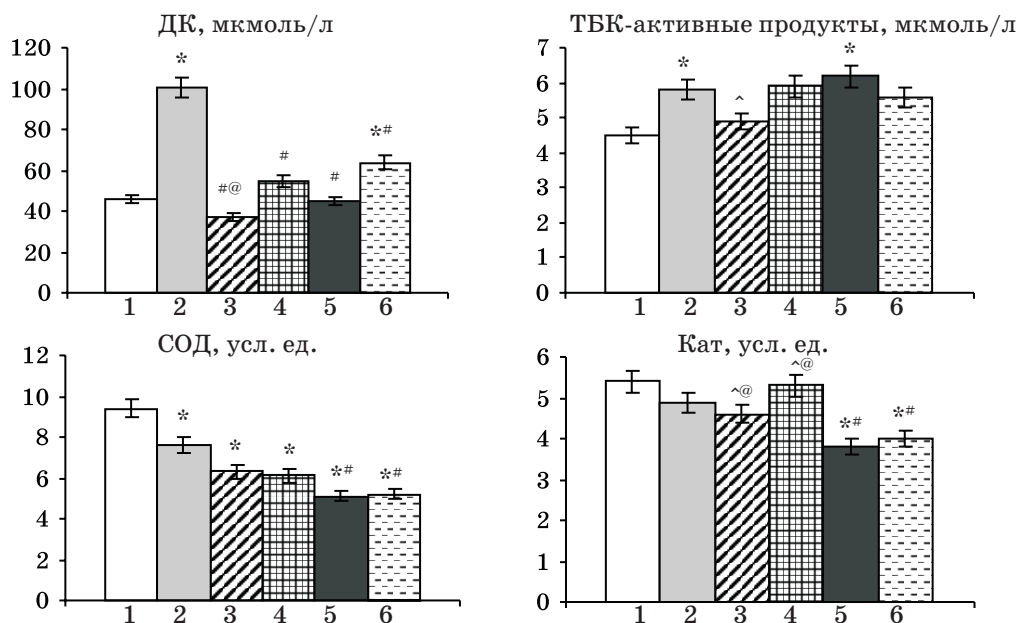


Рис. 1. Показатели ПОЛ и АОС в сыворотке крови у животных через 4 часа после местного УФО: 1 – интактные; 2 – контрольные; 3 – леченные альтаном; 4 – мазью тиотриазолина; 5 – мазью метилурациловой и 6 – облепиховым маслом. (р в сравнении с показателями: \* интактных животных; # контрольных; ^ получавших мазь метилурациловую; @ масло облепиховое)

В группах животных, получавших препараты сравнения, наблюдается снижение уровня ДК на 55,5 % (мазь метилурациловая) и на 36,6 % (масло облепиховое), наряду с истощением запасов СОД и Кат. Уровень ТБК-активных продуктов не отличается от такового у животных 2-й группы.

Применение альтана (3-я группа) приводит к снижению ДК и ТБК-активных продуктов в крови в сравнении с группой без лечения до показателей у интактных животных. Уровень ТБК-активных продуктов также снижается и в сравнении с эффектом мази метилурациловой. Под влиянием альтана отмечается умеренная активация АО-системы: активность Кат достоверно выше, чем в группах, получавших препараты сравнения (рис. 1).

Действие мази тиотриазолина подобно действию мази метилурациловой: также снижается уровень ДК по сравнению со 2-й группой в 2 раза и с 6-й – на 15 %. Уровень ТБК-активных продуктов не отличается от показателя 2-й группы. Активность Кат достигает такую интактных животных, в отличие от животных, получавших препараты сравнения, где активность фермента достоверно снижается.

Направленность изменений концентрации ДК и ТБК-активных продуктов в коже аналогична обнаруженной в крови (рис. 2). При этом в коже под влиянием УФО отмечается достоверное повышение продуктов ПОЛ (ДК в 2,2 раза и ТБК-активных продуктов в 1,2 раза) и снижение активности ферментов

АОС (СОД на 32 %, Кат на 16 %) по сравнению с показателями интактных животных.

У животных, леченных мазью метилурациловой и маслом облепиховым, отмечается только достоверное увеличение активности СОД, уровень других изучаемых показателей АОС и ПОЛ не отличается от показателей нелеченных животных (2-й группы).

Применение альтана у животных 3-й группы приводит к снижению содержания ДК на 19 % и появлению тенденции к снижению ТБК-активных продуктов в сравнении с контролем (рис. 2). Наблюдается активация АО-защиты, сравнивая с таковой у интактных животных. Активность СОД и Кат в коже повышена на 39 и 16 % соответственно в сравнении с показателями животных 2-й группы (без лечения).

Применение мази тиотриазолина приводит к снижению вторичных продуктов ПОЛ на фоне активации АО-системы (достоверное увеличение активности СОД в сравнении со 2-й группой и Кат в сравнении со 2-й группой, а также 5-й и 6-й).

Таким образом, прослеживается связь между накоплением продуктов ПОЛ и активностью АОС в крови и коже и степенью выраженности эритемы при местном УФО. При лечебно-профилактическом применении альтан и мазь тиотриазолина оказывают выраженное фотопротекторное и противовоспалительное действие. По степени фотопротекторного действия исследуемые препараты можно распо-

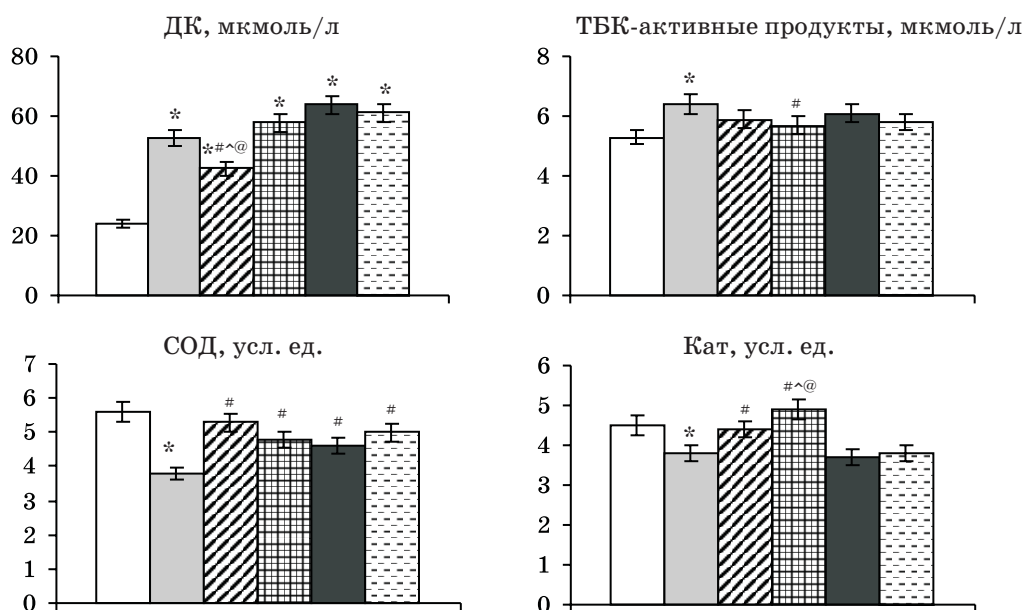


Рис. 2. Показатели ПОЛ и АОС в коже у животных через 4 часа после местного УФО. Обозначения те же, что и на рис. 1.

ложить в следующем порядке: альтан = мазь тиотриазолина > мазь метилурациловая > масло облепиховое.

Эффективность альтана и мази тиотриазолина подтверждается нормализацией прооксидантно-антиоксидантных процессов. Метилурациловая мазь и масло облепиховое в меньшей степени снижают повышенное количество продуктов ПОЛ на фоне угнетения АО-ферментов

Проведенные исследования открывают перспективу применения альтана и мази тиотриазолина после соответствующих клинических исследований для профилактики и лечения повреждений кожи, вызванных воздействием ультрафиолетового излучения; как ле-

чебно-профилактического фотозащитного средства при фотодерматозах; для снижения негативного воздействия ультрафиолета при проведении фототерапии, используемой в лечении кожных болезней.

#### Выводы

1. Альтан и мазь тиотриазолина в эксперименте обладают фотопротекторной и противовоспалительной активностью, превышающей активность известных фотопротекторов.

2. Применение альтана и мази тиотриазолина в лечебно-профилактическом режиме приводит к восстановлению прооксидантно-антиоксидантного равновесия в крови и коже у морских свинок.

#### Литература

1. Горлов А.А., Любчик В.Н., Рыбалко С.Ю. Естественная ультрафиолетовая радиация: основные направления повышения эффективности применения в медицинской практике. Мед. реабилитация, курортология и физиотерапия 2000; 1: 44–46.
2. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Ультрафиолет, его влияние на кожу. Современные принципы фотопротекции. Вестник дерматол. и венерол. 2003; 2: 14–17.
3. Утц С.Р., Кочубей В.И., Одоевская О.Д. и др. Фотозащита кожи в ультрафиолетовом и видимом диапазонах длин волн. Вестник дерматол. 1994; 5, 13: 16.
4. Rougier A., Schaefer H. Protection of the skin against ultraviolet radiations. Paris: John Libbey Eurotext, 1998: 211.
5. Платонов А.Г., Майсурадзе В.Н., Кудряшов Ю.Б. Нарушение систем регуляции активных форм кислорода и липопероксидации в коже и печени крыс после действия УФ-излучения зоны В. Космич. биология и авиакосмич. медицина 1991; 25, 4: 35–38.
6. Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека. М.: Наука, 1984. 160 с.
7. Гордиенко А.Д. Антиоксидантная активность растительных полифенолов в системе in vitro. Фарм. журн. 1995; 6: 67–68.
8. Гордиенко А.Д., Яковлева Л.В. Вплив таблеток альтан на перекисне окиснення ліпідів і гідроксилазну активність мікросом із печінки щурів при CCL4-гепатиті. Експерим. і клін. медицина 2000; 4: 16–17.

9. Бибик В.В., Болгов Д.М. Тиотриазолин: фармакология и фармакотерапия (обзор литературы). Укр. мед. альманах 2000; 4: 226–229.
10. Трофімова Т.С., Юрженко Н.М., Чекман І.С., Авраменко М.О. Вплив тиотриазоліну на перебіг вільнорадикальних процесів при моделюванні доксорубіцинової хронічної каріоміопатії. Запорозжк. мед. журн. 2004; 4: 141–143.
11. Желнин Е.В. Стимуляция регенеративных процессов в полости рта у пациентов черномбыльско-го контингента при амбулаторных хирургических вмешательствах. Эксперим. і клін. медицина 2005; 4: 60–63.
12. Стефанов А.В. Биоскрининг. Лекарственные средства. К.: Авиценна, 1998. 189 с.
13. Скорняков В.И., Кожемякин Л.А., Смирнов В.В. Продукты перекисного окисления липидов в спинномозговой жидкости у больных с черепно-мозговой травмой. Лаб. дело 1988; 8: 14–16.
14. Карпищенко А.И. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы): Спектрофотометрическое определение продуктов перекисного окисления липидов. СПб.: Интермедика, 1997: 48–52.
15. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. Вопр. мед. химии 1990; 2: 88–91.
16. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Методические особенности исследования перекисного окисления и радиация. К.: Наук. думка, 1991: 52–75.
17. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.

#### ФОТОЗАХИСНА ДІЯ АЛЬТАНУ ТА МАЗІ ТІОТРИАЗОЛІНУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

*Т.В. Звягінцева, С.І. Миронченко, Є.В. Желнін*

Вивчена фотопротекторна дія альтану та мазі метилурацилу та їх вплив на процеси перекисного окиснення ліпідів у шкірі та крові при місцевому ультрафіолетовому опроміненні. Встановлена виразна фотозахисна та протизапальна дія дослідних препаратів, яка супроводжується нормалізацією прооксидантно-антиоксидантних процесів. Результати дослідження дають підставу вважати дослідні препарати перспективними в якості фотопротекторів.

*Ключові слова:* фотопротекторна дія, альтан, мазь тиотриазоліну.

#### PHOTOPROTECTIVE ACTION OF ALTAN AND THIOTRIAZOLINE OINTMENT IN EXPERIMENT

*T.V. Zvyagintseva, S.I. Myronchenko, Ye.V. Zhelnin*

It was studied the photoprotective action of Altan and Thiotriazoline ointment and the influence on lipid peroxydation processes in the blood and skin under ultraviolet irradiation. It was shown the apparent photoprotective and antiinflammatory action of investigated preparations with lipid peroxydation normalization. The data of investigation allow considering researched medicines as available photoprotectors.

*Key words:* photoprotective action, Altan, Thiotriazoline ointment.

*Поступила 24.12.08*

## ИЗУЧЕНИЕ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ МЕТАКРУКСА

*М.В. Савохина*

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

Жаропонижающее действие метакрукса изучали на экспериментальных моделях молочной и пирогеналовой лихорадки у белых беспородных крыс. Показано, что метакрукс в эффективной дозе оказывает значительное жаропонижающее действие и по выраженности не уступает препарату сравнения – диклофенаку.

**Ключевые слова:** акридин, метакрукс, лихорадка, жаропонижающее действие.

Воспаление является защитно-приспособительной реакцией организма на повреждение. Воспалительная реакция в очаге воздействия экзогенного раздражителя включает сосудистый, гематологический и тканевой компоненты. Одновременно с местным процессом развивается ряд генерализованных реакций, обусловленных вовлечением многих систем организма. Среди общих реакций на воспаление клиническое значение имеют боль и лихорадка [1, 2].

Лихорадка, сопровождающая воспаление, представляет собой эволюционно выработанную реакцию нервно-гуморального аппарата терморегуляции животных и человека на высокомолекулярные раздражители (пирогены) инфекционной и неинфекционной природы, характеризующуюся временной перестройкой регуляции теплообмена на поддержание более высокого уровня температуры внутренней среды организма [3].

Различные фармакологические средства могут существенно изменять выраженность лихорадки – усиливать или уменьшать ее развитие. Современная фармакология располагает жаропонижающими средствами с различным механизмом действия, но постоянно продолжается поиск новых препаратов, которые будут иметь более широкий терапевтический профиль [4–7].

В качестве источника потенциальных лекарств синтетического происхождения широкую известность имеют производные акридина [8, 9].

На основании проведенного фармакологического скрининга для доклинического изучения отобрана пиперидиновая соль 4-метокси-6-метил-акридинил-9-тиоуксусной кислоты (условное название «Метакрукс»), обладающая выраженным противовоспалительным, анальгетическим действием. Метакрукс представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, растворимый в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, ледяной уксусной кислоте, водных растворах щелочей, трудно растворимый в воде, нерастворимый в эфире.

Целью исследования было изучение жаропонижающего действия метакрукса.

**Материал и методы.** Исследование проведено на экспериментальных моделях молочной и пирогеналовой лихорадки у белых беспородных крыс массой 200–270 г. Прокипяченное, обезжиренное и охлажденное до 37 °С молоко вводили внутримышечно из расчета 5 мл на 100 г массы тела животного. Пирогенал (ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, г. Москва) вводили внутривенно в дозе 500 МПД на 1 кг массы тела животного [10, 11]. Метакрукс и препарат сравнения (диклофенак) вводили внутривенно на фоне максимального повышения температуры: после введения молока – через 4 часа, пирогенала – через 2 часа. Температуру измеряли у животных в прямой кишке с помощью электротермометра ТПЭМ-1 ежечасно. Жаропонижающую активность оценивали по способности веществ снижать температуру тела животных опытных групп по сравнению с контролем [12, 13].

**Результаты и их обсуждение.** Результаты экспериментальных исследований жаропонижающего действия метакрукса на экспериментальной модели молочной лихорадки приведены в табл. 1.

У животных контрольной группы наблюдали повышение температуры тела через 2 часа на 2,5 °С, через 4 часа на 2,7 °С, через 6 часов на 2,5 °С и через 8 часов на 2,3 °С. У крыс с экспериментальной молочной лихорадкой максимальный жаропонижающий эффект (2,1 °С) наступал через 4 часа после введения метакрукса. Препарат сравнения диклофенак через 4 часа вызывал снижение температуры тела по сравнению с контролем на 1,1 °С.

Через 2 часа после введения пирогенала у животных контрольной группы наблюдалось повышение температуры тела до 39,1 °С, на этом фоне вводили диклофенак и метакрукс. Результаты изучения жаропонижающего действия диклофенака и метакрукса на экспериментальной модели пирогеналовой лихорадки представлены в табл. 2.

Таблица 1. Жаропонижающее действие диклофенака и метакрукса на экспериментальной модели молочной лихорадки у крыс (n=7)

Условия опыта	Доза, мг/кг	Температура тела, °С, через период, ч				
		исх.	2	4	6	8
Контроль	–	36,8±0,9	39,3±0,2	39,5±0,6	39,3±0,5	39,1±0,6
Диклофенак	8,0	36,5±0,4	38,3±0,3	38,4±0,5*	38,3±0,3*	38,2±0,4
Метакрукс	8,5	36,7±0,7	37,9±0,6*	37,4±0,2*	37,2±0,3*	37,0±0,4*

Примечание. \* p<0,05; достоверность различий по отношению к контролю. Здесь и в табл. 2.

Таблица 2. Жаропонижающее действие диклофенака и метакрукса на экспериментальной модели пирогеналовой лихорадки у крыс (n=7)

Условия опыта	Доза, мг/кг	Температура тела, °С, через период, ч			
		исх.	1	2	3
Контроль	–	39,1±0,19	39,1±0,12	38,9±0,16	38,7±0,15
Диклофенак	8,0	39,0±0,14	38,5±0,13	37,8±0,17*	37,1±0,18
Метакрукс	8,5	39,2±0,21	37,6±0,14*	37,4±0,12*	36,8±0,13*

Анализ экспериментальных данных показал, что метакрукс в дозе 8,5 мг/кг через 1 час вызывает снижение температуры тела по сравнению с контролем на 1,5 °С. Максимальное снижение температуры (1,9 °С) наблюдали через 3 часа после введения метакрукса.

Спустя 2 часа после введения диклофенака наблюдали максимальное снижение температуры тела у животных на 1,1 °С, через 3 часа температура снижалась по сравнению с контролем на 1,6 °С.

#### Выводы

1. Полученные данные свидетельствуют, что метакрукс оказывает значительное жаро-

понижающее действие на моделях молочной и пирогеналовой лихорадки.

2. У крыс с экспериментальной молочной лихорадкой максимальный жаропонижающий эффект (2,1 °С) наступал через 4 часа после введения метакрукса, в то время как при введении диклофенака за тот же промежуток времени он был меньшим и составил 1,1 °С.

3. На модели пирогеналовой лихорадки метакрукс в дозе 85 мг/кг вызывал максимальное снижение температуры на 1,9 °С через 3 часа после введения.

4. По выраженности жаропонижающего действия метакрукс не уступает препарату сравнения – диклофенаку.

#### Литература

1. Воспаление. Руководство для врачей. Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995. 640 с.
2. Тринус Ф.П., Клебанов Б.М., Ганджа И.М., Сейфулла Р.Д. Фармакологическая регуляция воспаления. К.: Здоров'я, 1987. 144 с.
3. Лифар Б.К. Фармакологическая регуляция лихорадки. Благовещенск, 1975. 79 с.
4. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология; В 2-х т. Пер. с англ. М. – СПб.: Бином–Невский Диалект, 1998. Т. 1. 612 с., Т. 2. 670 с.
5. Дзяк Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые представления о механизме действия и новые возможности. Лечение и диагностика 1997; 3: 12–16.
6. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в медицине в начале 21 века. РМЖ 2003; 11, 7: 375–378.
7. Oborilova A., Mayer J., Pospisil Z., Koristek Z. Symptomatic intravenous antipyretic therapy: efficacy of metamizol, diclofenac and propacetamol. J. Pain. Symptom. Manage 2002; 24, 6: 608–615.
8. Сухомлинов А.К., Шаха Д.К., Сычева З.Г. и др. Акридин – основа для создания лекарственных средств. Фарм. журн. 1984; 1: 29–34.
9. Мартыновский А.А. 9-Тиаакридины – основа для поиска биологически активных веществ. Современные аспекты создания, исследования и апробации лекарственных средств: Тез. докл. Республ. научн. конф. Харьков, 2001. 166 с.
10. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ. Под ред. Ф.П. Тринуса. Управление по внедр. нов. лек. средств и мед. техники, ФК МЗ СССР. М., 1983. 11 с.
11. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. К.: Авіценна, 2001. 528 с.
12. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М., 2000. 352 с.

13. *Тринус Ф.П.* Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих средств: Метод, рекомендації. К., 1974. 27 с.

#### **ВИВЧЕННЯ ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ДІЇ МЕТАКРУКСУ**

*М.В. Савохіна*

Жарознижувальну дію метакруксу вивчали на експериментальних моделях молочної та пірогеналової лихоманки у білих безпородних щурів. Показано, що метакрукс справляє значну жарознижувальну дію та по виразності гіпотермічної дії не поступається препарату порівняння – диклофенаку.

**Ключові слова:** акридин, метакрукс, лихоманка, жарознижувальна дія.

#### **STUDY OF HYPOTHERMAL ACTION OF METACRUCS**

*M.V. Savokhina*

The antipyretic action of Metacrucs was studied on experimental models milk and pyrogenal fevers for white not thoroughbred rats. Findings testify that metacrucs in an effective dose renders a considerable antipyretic action. On expressed of hypothermal action of metacrucs does not yield to preparation of comparison – Diclofenac.

**Key words:** acridinin, Metacrucs, fever, antipyretic action.

*Поступила 04.02.09*

## ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ

*О.М. Литвинова*

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Проведені скринінгові дослідження з вивчення взаємодії 50 нових похідних оксамінової кислоти з аналептиками. Отримані дані свідчать, що сполука 48 має виражену протисудомну активність. Серед похідних оксамінових кислот виявлені як сполуки, які потенціюють дію аналептиків, так і речовини, які захищають від дії судомних отрут, що визначає перспективність їх подальшого вивчення з метою створення на їх основі нових лікарських засобів.

**Ключові слова:** протисудомна активність, ЦНС, нові лікарські засоби.

Однією з найважливіших проблем сучасної охорони здоров'я є пошук нових високоактивних і безпечних лікарських засобів [1].

З метою оптимізації фармакологічного скринінгу похідних янтарної кислоти проведений комп'ютерний прогноз видів їх біологічної дії за комплексними комп'ютерними програмами «ОРАКУЛ» і «НАТАР». Показано, що похідні янтарної кислоти мають діуретичні, протизапальні і анальгетичні властивості.

Проведений аналіз доступної літератури свідчить про високу реакційну здатність дикарбонових кислот і продуктів їх циклізації – бензімідазолів і бензооксазолів, які мають широкий спектр фармакологічної активності: нормалізують вуглеводний обмін, оксигенацію тканин, регулюють білковий обмін, проявляють гіпоглікемічну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну і нейротропну дію [2–4]. Високий антигіпоксичний ефект похідних дикарбонових кислот і їх участь в анаеробному перетворенні трикарбонових кислот сприяють пригніченню вільнорадикального окиснення, зниженню вмісту перекисів ліпідів, які пошкоджують мембрани клітин ендотелію судин, що може бути використано для лікування діабетичних ангіопатій, нефропатій, остеопатії та ін. [5, 6].

Реакційна здатність дикарбонових кислот дозволяє поєднувати в єдиній структурі фармакофори різної природи і спрямованості дії, що відкриває унікальні можливості пролонгації або комбінації взаємодоповнюючих ефектів. Прикладом цього може бути поєднання арил-(гетерил-арил-сульфо)-амідів з діалкіламіноалкільним залишком, що забезпечує антиаритмічний ефект, який перевищує дію новокаїнамідів.

Оскільки заміщені оксамінові кислоти впливають на ЦНС [7], метою нашого дослід-

ження було вивчення взаємодії нових похідних оксамінових кислот з аналептиками.

**Матеріал і методи.** Протисудомну активність похідних оксамінової кислоти (сполуки 1–50) визначали за тестом взаємодії з засобами, які збуджують ЦНС [8]. Досліди проводили на щурах лінії Вістар масою 180–200 г по 6 тварин у кожній з трьох серій. Відібрані речовини вводили внутрішньочеревно. Через 30 хв відтворювали клоніко-тонічні судоми підшкірним введенням коразолу (80 мг/кг) і кордіаміну (300 мг/кг). Критерієм оцінки протисудомного ефекту служила зміна характеру судорожного нападу. Захищеними від судом вважали всіх тварин, у яких мали місце тільки окремі здригання або слабка клонічна фаза судом. Експерименти з тваринами проводили згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Отримані дані обробили методами параметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [9].

**Результати та їх обговорення.** Результати отриманих експериментальних даних наведені в таблиці. Із таблиці видно, що в ряді арил-аміноетиламідів аренсульфонілоксамінових кислот (сполуки 1–20) більшість речовин потенціювали дію аналептиків: коразолу і кордіаміну. Після їх введення через 20–30 хв у тварин спостерігали клоніко-тонічні судоми з падінням тварин на бік і чіткою фазою тонічної екстензії.

Найбільш виражену потенціюючу дію судорожних отрут спостерігали після введення сполук 12 і 19. У всіх тварин відмічалися клоніко-тонічні судоми з летальним результатом. Слабкий захисний ефект спостерігали після введення сполук 1, 10, 14, 18: збільшився латентний період перших судорожних проявів

## Взаємодія заміщених оксамінових кислот з аналептиками в дослідях на білих щурах

Сполука	Доза, мг/кг	Важкість судом		Сполука	Доза, мг/кг	Важкість судом	
		коразол (80 мг/кг)	кордіамін (300 мг/кг)			коразол (80 мг/кг)	кордіамін (300 мг/кг)
1	24,8	+	-	26	19,0	++	+
2	26,0	-	-	27	16,9	+	+
3	22,0	-	-	28	16,2	+	+
4	21,8	-	-	29	17,7	-	++
5	28,0	-	-	30	19,4	+	+
6	20,4	+	+	31	15,8	-	-
7	24,0	-	-	32	16,8	+	-
8	19,2	--	-	33	12,9	+	-
9	19,5	--	--	34	14,2	+	+
10	16,2	+	+	35	13,7	+++	+
11	18,5	--	--	36	17,2	+	+
12	26,2	---	--	37	21,1	-	+
13	20,7	-	-	38	22,8	+	+
14	19,4	+	+	39	20,5	+	+
15	17,3	++	+	40	21,5	++	+
16	20,5	+	-	41	15,9	+	+
17	19,7	-	+	42	33,4	+	+
18	17,1	+	+	43	32,0	+	+
19	20,9	--	---	44	31,4	++	+
20	22,5	+	+	45	32,3	++	++
21	22,8	+	+	46	37,8	+	-
22	15,9	+	-	47	31,0	++	++
23	17,2	+	+	48	31,6	+++	+++
24	20,5	++	+	49	30,4	+	++
25	16,3	++	++	50	30,2	++	++
Дифенін	10,0	++++	++++	Фенобарбітал	10,0	+++	++++

*Примітка.* Умовні позначення:

- відсутність протисудомної дії;

+ слабкий захисний ефект;

++ протисудомна дія;

+++ виражена протисудомна дія;

++++ повний захист від судом;

-- виражені клоніко-тонічні судоми з падінням тварин на бік і чіткою фазою тонічної екстензії;

--- клоніко-тонічні судоми з летальним результатом.

та зменшилась тяжкість дії судорожних отрут у порівнянні з контрольною групою. Серед вивчених етилових ефірів N-ацил-N-ариламіноетилоксамінової кислоти (сполуки 21-26) найбільш виражена протисудомна дія була виявлена у сполук 24 та 25, у структуру молекул яких були введені 4-метильний та хлорметильний і 4-метильний та фенільний радикали відповідно. Заміна хлорметильного та фенольного радикала на метильний (сполука

23) призводила до втрати протисудомної активності. Введення полук 21, 22 і 26 надавало слабкий захисний ефект від дії судорожних отрут.

Серед N-ацил-N-ариламіноетиламідів аренсульфонілоксамінових кислот (сполуки 27-41) сполуки 35 і 40 проявляють протисудомну дію, збільшуючи латентний період настання клоніко-тонічних судом і зменшуючи їх важкість. Молекули цих речовин мали

у своїй структурі 4-метильний, хлорметильний радикали та атом водню (сполука 35) і 4-метильний, 4-аміно- та метильний радикали (сполука 40). У даному ряду не виявлено речовин, що потенціюють дію аналептиків.

Найбільш вираженою протисудомною дією серед усіх вивчених речовин володіє сполука 48 (4-бром-аренсульфаміду-І-адамантилоксамінової кислоти), яка при введенні в дозі 31,6 мг/кг запобігає настанню клоніко-тонічних судом. Лише у деяких тварин відмічалися одиничні судорожні здригання. Дана речовина захищає тварин від загибелі при дії досліджуваних судорожних отрут. Слабкий захисний ефект від дії судорожних отрут надають сполуки 42, 43, 47, 49 і 50.

Отже, введення до структури молекули аренсульфаміду-І-адамантилоксамінової ки-

слоти атома бром (сполука 48) сприяє прояву найбільшої протисудомної дії серед усіх вивчених сполук.

#### Висновки

1. Сполука 48 проявляє виражену протисудомну активність, значно збільшує латентний період перших судорожних проявів і запобігає загибелі тварин від токсичної дії судорожних отрут.

2. Доцільне подальше вивчення сполук 9, 11, 12 і 19, які потенціюють дію психостимуляторів.

3. Похідні оксамінових кислот є перспективною групою сполук для подальшого фармакологічного вивчення з метою створення лікарських засобів з протисудомними та аналептичними властивостями.

#### Література

1. Компендиум 2005. Лекарственные препараты. Под. ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. К.: Морион, 2004. 1460 с.
2. Георгианц В.А. Противосудорожная активность и ее зависимость от молекулярной структуры N, N', N'', N'''-тетразамещенных амидов 1,1,3,3-пропан-тетракарбоновой кислоты. Вісник фармації 2003; 3 (35): 18–23.
3. Литвинова О.Н. Влияние производных оксаминных кислот на выделительную функцию почек. Эксперим. і клініч. медицина 2008; 2: 81–84.
4. Черних В.П., Чалий Г.А., Корольова О.В. та ін. Синтез і біологічна активність похідних 1-R-бензimidazolil 2-оксамінових кислот. Вісник фармації 1993; 1–2: 115–118.
5. Литвинова О.Н., Фомина Г.П. Перспективы поиска эффективных анальгетиков среди производных оксаминных кислот. Медицина сьогодні і завтра 2008; 2: 83–86.
6. Бондарчук И.И., Агзамов Ш.С., Порохняк Л.А. и др. Синтез и исследование бис-арилгидразидов цавелевой и адипиновой кислот. Реализация научных достижений в практической фармации. Тез. докл. Республ. научн.-практ. конф., 16–18 октября 1991 г., г. Харьков. Харьков, 1991: 123–124.
7. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. Патол. физиол. 1989; 2: 63–71.
8. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. К.: Авіценна, 2001. 528 с.
9. Сернов Л.Н., Гацура Б.Б. Элементы экспериментальной фармакологии. М.: Медицина, 2000: 117–320.

#### ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ

О.Н. Литвинова

Проведены скрининговые исследования по изучению взаимодействия 50 новых производных оксаминной кислоты с аналептиками. Полученные данные свидетельствуют, что соединение 48 обладает выраженной противосудорожной активностью. Среди производных оксаминных кислот обнаружены соединения как потенцирующие действие аналептиков, так и вещества, оказывающие защитный эффект от действия судорожных ядов, что определяет перспективность их дальнейшего изучения с целью создания на их основе новых лекарственных средств.

**Ключевые слова:** противосудорожная активность, ЦНС, новые лекарственные средства.

#### OXAMINIC ACIDS DERIVATIVES ANTICONVULSANT ACTIVITY

О.М. Litvinova

Screening research, examining interreacting of 50 new oxaminic acids derivatives and analeptics, has been conducted. The results prove that compound 48 has expressed anticonvulsant activity. The compounds, found among oxaminic acids derivatives, were some, potentiating analeptics effect, as well as those, protecting from convulsant poisons, which gives prospect for their further studies aimed at the development of new medicines on their basis.

**Key words:** anticonvulsant activity, central nervous system, new medicines.

Поступила 18.12.08

## ВПЛИВ ФЛІКСОНАЗЕ НА МІКРОБНИЙ ПЕЙЗАЖ ХВОРИХ НА ПОЛІПОЗНИЙ РИНОСИНУЇТ ПІСЛЯ ПОЛІПОЕТМОЇДОТОМІЇ

*А.В. Лупир*

*Харківський національний медичний університет*

Вивчали етіологічну структуру збудників поліпозного риносинуситу в двох групах хворих в різні періоди часу. Хворим 1-ї групи проводили традиційне лікування після поліпоетмоїдотомії, 2-ї – додатково призначали глюкокортикостероїдний топічний препарат «Фліксоназе». Показано зміни мікробного пейзажу носоглотки хворих в залежності від лікування і часу дослідження.

**Ключові слова:** поліпозний риносинусит, мікрофлора, препарат «Фліксоназе».

Можливість лікування поліпозного риносинуситу завдяки таким досягненням сучасної медичної науки, як ендоскопічна ринохірургія і нові форми інтраназальних кортикостероїдних препаратів, суттєво розширилась. Використання ендоскопів дозволяє ретельно видалити всі поліпи, а кортикостероїдні препарати є найбільш ефективними на сьогодні засобами, які мають виражені протизапальну і десенсибілізуючу дію і в багатьох випадках дають можливість попередити або відстрочити рецидив поліпозного риносинуситу [1–3]. Топічні стероїди оцінюють за високою ліпофільністю, ступенем спорідненості з глюкокортикостероїдним рецептором і системною біодоступністю [4]. Ідеальним вважають препарат, який виявляє високу місцеву протизапальну активність і мінімальну можливість системних побічних ефектів.

У світовій клінічній практиці давно і досить широко використовуються топічні глюкокортикостероїдні препарати (ГКС) для лікування ЛОР-захворювань. В Україні рівень використання топічних ГКС залишається найнижчим в Європі, що, очевидно, пов'язано з широко розповсюдженою серед хворих і лікарів гормонофобією.

Одним з найбільш міцних і ефективних ГКС є Фліксоназе (флутиказон пропіонату). При його використанні повністю відсутня інгібуюча дія на продукування кортизолу наднирковими залозами, що й дозволяє вважати Фліксоназе достатньо безпечним серед зареєстрованих інтраназальних ГКС при тривалому використанні [2, 5–7]. Але і досі інформації про вплив цього препарату на мікробіоценоз носоглотки хворих на поліпозний риносинусит недостатньо. Тому вважаємо за необхідне оцінити результати використання топічних ГКС при захворюванні на поліпозний риносинусит.

Метою даної роботи було вивчення змін мікробного пейзажу носоглотки хворих на по-

ліпозний риносинусит при застосуванні препарату «Фліксоназе» в післяопераційному періоді як методу протирецидивної терапії.

**Матеріал і методи.** Досліджено 116 хворих на поліпозний риносинусит, яких було розподілено на дві групи. Пацієнтам 1-ї групи (60 осіб) після поліпоетмоїдотомії була призначена традиційна терапія, пацієнтам 2-ї групи (56 осіб) в післяопераційному періоді призначали Фліксоназе.

Забір і засівання матеріалу з носоглотки (слиз) на відповідні живильні середовища проводили не пізніше ніж через 2 години після його взяття загальноприйнятими методами [8]. Первинні посіви робили на поживні (м'ясопептонний агар (МПА), 5% -вий кров'яний агар, цукровий бульйон) і на відповідні для кожного виду мікроорганізмів агаризовані та напіврідкі елективні та диференціально-діагностичні середовища: жовточно-сольовий агар, «шоколадний» агар, середовища Ендо, Каліни, Сабуро [9–11].

Ідентифікацію виділених культур бактерій здійснювали за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями згідно з рекомендаціями [12, 13], ідентифікацію штамів грибів – згідно з рекомендаціями [14]. Мікробіологічне дослідження матеріалу з носоглотки проводили перед лікуванням, через тиждень, місяць і рік після лікування.

**Результати та їх обговорення.** Аналіз результатів мікробіологічних досліджень матеріалу носоглотки хворих 1-ї групи показав, що у складі бактерій переважала умовнопатогенна мікрофлора – *S. aureus* (41,67%), *C. albicans* (16,67%), *S. pyogenes* (25%), *Stomatococcus mucilaginosus* (25%) і *E. coli* (25%). В результаті дії традиційної терапії у хворих вже через тиждень зменшилась пенетрантність *E. coli* (в 1,5 рази і залишилась на цьому рівні і через рік), *Stomatococcus mucilaginosus* (в 3 рази) і *S. aureus* (в 1,67 рази і

зберігався цей рівень до року). Через рік достатньо часто висівалися *S. pyogenes* (25 %) і *S. aureus* (25 %) (рис. 1).

У хворих 2-ї групи з частотою  $\geq 30\%$  вилучали *S. aureus* (62,5 %), *C. albicans* (37,5 %), *Enterobacter spp.* (37,5 %) і *S. pyogenes* (31,25 %).

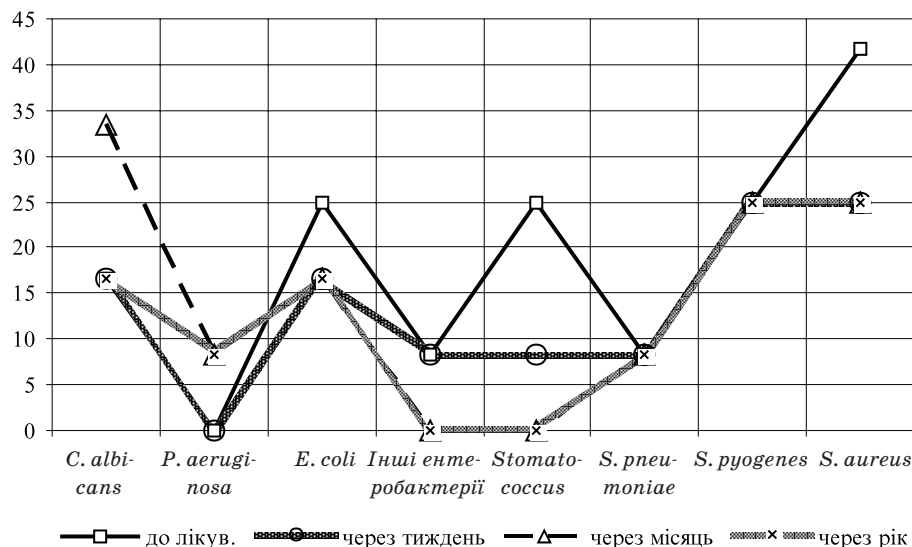


Рис. 1. Пенетрантність умовно-патогенної мікрофлори носоглотки хворих 1-ї групи

Пенетрантність індигенної мікрофлори суттєво не змінювалась і через рік (рис. 2).

Традиційне лікування вибірково впливало на кількісний рівень частоти вилучення мікроорганізмів. Так, для *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Neisseria spp.*, *Streptococcus spp.* і *Enterococcus spp.* було характерно нетривале зниження популяційного рівня, який з часом (через рік) відновлювався (рис. 3).

Кількість *B. catarrhalis* і *Corynebacterium spp.* через тиждень майже не змінилась, але через рік знизилась у 1,33 раза.

Призначення хворим Фліксоназе не змінило мікробного пейзажу одразу (бактеріостатична дія частково виявилася тільки відносно *C. albicans*, *S. aureus* і *S. pyogenes*), через місяць пенетрантність цих збудників збільшилась в 1,17–1,20 раза і лише через рік знизилась у 2,0–2,5 раза, однак елімінації збудників не відбулося (рис. 4).

Серед представників індигенної мікрофлори суттєвих змін зазнали *Streptococcus spp.* і *Staphylococcus spp.* (плазмонегативні). Перші мали поступову тенденцію до зниження, по-

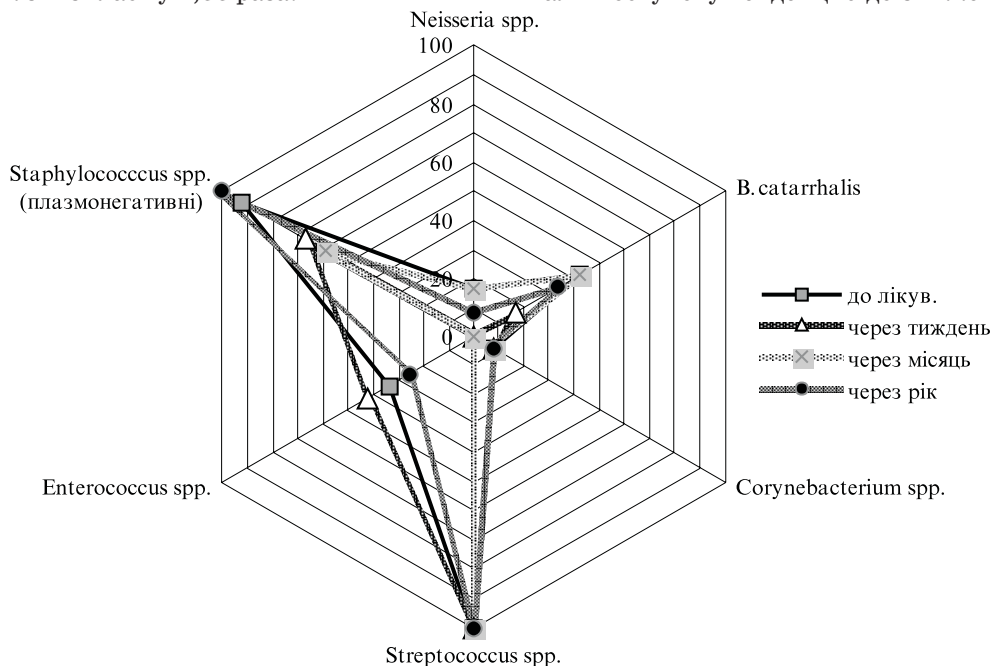


Рис. 2. Пенетрантний рівень нормофлори носоглотки хворих 1-ї групи

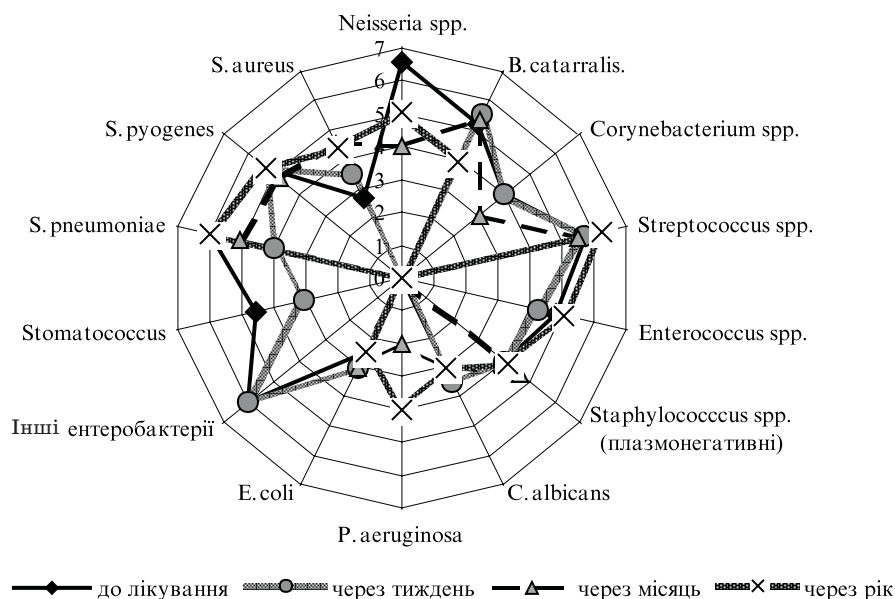


Рис. 3. Популяційний рівень мікрофлори носоглотки хворих 1-ї групи, Ig КУО/мл

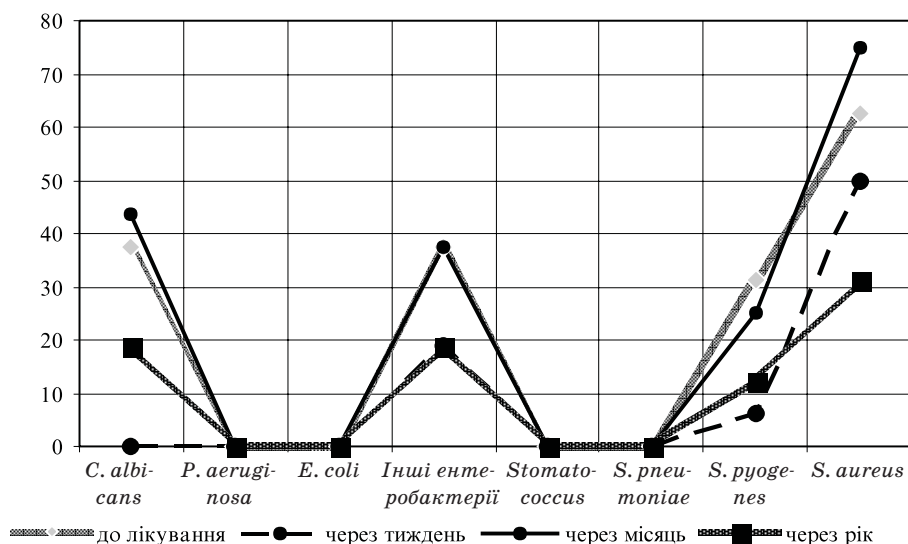


Рис. 4. Пенетрантність умовно-патогенної мікрофлори носоглотки хворих 2-ї групи

ки не стали вилучатися в 2,67 раза менше; другі – через тиждень зменшили висівання в 1,75 раза, проте через місяць висівалися у 100 % обстежених, а через рік частота висівання знову знизилася до рівня, який був через тиждень, а саме до 50 % (рис. 5).

Кількісні характеристики мікроорганізмів хворих 2-ї групи зменшились через тиждень: *Neisseria spp.* – в 1,50 раза, *Corynebacterium spp.* – в 1,57 раза, *Streptococcus spp.* – в 1,30 раза, *S. aureus* – в 1,53 раза, *Enterococcus spp.* – в 1,15 раза і *Enterobacter spp.* – в 1,11 раза (рис. 6).

Через рік більшість штамів вилучали в меншій кількості, ніж до лікування: *Neisse-*

*ria spp.* – в 1,36 раза, *B. catarrhalis* – в 1,37 раза, *Enterococcus spp.* – в 1,27 раза, *Enterobacter spp.* – в 1,3 раза, *C. albicans* – в 1,33 раза. Збільшились показники *Staphylococcus spp.* (плазмонегативні) – в 1,15 раза. Відновились до попереднього рівня *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *S. aureus*. Популяційний рівень *S. pyogenes* практично не змінився протягом року.

#### Висновки

Традиційне лікування (1-ша група) призвело до зменшення популяційного рівня більшості представників індигенної мікрофлори, деяких з них до «0» (*Neisseria spp.*), при цьому вплив на умовно-патогенну мікрофлору

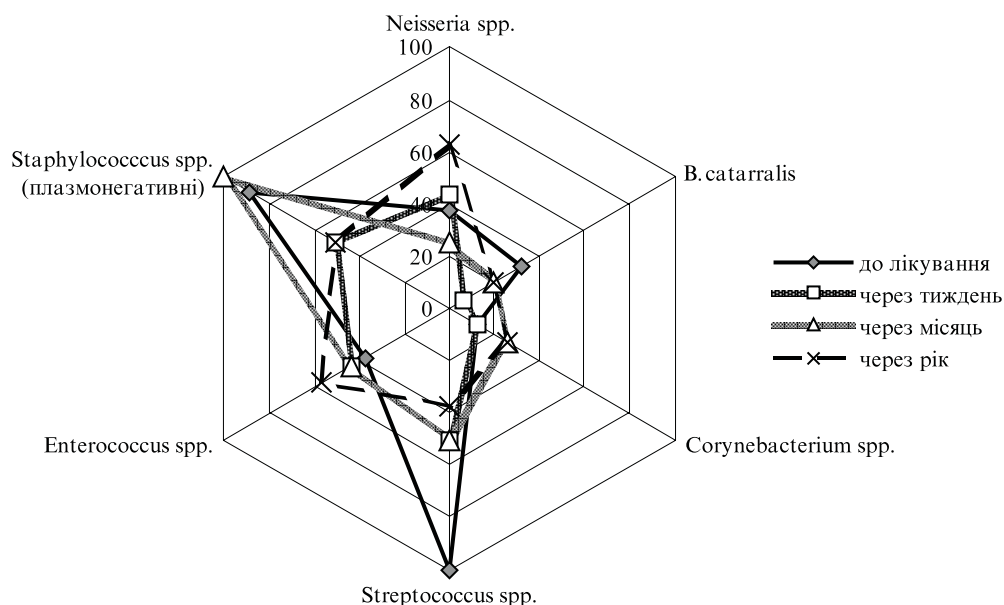


Рис. 5. Пенетрантність нормомікрофлори хворих 2-ї групи

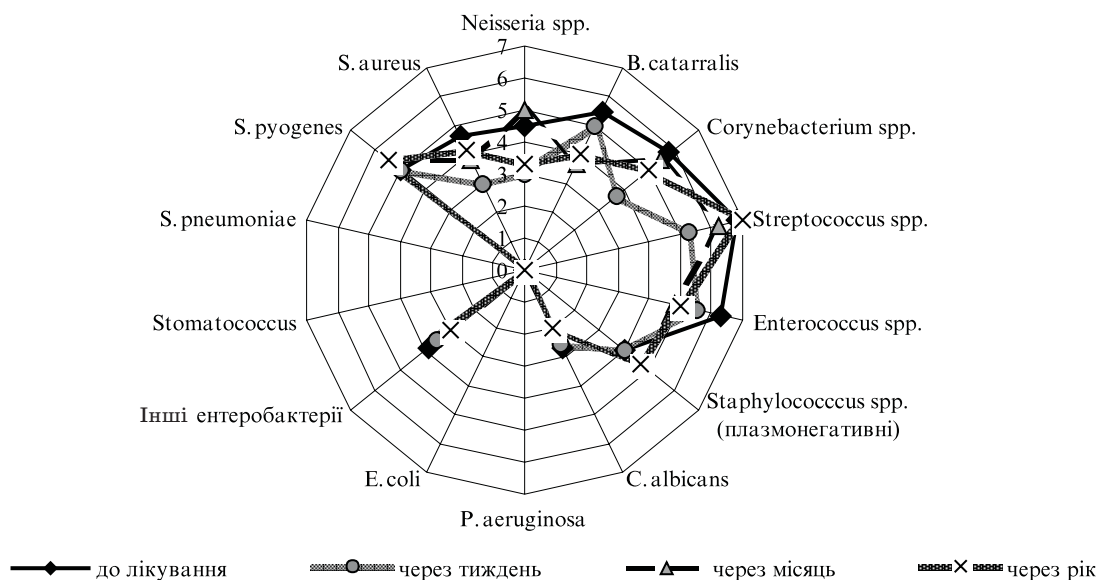


Рис. 6. Популяційний рівень мікрофлори носоглотки хворих 2-ї групи, Ig КВО/мл

відрізнявся: в 1,5 рази зменшився рівень *Stomatococcus mucilaginosus* і *S. pneumoniae*, а *S. aureus* – в 1,31 рази збільшився.

Мікробний пейзаж хворих 2-ї групи характеризувався зниженням кількості *S. aureus* (в 1,53 рази). Виявився тимчасовий вплив Фліксоназе на нормомікрофлору – тимчасово знизився популяційний рівень *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.* в 1,15–1,57 рази. В обох групах хворих практично не змінювався вміст *C. albicans*, *S. pyogenes*, представників сімейства

*Enterobacteriaceae*. Тобто при інфекціях, викликаних *S. aureus*, доцільно додатково призначати Фліксоназе.

При виявленні грибкового ураження носоглотки *C. albicans* або якщо збудниками є *S. pyogenes* чи представники сімейства *Enterobacteriaceae*, обидва види терапії – традиційна і з Фліксоназе – будуть малоефективними.

Отже, проведені нами дослідження підтвердили необхідність застосування протирецидивної терапії при лікуванні поліпозного риносинуситу.

### Література

1. Біль Б.Н., Кушнір А.С. Эффективность препарата «Назофан» в лікуванні пацієнтів з алергічними захворюваннями порожнини носа та навколосинових пазух. Журн. вушних, носових і горлових хвороб 2008; 6: 46–50.
2. Заболотный Д.И. Лечение больных аллергическим ринитом, полипозным риносинуситом, ассоциированными с бронхиальной астмой. Укр. пульмонолог. журн. 2000; 2, дополнение: 43–46.
3. Лопатин А.С. Современные методы эндоскопической хирургии неопухолевых заболеваний носа и околоносовых пазух. М., 1998. 48 с.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Одесса: АстроПринт, 1999. 604 с.
5. Горячкина Л.А., Черняк Б.А., Ненашева Н.М. и др. Клиническая эффективность фликсоназе в лечении аллергического круглогодичного ринита. Рос. ринология 1997; 3: 10–15.
6. Malm L., Anngard A., Mygind N., Naclerio R.M. Allergic and non-allergic rhinitis. Clinical aspects. Copenhagen: Munksgaard, 1993: 95–100.
7. Пухлик С.М., Пушкарский В.В., Нейвирт Э.Г. Опыт применения топических стероидных препаратов при заболеваниях верхних дыхательных путей. Вісн. морськ. медицини 2001; 1 (13): 14–17.
8. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». М., 1985. 123 с.
9. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии: Руководство ВОЗ. Женева, 1994. 132 с.
10. Лабораторные тесты. Микробиологическая и вирусологическая диагностика. Под ред. М.Х. Турьянова. М.: Каппа, 1995. Ч. I. 111 с. Ч. II. 144 с.
11. ГОСТ 10.444.1–84 (Ст-СЭВ 3833–82) «Приготовление растворов, реактивов, красок, индикаторов питательных сред, применяемых в микробиологическом анализе». М., 1984.
12. Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно-патогенных грибов; Пер. с англ. М.: Мир, 2001. 486 с.
13. Определитель бактерий Берджи: В 2-х т. Т. 1; Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита и др. Пер. с англ.; Под ред. Г.А. Заварзина. 9-е изд. М.: Мир, 1997. 432 с.
14. Вант Р., Мосс У., Уивер Р. и др. Определитель нетривиальных патогенных грамотрицательных бактерий. М.: Мир, 1999. 792 с.

### ВЛИЯНИЕ ФЛИКСОНАЗЕ НА МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ БОЛЬНЫХ С ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУИТОМ ПОСЛЕ ПОЛИПОЭТМОИДОТОМИИ

*А.В. Лупыр*

Изучали этиологическую структуру возбудителей полипозного риносинусита в двух группах больных (116 человек) в разные периоды времени. Больным 1-й группы проводилось традиционное лечение после полипоэтмоидотомии, 2-й – дополнительно назначался глюкокортикостероидный топический препарат «Фликсоназе». Показаны изменения микробного пейзажа носоглотки больных в зависимости от вида лечения и времени обследования.

**Ключевые слова:** полипозный риносинусит, микрофлора, препарат «Фликсоназе».

### INFLUENCE FLIXONASE ON THE MICROBIOCENOSIS CHANGES OF PATIENTS WITH POLYPOUS RHINOSINUITIS AFTER POLYPOETMOIDOTOMY

*A.V. Lypyr*

The etiologic structure of the agents polypous rhinosinuitis at 2 groups of the patients during the different periods of time was studied. In the first group – traditional treatment after polypoetmoidotomy was used, in another – the glycocorticosteroid topical preparation «Flixonase» was the appointed additionally. The changes of a microbiocenosis of a nasopharynx of patients depending on the kind and duration of the treatment were shown.

**Key words:** polypous rhinosinuitis, microflora, preparation «Flixonase».

Поступила 21.01.09

## ВПЛИВ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ НА ВМІСТ БІОГЕННИХ АМІНІВ І ЇХ ПОПЕРЕДНИКІВ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

*О.А. Наконечна*

*Харківський національний медичний університет*

За умов дії простих поліефірів у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> вивчено вміст біогенних амінів у головному мозку експериментальних тварин. Встановлено підвищення вмісту дофаміну, норадреналіну та серотоніну

**Ключові слова:** біогенні аміни, прості поліефіри, катехоламіни, серотонін.

Вплив несприятливих факторів зовнішнього середовища (хімічних, біологічних, фізичних) на організм людини та тварин призводить до зміни гомеостазу, порушення функціонального стану ЦНС, у першу чергу нейрохімічних і фізіологічних процесів. У відповідь на це мобілізуються адаптаційні реакції організму, в яких приймають участь біогенні аміни [1–3]. Біохімічні та фізіологічні ефекти біогенних амінів спрямовані на максимальне використання енергетичних ресурсів в організмі та їх реалізацію в умовах стресу.

Біогенні аміни (катехоламіни та індоламіни) є біологічно активними речовинами, біорегуляторами із властивостями гормонів, нейромедіаторів і модуляторів. Вони утворюються з циклічних амінокислот – фенілаланіну, тирозину, триптофану та складають єдину функціональну моноамінергічну систему [4].

Група простих поліефірів (ППЕ) належить до поширених забруднювачів навколишнього середовища, що пов'язано з їх широким використанням у багатьох галузях народного господарства як стартових сполук для одержання пластмас, поліуретанів, лаків, емалей тощо. Деякі ксенобіотики з цієї групи використовуються в практичній і експериментальній медицині в якості протекторів, пролонгаторів лікарських препаратів та при консервуванні тканин, біологічних об'єктів [5, 6]. Це зумовлює актуальність проведення досліджень, направлених на вивчення механізмів біологічної дії названих сполук.

Метою даної роботи було вивчення вмісту біогенних моноамінів та їх попередників і стану моноамінергічної системи головного мозку щурів за умов тривалої дії ППЕ в дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub>.

**Матеріал і методи.** Дослідження виконано на 93 статевозрілих щурах-самцях популяції Вістар масою 200–220 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тваринам

дослідних груп перорально за допомогою зонда щодня протягом 30 днів вводили водні розчини: ППЕ на основі пропіленгліколей (ПГ) з молекулярною масою 192, 540, 1120, 2106 (ПГ-192, ПГ-540, ПГ-1120, ПГ-2106); ППЕ на основі гліцеролу (Гл) та ПГ з молекулярною масою 498, 1136 (ГлПГ-498, ГлПГ-1136); ППЕ на основі пентанолу (Пн) та ПГ з молекулярною масою 700, 790 (ПнПГ-700, ПнПГ-790). Розрахунок необхідної дози речовини для введення проводили, виходячи з даних про параметри їхньої токсичності. Встановлено, що найбільш оптимальною дозою для вивчення стану показників біохімічних процесів в організмі експериментальних тварин є 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. Дослідження вмісту біогенних амінів у головному мозку здійснювали через 30 днів після початку експерименту. Забій щурів і отримання біологічного матеріалу проводили з дотриманням принципів Гельсінської декларації про гуманне ставлення до тварин. Тварин декапітували гільйотинним ножом, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію в дозі 50 мг/кг маси тварин. Після декапітації у тварин швидко вилучали головний мозок.

Вміст моноамінів і їхніх попередників у гомогенатах головного мозку визначали на спектрофлюориметрі MPF-4A за методом [7] з використанням карбоксиметилцелюлози (КМЦ) фірми Reanal (Угорщина). Вміст норадреналіну та дофаміну визначали після окиснення катехоламінів [8]. Тканину зважували, роздрібнювали й розтирали у 0,4 н HClO<sub>4</sub> у співвідношенні 1:10, потім центрифугували протягом 5 хв при 3000 г при температурі 0 °С. Надосадову рідину переносили в пробірки і доводили до рН 5–6 за допомогою 2 н КОН на

холоді. Удруге центрифугували протягом 5 хв при 3000 g і температурі 0 °С. Розділення амінів проводили на колонці з КМЦ типу СМ-52 фірми Whatman Biochemical (Англія). КМЦ-колонку (0,6×10 см) урівноважували 0,01 М фосфатним буфером (рН 6,2) та вносили нейтралізований тканинний екстракт у кількості 1–4 мл. Елюцію триптофану проводили при 23 °С 15 мл 0,01 М фосфатного буфера (рН 6,2), елюцію серотоніну, дофаміну й норадреналіну – 15 мл 0,03 М фосфатного буфера (рН 6,2). Довжини хвиль збудження та люмінесценції складала для норадреналіну 395/485, для дофаміну (ДОФА) 330/375 нм. У дослідних і контрольних групах налічувалось по 10–12 тварин. Статистичну обробку проводили за t-критерієм Стьюдента.

**Результати.** Вміст катехоламінів – дофаміну, адреналіну, норадреналіну, їх попередників – тирозину, ДОФА, а також індоламіну – серотоніну та його попередника – триптофану в головному мозку експериментальних тварин на 30-ту добу наведені в табл. 1, 2.

Отримані результати свідчать про суттєвий вплив ППЕ в дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на стан моноамінергічної системи в головному мозку експериментальних тварин. Статистично достовірно підвищувався рівень серотоніну в середньому на 31 % порівняно з контролем. Вміст його попередника – триптофану мав тенденцію до підвищення, але воно було недостовірним. Це дозволяє припустити зменшення інтенсивності біосинтезу індоламіну в тканинах або збільшення швидкості перетворень, наприклад, за серотоніновим шляхом. Крім того, виявлені зміни відображають, мабуть, збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра для триптофану та стимуляцію синтезу серотоніну в головному мозку. Про підвищення інтенсивності біосинтезу серотоніну свідчить також зниження значення коефіцієнта  $K_1$  = триптофан/серотонін (табл. 1) [5]. За умов дії ППЕ в дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> значення  $K_1$  у середньому складало 0,49±0,03.

Катехоламіни (адреналін і норадреналін) синтезуються в гангліях симпатичної нерво-

Таблиця 1. Вміст серотоніну та триптофану в головному мозку щурів (n=10) за дії простих поліефірів, (M±m) н.моль/г

Речовина	Триптофан	Серотонін	$K_1$
Контроль	4,59±0,41	7,74±0,62	0,59
ПГ-192	5,06±0,43	10,18±0,93*	0,49
ПГ-540	5,24±0,48	10,23±0,72*	0,51
ПГ-1120	5,66±0,49	10,59±0,75*	0,53
ПГ-2106	5,37±0,50	10,24±0,96*	0,52
ГлПГ-498	4,68±0,41	9,83±0,80*	0,47
ГлПГ-1136	5,07±0,45	10,26±0,93*	0,49
ПнПГ-700	4,98±0,51	9,82±0,73*	0,50
ПнПГ-790	4,71±0,52	9,86±0,71*	0,48

Примітки: 1.  $K_1$  – коефіцієнт триптофан/серотонін.

2. \* p<0,05 відносно контролю.

Таблиця 2. Вміст катехоламінів та їх попередників у головному мозку щурів (n=10) за дії простих поліефірів, (M±m) н.моль/г

Речовина	Тирозин	ДОФА	Дофамін	Норадреналін	Адреналін
Контроль	1,66±0,15	13,40±1,22	7,40±0,61	6,49±0,58*	0,63±0,06
ПГ-192	1,58±0,13	14,18±0,93	10,52±0,97*	9,72±0,68*	0,62±0,05
ПГ-540	1,62±0,18	14,62±1,62	10,38±0,95*	8,81±0,62*	0,61±0,07
ПГ-1120	1,68±0,19	13,72±1,41	10,76±1,05*	8,90±0,71*	0,69±0,06
ПГ-2106	1,59±0,16	13,44±1,26	11,24±1,07*	9,05±0,86*	0,70±0,06
ГлПГ-498	1,64±0,16	13,91±1,68	10,10±1,12*	8,80±0,71*	0,60±0,05
ГлПГ-1136	1,60±0,17	13,87±1,43	10,92±1,03*	9,31±0,79*	0,62±0,06
ПнПГ-700	1,62±0,17	13,82±1,43	9,93±0,85*	8,97±0,72*	0,63±0,07
ПнПГ-790	1,63±0,18	13,86±1,41	9,76±0,81*	8,95±0,65*	0,64±0,06

\* p<0,05 відносно контролю.

вої системи та адренергічних структурах ЦНС. Для адреналіну характерною є «гормональна» дія, для норадреналіну – «медіаторна». Норадреналін міститься переважно в нейронах, його концентрація в головному мозку людини перевищує відповідний рівень адреналіну в десятки разів [1, 5]. Тривала дія ППЕ на організм щурів супроводжується підвищенням синтезу катехоламінів (табл. 2).

На фоні незмінного вмісту тирозину, ДОФА та адреналіну спостерігалось підвищення рівня норадреналіну та дофаміну. Вміст дофаміну в середньому підвищувався на 41 %, норадреналіну – на 46 % порівняно з контролем. Про підвищення синтезу катехоламінів свідчило також зниження коефіцієнта  $K_2$  = тирозин/дофамін. В контрольній групі тварин він склав  $0,22 \pm 0,03$ , у дослідній –  $0,15 \pm 0,02$ . Розрахунок  $K_3$ , який відображує співвідношення вмісту серотоніну до вмісту норадреналіну, показав його зниження у середньому до  $1,1 \pm 0,08$

порівняно з  $1,2 \pm 0,09$  у контрольній групі. Зниження цього коефіцієнта відображає переважання інтенсивності норадреналінозалежних регуляторних впливів, посилення енергетичних обмінних процесів у головному мозку експериментальних тварин під впливом ППЕ.

#### Висновки

Отримані результати свідчать, що прості полієфіри в дозі  $1/100$  ДЛ<sub>50</sub> на 30-ту добу впливають на вміст біогенних моноамінів та їх попередників і стан моноамінергічної системи головного мозку експериментальних тварин. Ксенобіотики призводять до підвищення рівня серотоніну, дофаміну, норадреналіну на фоні незмінного рівня триптофану, тирозину, ДОФА, адреналіну. Наслідком цього є активація симпатoadреналової та парасимпатичної нервової системи в результаті тривалого впливу простих полієфірів в дозі  $1/100$  ДЛ<sub>50</sub>.

#### Література

1. Штaбський Б.М., Гжегоцький М.Р. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини. Львів: Наутилус, 1999. 308 с.
2. Воробйова Т.М., Тіткова А.М., Павиченко Ю.В., Дербеньова А.Г. Участь біогенних моноамінів у ефектах низьких доз іонізуючого опромінення та їх корекція шляхом активації системи позитивного підкріплення. Укр. радіол. журн. 2001; 9: 407–412.
3. Ткачук О.В., Мислицький В.Ф., Кацук М.М. Особливості реагування катехоламінівмісних структур тимуса на різні види стресу. Клін. та експерим. патологія 2008; 7, 3: 1–7.
4. Сергиенко Н.Г., Грищенко В.И., Логинова Г.А. Биогенные моноамины и возбудимость головного мозга. К.: Наук. думка, 1992. 148 с.
5. Torchilin V.P. Immunoliposomes and PEGylated immunoliposomes: possible use for targeted delivery of imaging agents. Immunomethods 1994; 4, 3: 244–258.
6. Torchilin V.P., Omelyanenko V.G., Papisov M.I. et al. Poly(ethyleneglycol) on the liposome surface: on the mechanism of polymer-coated liposome longevity. Biochem. Biophys. Acta 1994; 1195, 1: 11–20.
7. Endo J., Ogura J. Separation of biogenic amines in rat brain on a phosphorylated cellulose column. Europ. J. Pharmacol. 1973; 21: 293–298.
8. Schlumpf M., Lichtensteiger W., Langemann H. et al. A fluorimetric micromethod for the simultaneous determination of serotonin, noradrenalin and dopamine in milligram amounts of brain tissue. Biochem. Pharmacol. 1974; 23 (17): 2337–47.

#### ВЛИЯНИЕ ПРОСТЫХ ПОЛИЭФИРОВ НА СОДЕРЖАНИЕ БИОГЕННЫХ АМИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

О.А. Наконечная

Изучено содержание биогенных аминов в головном мозге экспериментальных животных при действии простых полиэфиров в дозе  $1/100$  ДЛ<sub>50</sub>. Установлено повышение содержания дофамина, норадреналина и серотонина. Это свидетельствует о напряжении функционирования систем адаптации организма.

**Ключевые слова:** биогенные амины, простые полиэферы, катехоламины, серотонин.

#### INFLUENCE OF POLYETHERS ON BIOGENIC AMINES CONTENTS IN BRAIN OF EXPERIMENTAL ANIMALS

О.А. Наконечная

The given article represents evolution of biogenic amines contents in brain of experimental animals at condition of polyethers LD<sub>50</sub> action. The results established the increase in noradrenalin, serotonin, dopamine contents. This reveals the strain of functioning organism adaptation systems.

**Key words:** biogenic amines, polyethers, catecholamines, serotonin.

Поступила 03.03.09

## ТЕРАПІЯ

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ  
У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ*Л.В. Журавлева, Е.М. Кривоносова, Н.Н. Котовщикова**Харьковский национальный медицинский университет*

Показано, что многообразие патофизиологических особенностей артериальной гипертензии обосновывает специфические показания к назначению различных классов антигипертензивных препаратов больным с различными клиническими проявлениями гипертонической болезни в сочетании с сопутствующей патологией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сопутствующая патология, антигипертензивные препараты, выбор метода терапии.

Согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению артериальной гипертензии (АГ), г. Киев, 2008 г., антигипертензивные препараты делятся на препараты первой линии – диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция продолжительного действия, антагонисты рецепторов ангиотензина II,  $\beta$ -адреноблокаторы, и препараты второй линии –  $\alpha_1$ -адреноблокаторы, алкалоиды раувольфии, центральные  $\alpha_2$ -агонисты, агонисты имидазолиновых рецепторов [1].

Многообразие патофизиологических особенностей АГ определяет специфические показания к назначению различных классов антигипертензивных препаратов больным с различными клиническими проявлениями гипертонической болезни. Особенно тщательно должен быть проведен выбор препарата при наличии осложнений АГ и сопутствующей патологии.

АГ является одним из важнейших факторов риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) и поражения сосудов мозга. Эти заболевания часто сопутствуют друг другу. Уровни систолического и диастолического артериального давления (АД), а также риск развития ИБС находятся в прямой линейной зависимости.

При АГ в сочетании с ИБС в качестве препаратов выбора предлагается использование  $\beta$ -адреноблокаторов [2, 3]. Если их применение невозможно или неэффективно, препаратами выбора являются антагонисты кальция пролонгированного действия. Их можно использовать в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами, что приводит к потенцированию анти-

гипертензивного действия.  $\beta$ -адреноблокаторы в первую очередь рекомендуется назначать при наличии АГ и стенокардии либо после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), при наличии тахикардии, сердечной недостаточности. Отдавать предпочтение следует селективным  $\beta$ -адреноблокаторам, таким как атенолол, метопролол, и  $\beta$ -адреноблокаторам, обладающим дополнительным вазодилатирующим эффектом (карведилол, небиволол). У больных, перенесших ИМ, лучше использовать липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы: бетаксолол, метопролол, пропранолол, тимолол, обладающие более высокой биодоступностью (рекомендации EОK и ACC, исследования ВНАТ, SAVE, CAPRICORN, PREAMI). Эти препараты интенсивнее связываются с  $\beta$ -адренорецепторами в органах и тканях, что во многом определяет их органопротекторное действие и надежную блокаду процессов ремоделирования сердца [4, 5].

Антагонисты кальция прежде всего показаны больным стабильной стенокардией при непереносимости  $\beta$ -адреноблокаторов и пациентам пожилого возраста. Для регулярного лечения предпочтение следует отдавать длительно действующим антагонистам кальция, таким как амлодипин, фелодипин, исрадипин, верапамил, пролонгированным формам дилтиазема. У больных с сочетанием АГ и ИБС особенно важно постепенное снижение АД без симпатической активации и рефлекторной тахикардии. Поэтому, если необходимо назначение препаратов с вазодилатирующим действием, приводящих к развитию тахикардии, обязательно и назначение  $\beta$ -адреноблокаторов [5].

Определение гипертрофии левого желудочка как фактора риска сердечно-сосудистых нарушений у больных с АГ делает правомочным заключение о том, что обратное развитие гипертрофии должно улучшать состояние больных. Наиболее эффективным классом антигипертензивных препаратов по способности вызывать обратное развитие гипертрофии левого желудочка являются ингибиторы АПФ, прерывающие патофизиологические процессы, приводящие к функциональной и структурной перестройке миокарда, а именно сниженную артериальную податливость, дисфункцию кардиопульмональных рецепторов, повышенное периферическое сопротивление, стимуляцию факторов роста, активацию симпатической и ренин-ангиотензиновой систем [6, 7].

При лечении АГ, осложненной сердечной недостаточностью, наряду с диуретиками предпочтительнее назначать ингибиторы АПФ (исследования SOLVD-Prevention), при переносимости которых можно применять ингибиторы рецепторов ангиотензина II. При использовании блокатора рецепторов ангиотензина II – лозартана отмечено существенное улучшение клинического состояния больных с сердечной недостаточностью по градации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов. По результатам современных исследований, карведилол (COPERNICUS), бисопролол (CIBIS-I и II) и метопролол (MERIT-HF) можно с успехом применять на фоне базисной терапии ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II в лечении больных с дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью [8–10].

В лечении больных гипертоническими кризами, осложненными отеком легких, в качестве компонентов лечебной тактики, кроме внутривенно вводимых опиатов, нитратов, дигоксина, могут быть использованы ингибитор АПФ эналаприлат и петлевой диуретик торасемид [11]. Эти препараты характеризуются высокой антигипертензивной эффективностью и хорошей безопасностью при применении у данной категории больных.

Для лечения и предотвращения прогрессирования гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии наиболее важным является улучшение кровоснабжения головного мозга и воздействие на механизмы, формирующие данную патологию. С этой целью используются вазоактивные препараты и средства, улучшающие реологию крови, а также блокаторы кальциевых каналов. Блокаторы кальциевых каналов ограничивают приток экстрацеллюлярного кальция и угнетают его высвобождение из внутриклеточных депо, снижая тонус периферических артерий и соответственно АД и уменьшая вазоспастические реак-

ции. Кроме того, они нормализуют содержание ионов кальция в эритроцитах и тромбоцитах, тормозят агрегацию, повышают способность эритроцитов к деформированию, улучшая таким образом реологические свойства крови. Антагонисты кальция воздействуют на несколько механизмов дисциркуляции. Среди препаратов этой группы широкое применение получил циннаризин, который назначают по 50 мг внутрь 3 раза в день в течение 2–3 месяцев. Следует отметить, что антагонисты кальция не показаны при паркинсонизме [12–14].

АГ часто является одним из первых клинических проявлений метаболического синдрома [15, 16]. В основе развития АГ в данном случае лежит инсулинорезистентность и вызванная ею компенсаторная гиперинсулинемия, приводящая к симпатической стимуляции сердца, сосудов и почек. Ожирение как одно из проявлений метаболического синдрома является общепризнанным фактором риска развития АГ. Причем основная триггерная роль отводится абдоминальному типу распределения жировой ткани. Антигипертензивные препараты, рекомендуемые для лечения пациентов с метаболическим синдромом, должны оказывать положительное (или нейтральное) действие на углеводный, липидный обмен, чувствительность тканей к инсулину, обладать органопротекторным действием и не должны маскировать клинические признаки гипогликемии. Использование диуретиков у больных с метаболическим синдромом является оправданным, так как в патогенезе АГ немаловажную роль играет задержка жидкости. Применение диуретиков при данном синдроме стало возможным после создания препаратов, которые не нарушают обмен глюкозы и липидов. В Украине таким препаратом является индапамид, назначение которого в дозе 2,5 мг в сутки метаболически нейтрально, кроме того, существует ретардная форма индапамида в дозе 1,5 мг в сутки. Применение гидрохлортиазида в дозе 12,5 мг в сутки является оптимальным, поскольку не вызывает негативных метаболических реакций. Ингибиторы АПФ являются приоритетной группой антигипертензивных средств для лечения пациентов с метаболическим синдромом. Они улучшают чувствительность периферических тканей к инсулину и толерантность к глюкозе. Как правило, препараты данной группы не влияют на уровень липидов крови, а иногда даже несколько улучшают липидный спектр [17]. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II (лосартан, валсартан, эпросартан, кандесартан и др.) также могут быть рекомендованы для лечения больных с метаболическим синдромом. Высокоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, небиволол,

бетаксоллол) не оказывают негативного влияния на углеводный и липидный обмен, что обуславливает их преимущественное применение у больных с метаболическим синдромом. Из препаратов класса антагонистов кальция предпочтение необходимо отдавать ретардным формам амлодипина, фелодипина, лацидипина и нифедипина [18].

По данным ВОЗ, монотерапия АГ препаратами первой линии является эффективной лишь в 50 % случаев, в остальных случаях пациенты нуждаются в комбинированной терапии препаратами различных классов. Наиболее распространенной является комбинация ингибиторов АПФ (антагониста рецепторов к ангиотензину II) и тиазидного диуретика [16]. При диагностированном метаболическом синдроме целесообразно сочетать гипотензивную и гиполипидемическую терапию. Сочетанное лечение метаболического синдрома гипотензивными и гиполипидемическими (статины, фибраты) средствами сопряжено с тенденцией к снижению уровня инсулина крови как натощак, так и через два часа после нагрузки глюкозой. Более того, на фоне комбинированной терапии суммарный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, значительно снижается [17].

В последние годы в результате проведенных крупных клинико-эпидемиологических и проспективных исследований была установлена важная роль АГ как одного из ведущих факторов риска развития не только сердечно-сосудистых, но и микрососудистых осложнений сахарного диабета (СД) [19–21]. В настоящее время согласно основным рекомендациям по лечению АГ (Европейского общества кардиологов, 2006, Американской диабетической ассоциации – ADA, 2006) уровень АД у больных СД не должен превышать 130/80 мм рт. ст.

В плане влияния сахароснижающих препаратов на показатели АД заслуживает внимания относительно недавно внедренная в клиническую практику группа препаратов – тиазолидиндионы (или глитазоны), механизм действия которых заключается в уменьшении инсулинорезистентности путем воздействия на PPAR-гамма рецепторы. К настоящему времени известны два препарата данной группы – гиоглитазон и розиглитазон.

Неожиданные результаты были получены при изучении возможности профилактики СД 2-го типа с нарушенной толерантностью к глюкозе с помощью назначения препарата акарбоза, блокирующего расщепление и всасывание углеводов в просвете кишечника (исследование STOP-NIDDM). В группе лиц, получавших акарбозу, риск развития новых случаев АГ был на 34 % ниже, чем в группе лиц, получавших плацебо [19].

При лечении АГ у пациентов с СД и без диабета применяются все антигипертензивные препараты первой линии (рекомендации ADA, 2006). Наиболее изученными и часто назначаемыми антигипертензивными препаратами у больных СД являются ингибиторы АПФ. Они обладают гипотензивным действием, существенно уменьшают частоту развития ИМ и церебрального инсульта. Другим дополнительным благоприятным эффектом препаратов этой группы является положительное воздействие на функцию почек, замедление прогрессирования диабетической нефропатии. Препараты данной группы оказывают протективное действие непосредственно на сосудистую стенку путем уменьшения концентрации ангиотензина II и повышения концентрации брадикинина в крови. Весьма важным обстоятельством является также отсутствие каких-либо нежелательных воздействий ингибиторов АПФ на углеводный обмен и показатели чувствительности периферических тканей к инсулину.

Мочегонный препарат индапамид предпочтительнее других мочегонных средств, поскольку не оказывает отрицательного действия на углеводный и липидный обмен у пациентов с СД [20].

$\beta$ -адреноблокаторы больным СД следует назначать малыми дозами в комбинации с антигипертензивными средствами других групп, не сочетать их с тиазидными мочегонными, поскольку такая комбинация может существенно ухудшить показатели углеводного и липидного обмена и чувствительность тканей к инсулину [19].

Блокаторы кальциевых каналов не оказывают отрицательного влияния на толерантность к углеводам, не влияют на чувствительность тканей к инсулину, а также нейтральны в плане воздействия на показатели липидного обмена, оказывают антиангинальное действие, что представляется весьма важным при выборе адекватной антигипертензивной терапии у больных СД, страдающих ИБС [20].

Таким образом, препаратами первой линии при лечении АГ у больных СД являются ингибиторы АПФ (или блокаторы рецепторов к ангиотензину II), при необходимости комбинированные с тиазидными диуретиками,  $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов. В этой связи актуальным является относительно новый подход к лечению АГ – назначение с самого начала терапии фиксированной комбинации двух антигипертензивных препаратов в низких дозах.

Синдром ночного апноэ наблюдается у 9–24 % лиц среднего возраста и является независимым фактором риска развития АГ, ИБС, инфаркта, внезапной коронарной смерти. За-

болевание характеризуется появлением как минимум пяти эпизодов остановки дыхания во сне в течение часа. При синдроме ночного апноэ наблюдается повышение уровня вазоконстриктора эндотелина 1. Введение антагонистов к рецепторам эндотелина (бозентан, ситаксентан, амбрисентан) способствует снижению АД у больных АГ [22].

Как эссенциальная, так и артериальная гипертензия вследствие поражения паренхимы почек приводит к уменьшению количества функционирующих нефронов. Даже незначительное повышение уровня креатинина в сыворотке крови свидетельствует о тяжелом поражении почек со снижением клубочковой фильтрации. Этот факт обуславливает важность ранней диагностики поражения почек. Целевой уровень АД – 130/85 мм рт. ст., а при выявлении протеинурии свыше 1 г в сутки – ниже (125/75 мм рт. ст.). Целью терапии является также снижение прогрессирования нефросклероза. Препараты всех антигипертензивных классов, снижая АД, уменьшают степень поражения почек, однако препаратами выбора являются ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (рекомендации ADA, EOG, ААН, исследования UKPDS, ALLHAT, RENAAL, IDNT, ADVANCE). При уровне креатинина выше 220 мкмоль/л тиазидные диуретики не эффективны, а калийсберегающие – противопоказаны [23–25].

У больных АГ часто возникает бессимптомная гиперурикемия. Существует мнение, что при высокой неконтролируемой АГ повышенное содержание мочевой кислоты может быть связано с гипоперфузией почек. Практически все диуретики вызывают повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Таким образом, больным с нарушениями пуринового обмена не следует применять диуретики. К снижению содержания мочевой кислоты в сыворотке крови приводит применение антигипертензивного препарата лозартан [26].

Повышение АД достаточно часто определяют у больных бронхиальной астмой и хроническими неспецифическими заболеваниями легких [26]. Это связано с гипоксией, нарушениями функции эндотелия, хроническим применением  $\beta$ -адреностимуляторов и/или кортикостероидов. Прием  $\beta$ - или комбинированных  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторов может провоцировать нарушение внешнего дыхания, поэтому следует избегать их назначения таким больным. Доказано, что лечение ингибиторами АПФ не вызывает обострений при бронхиальной астме и хронических неспецифических заболеваниях легких, что позволяет применять эти препараты практически без ограничения. Перед назначением ингибиторов АПФ следует исключить у пациентов на-

личие ангионевротических отеков. Появление стойкого сухого кашля, связанного с приемом ингибиторов АПФ, требует их замены антагонистами рецепторов ангиотензина II. Антагонисты кальция могут обуславливать бронходилатацию, что позволяет с успехом применять их у пациентов данной категории.

Пациентам с АГ и депрессивными синдромами противопоказаны препараты центрального действия. Целесообразнее назначать ингибиторы АПФ.  $\beta$ -адреноблокаторы, благодаря их антиадренергическому действию, могут быть рекомендованы больным с повышенной возбудимостью. Больным, принимающим препараты лития для лечения маниакально-депрессивного психоза, не следует назначать тиазидные диуретики [22].

В лечении АГ у больных с поражением периферических артерий предпочтение отдают препаратам с выраженным вазодилатирующим эффектом: антагонистам кальция (также благоприятно действующим на функцию эндотелия),  $\alpha$ -адреноблокаторам, ингибиторам АПФ, антагонистам ангиотензина II [26].

АГ в сочетании с аденомой предстательной железы является показанием для назначения  $\beta$ -адреноблокаторов [1, 22].

При лечении АГ в сочетании с язвенной болезнью предпочтение необходимо отдавать блокаторам кальциевых каналов, в частности амлодипину, который благоприятно влияет на состояние микроциркуляции в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны и улучшает агрегационные свойства тромбоцитов, то есть ингибирует процессы, активно участвующие как в патогенезе АГ, так и в патогенезе язвенной болезни [27].

Для коррекции гемодинамических расстройств у пациентов с циррозом печени применяется следующая медикаментозная терапия: увеличение объема крови – диуретики (спиронолактон, фуросемид), увеличение сердечного выброса – симпатолитики (неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы – пропранолол или надолол), висцеральная артериальная вазодилатация – вазоконстрикторы (вазопрессин или соматостатин/октреотид или  $\beta_2$ -блокаторы), констрикция портальной и коллатеральных вен – вазодилататоры (нитраты – изосорбид мононитрат, клонидин, молсидолин, блокаторы кальциевых каналов – верапамил), увеличение тока крови в варикозных венах пищевода – прокинетики, увеличивающие тонус нижнего пищеводного сфинктера (метоклопрамид, домперидон) [28]. У пациентов с хроническим активным гепатитом и циррозом печени в сочетании с АГ из-за образования портосистемных коллатералей нарушается наполнение центрального венозного и артериального русла, развивается гипоксия

внутренних органов, в том числе почек, что приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Использование ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эднита в дозе 5 мг 2 раза в сутки на срок не менее 5 недель приводит к более быстрой и выраженной клинико-биохимической ремиссии, вызывает снижение портальной гипертензии и улучшение портально-печеночного кровотока вследствие вазодилатирующего эффекта [29].

При неалкогольном стеатогепатите с сопутствующей АГ применение ингибитора АПФ лизиноприла, который не метаболизируется в печени, оказывает наиболее продолжительный антигипертензивный эффект [30].

При проведении антигипертензивной терапии у беременных необходимо включать седативные средства (настойку корня валерианы по 20 капель 3 раза в день). При продолжительной антигипертензивной терапии, рекомендуемой для назначения при уровне ДАД, превышающем 90 мм рт. ст., учитываются патогенетические особенности АГ у беременных: применяются средства, механизм которых связан со снижением общего периферического сосудистого сопротивления, а не минутного объема сердца (метилдопа по 0,25 г 2–4 раза в день). Кроме того, хорошим эффектом обладают кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности (атенолол – 50 мг в сутки, метопролол – 50 мг в сутки) и с таковой (ацebutалол – по 200 мг в сутки). Назначаются также клонидин по 0,15 мг в сутки с увеличением дозы до 0,30–0,45 мг и антагонисты кальция (верапамил по 40 мг 3 раза в сутки). Начатое во время беременности курсовое лечение АГ следует продолжать и усилить в родах назначением бендазола, теофиллина (парентерально каждые 3–4 часа, так как при схватке и потугах наблюдается повышение АД). Необходимо следить, чтобы снижение АД составляло не более 20 % от исходного, так как быстрое и выраженное уменьшение этого показателя ведет к нарушению маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики [31, 32].

### Литература

1. Коваленко В.Н., Свищенко Е.П., Безродная Л.В. Лекарственное лечение артериальной гипертензии. Гипертензивные кризы. 2-е изд., доп. и перераб. К.: Медкнига, 2008. 144 с.
2. Амбросова Т.Н. Артериальная гипертензия, ассоциированная с атеросклерозом: терапевтическая коррекция тромбеморрагических осложнений. ДОСТОР. Журн. для практик. врачей 2005; 2 (28): 40–42.
3. Khan N., McAlister F.A. Re-examining the efficacy of  $\beta$ -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. Can. Med. Ass. J. 2006; 174, 12: 45–52.
4. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Нац. програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-те вид., доп. К., 2008. 53 с.
5. Ковалева О.Н., Шаповалова С.А. Комбинированная терапия: возможности и перспективы в лечении артериальной гипертензии. ДОСТОР. Журн. для практик. врачей 2005; 2 (28): 30–33.
6. Ковалева О.Н., Журавлева Л.В., Нижегородцева О.А. Гипертензивное сердце: диагностические критерии и прогностическое значение. Там же: 14–18.

Основополагающие механизмы повышения АД у больных остеоартрозом в сочетании с АГ, принимающих наряду с традиционными антигипертензивными средствами неселективные ингибиторы ЦОГ (диклофенак), связаны с задержкой в организме пациентов натрия и воды, нарушением прооксидантного баланса и метаболизма оксида азота, что, вероятно, ведет к повышенной выработке вазоконстрикторных биологически активных веществ. У пациентов с остеоартрозом в сочетании с АГ, принимающих нимесулид (селективный ингибитор ЦОГ-2), данные изменения показателей системной гемодинамики и эндотелиальной функции сопоставимы с нормативными показателями, что обосновывает целесообразность применения данного препарата в комплексном лечении таких больных [33].

В основе вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС) часто лежат аутоиммунные ревматические заболевания и прежде всего системная красная волчанка. При развитии клиники АФС в отсутствие исходного аутоиммунного ревматического заболевания говорят о первичном АФС. АГ при этом заболевании обусловлена тромбозами, которые могут развиваться в любом участке артериального русла почки. Среди нозологических форм патологии почек у больных с АФС преобладает тубулоинтерстициальный нефрит. Возможно, имеет смысл проводить диагностическую нефробиопсию больным с АФС и АГ как с мочевым синдромом, так и без него для выявления тромботической и/или пролиферативной микроангиопатии, так как назначение дезагрегантов и антикоагулянтов предупреждает повторные тромбозы и прогрессирование АГ и хронической почечной недостаточности [33, 34].

Наличие у пациента АГ требует от врача гибких и эффективных подходов к лечению. Различные механизмы действия, фармакокинетические и фармакодинамические особенности, возможные побочные действия антигипертензивных препаратов позволяют выбрать конкретный агент или комбинацию у каждого больного с АГ и сопутствующей патологией.

7. *Wayman L. Al., Giuliano Fr.* Major cardiovascular risk factors are not taken into account by physicians when targeting blood pressure values for uncontrolled hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2008; 21: 1258–63.

8. *Дзяк Г.В., Ханюков А.А., Писаревская О.В. и др.* Актуальные вопросы антигипертензивной терапии. Рациональный выбор препаратов: ингибиторы АПФ, диуретики, комбинированные препараты. *Укр. мед. часопис* 2009; 1 (69): 17–25.

9. *Schneider M.P., Delles Ch., Klingbeil Ar.U.* Effect of angiotensin receptor blockade on central haemodynamics in essential hypertension: results of a randomised trial. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2008; 9, 1: 49–56.

10. Артериальная гипертензия и инфаркт миокарда. Под ред. И.Г. Березнякова. Харьков: Константа, 1998. 143 с.

11. *Багрий А.Э., Дядык А.И., Жуков К.В. и др.* Подходы к лечению больных с гипертоническими кризами, осложненными отеком легких. *Артериальная гипертензия* 2008; 1: 42–47.

12. *Свищенко Е.П.* Некоторые особенности профилактики и лечения цереброваскулярной патологии у больных с артериальной гипертензией. *Справочник специалиста* 2008; 6 (238): 3.

13. *Григорова И.А.* Церебральные осложнения артериальной гипертензии. *DOCTOR. Журн. для практик. врачей* 2005; 2 (28): 19–21.

14. *Eren B.* Treatment of essential arterial hypertension with enalapril does not result in normalization of endothelial dysfunction of the conduit arteries. *Angiology* 2006; 57, 2: 116–121.

15. *Ковалева О.Н., Шаповалова С.А., Шоп И.В.* Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением. *Артериальная гипертензия* 2008; 1: 63–70.

16. Метаболический синдром у больных АГ. *Врачебный меридиан: Научн.-популярн. приложение к журналу «Лекарь»* 2008; 1: 24–25.

17. *Мамедов М.Н., Перова Н.В., Косматова О.В. и др.* Перспективы коррекции проявлений метаболического синдрома: влияние сочетанной гипотензивной и гиполипидемической терапии на уровень суммарного коронарного риска и тканевую инсулинорезистентность. *Кардиология* 2003; 3: 13–19.

18. *Veverka A., Nuzum D.S., Jolly J.L. et al.* Nebivolol: a third-generation  $\beta$ -adrenergic blocker. *Ann. Pharmacotherapy* 2006; 40, 7: 1353–60.

19. *Сиренко Ю.Н., Маньковский Б.Н.* Артериальные гипертензии при эндокринных заболеваниях. 2-е изд., перераб. и доп. К.: Медкнига, 2007. 138 с.

20. *Перцева Т.А., Рокутова К., Черкасова О.Г. и др.* Комбинированная терапия артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом 2 типа и микроальбуминурией. *Ліки України* 2008; 1 (117): 59–63.

21. *Asmar R., Gosse Ph., Topouchian J. et al.* Effects of telmisartan on arterial stiffness in type 2 diabetes patients with essential hypertension. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2002; 3, 3: 176–180.

22. *Сиренко Ю.М.* Артеріальна гіпертензія 2002. 2-ге вид., доп. К.: МОПОН, 2002. 204 с.

23. *Дядык А.И.* Паренхиматозные заболевания почек и артериальная гипертензия. *Артериальная гипертензия* 2008; 1: 89–90.

24. *Higashi Yu., Sasaki Sh., Nakagawa K. et al.* Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor imidapril on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: relationship between treatment periods and resistance artery endothelial function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 863–870.

25. *Іванов Д.Д.* Вибір антигіпертензивних препаратів при хронічних хворобах нирок. *Артеріальна гіпертензія* 2008; 1: 91–93.

26. *Кармаліта К.Є., Юр'єв К.Л.* Споживання лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії. *Укр. мед. часопис* 2007; 5 (61): 63–72.

27. *Хворостінка В.М., Александрова Н.К.* Ефективність амлодипіну в лікуванні хворих гіпертонічною хворобою в поєднанні з виразковою хворобою. *Врач. практика* 2005; 3: 17–22.

28. *Маев И.В., Казюлин А.Н., Андреев Н.Г.* Опыт применения эднита для лечения портальной гипертензии у больных хроническим гепатитом и циррозом печени. *Терап. архив* 2001; 10: 79–83.

29. *Bergeron M.F., Sloan G.J., Cannon J.G.* Nebivolol treatment reduces serum levels of asymmetric dimethylarginine and improves endothelial dysfunction in essential hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2008; 21: 1245–50.

30. *Подымова С.Д.* Болезни печени. М.: Медицина, 1998. 704 с.

31. *Паращук Ю.С., Егоров А.А.* Гипертоническая болезнь и беременность. *DOCTOR. Журн. для практик. врачей* 2005; 2 (28): 35–37.

32. *Anderson R.D., Sizemore B.C., Barrow G.M. et al.* Pulse pressure and adverse outcomes in women: a report from the women's ischemia syndrome evaluation. *Am. J. Hypertens.* 2008; 21: 1224–30.

33. *Низовцева О.А.* Применение нимесулида (селективного ингибитора ЦОГ-2) при остеоартрозе в сочетании с АГ. *Трудный пациент* 2008; 11: 28–36.

34. *Гогин Е.Е.* Курение, эндотелий и гипертоническая болезнь. *Клин. медицина* 1998; 11: 10–15.

#### ВИБІР МЕТОДУ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

*Л.В. Журавльова, О.М. Кривоносова, Н.М. Котовщикова*

Показано, що різноманіття патофізіологічних особливостей артеріальної гіпертензії обумовлює специфічні показання до призначення різних класів антигіпертензивних препаратів хворим з різними клінічними проявами гіпертонічної хвороби із супутньою патологією.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, супутня патологія, антигіпертензивні препарати, вибір методу терапії.

**CHOICE OF A METHOD OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH ASSOCIATED INTERNAL PATHOLOGY*****L.V. Zhuravlyova, Ye.M. Krivososova, N.N. Kotovshchikova***

It was determined that the presence of arterial hypertension pathophysiological peculiarities wide range persists on mild choice of therapist in the search of specific indications for antihypertensive medications application in patients with different clinical symptoms in case of associated internal diseases.

***Key words:*** *arterial hypertension, associated pathology, antihypertensive preparations, choice of method therapy.*

*Поступила 03.02.09*

## ЗНАЧЕНИЕ ТРОПОНИНОВ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

*Н.П. Копица, О.В. Петюнина*

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

Отображен современный взгляд на дифференциальную диагностику острого коронарного синдрома, а также прогнозирование развития его осложнений с использованием тропониновых тестов.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, тропонины, диагностика, прогноз.

Сердечно-сосудистые заболевания остаются главной причиной высокой летальности в индустриально развитых странах. Ключевыми проблемами ведения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) являются быстрый и точный диагноз, отбор больных на ранних этапах госпитализации, оценка степени риска и прогноза заболевания, назначение адекватной системы лечебных процедур. Неоценимым вкладом в решение перечисленных проблем явилось введение в клиническую практику определения в сыворотке (плазме) крови новых миокардиальных маркеров – тропонинов I и T (ТнI и ТнT), отвечающих критериям абсолютной миокардиальной специфичности при высокой диагностической чувствительности [1].

Тропонин – биомаркер выбора для определения миокардиального повреждения. Тропонинный комплекс состоит из тропонина C – связан с ионами Ca; тропонина I – связан с актином, блокирует актиномиозиновое взаимодействие; тропонина T – связан с миозином. Так как сердечная изоформа тропонина C принимает участие в медленно сокращающемся компоненте скелетной мускулатуры, он не кардиоспецифичен и, таким образом, не может быть использован при диагностике кардиального повреждения [2, 3].

Определение тропонинов в крови больных с элевацией сегмента ST лишь подтверждает диагноз ОКС, поэтому в клинической практике, как правило, ограничиваются двумя последовательными анализами их уровня: при поступлении и в пределах 12 часов после взятия крови. Однако в данной группе больных определяют тропонин-положительных (с уровнем тропонина выше верхней границы) и тропонин-негативных (с уровнем тропонина в пределах «нормальных» значений). Это разделение может быть полезным исходя из предсказательной ценности тропонинов. Так, у тропонин-положительных больных показатель леталь-

ности был гораздо выше (почти в три раза), чем у тропонин-негативных. Обнаруженная тенденция сохранялась и при долгосрочном прогнозе. Риск коронарных событий при уровне тропонина  $< 0,01$ ;  $0,01-0,1$  и  $> 0,1$  мг/л считается низким, средним или высоким соответственно.

Высвобождение тропонинового комплекса при остром инфаркте миокарда описано в работе [2]. Согласно данным [2], большая часть тропонинов находится в нитях актина, меньшая – в цитоплазме. После разрыва саркоплазматической мембраны кардиомиоцита цитоплазматический пул тропонина высвобождается первым. В последующем происходит более продолжительное высвобождение тропонина из дезинтегрированных миофибрилл, что может продолжаться несколько дней. В норме ТнT и ТнI не определяются в крови здоровых людей.

При ОКС без подъемов сегмента ST сердечные ТнT и ТнI, как маркеры некроза миокарда, из-за большей специфичности и высокой диагностической чувствительности предпочтительнее традиционно определяемых КФК и ее МВ-фракции [1, 4–6]. Экскреция КФК–МВ не уникальна для сердца. КФК–МВ находится в скелетной мускулатуре и в желудочно-кишечном тракте, а также в матке беременных женщин. Более того, у пациентов с миопатией содержание КФК–МВ может быть повышено более чем на 50 % [3].

Динамика высвобождения маркеров некроза показана в работе [2]. Ее авторы отмечают, что тропонины при ИМ повышаются приблизительно в 20–50 раз от верхней границы нормы и что можно диагностировать микроинфаркты в тех случаях, когда КФК–МВ может быть в нормальном диапазоне.

Повышенный уровень ТнT или ТнI отражает некроз клеток миокарда при ОКС. Однако существует ряд состояний, при которых их содержание в крови повышено:

- травма (контузия, абляция, электрокардиостимуляция, кардиоверсия, работа имплантированного кардиовертера-дефибриллятора, эндомикардиальная биопсия, сердечная хирургия);

- застойная сердечная недостаточность, острая и хроническая;

- аортальные клапанные болезни и гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия с выраженной гипертрофией левого желудочка;

- гипертензия;

- гипотензия, часто с аритмиями;

- некардиальная хирургия без осложнений;

- почечная недостаточность;

- тяжелая астма;

- критические заболевания, особенно диабет, дыхательная недостаточность, гемолитический уремический синдром;

- лекарственная интоксикация (адриамицин, герсептин, змеиный яд);

- гипотиреозидизм;

- коронарный вазоспазм, включая верхушечный баллонный синдром;

- воспалительное заболевание (миокардит, инфекция парвовируса В19, болезнь Кавасаки, бактериальный эндокардит);

- чрезкожная коронарная интервенция без осложнений [7–10];

- легочная эмболия, тяжелая легочная гипертензия;

- сепсис;

- ожоги, особенно если поражение кожи составляет более 30 %;

- инфильтративные заболевания, включая амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз, склеродермию;

- острые неврологические заболевания, включая цереброваскулярное событие, субарахноидальное кровоотечение;

- рабдомиолиз с поражением сердца;

- трансплантозависимая васкулопатия;

- истощение жизненных сил [3].

В 2000 г. рабочий комитет Европейского сообщества кардиологов и Американская коллегия кардиологов (ESC/АНА) разработали критерии, согласно которым определение элевации биомаркеров необходимо для диагноза острого инфаркта миокарда (ОИМ), так как симптомы болезни могут быть нетипичными или отсутствовать, а изменения на ЭКГ – неспецифичными или отсутствовать. К настоящему времени кардиальный тропонин – краеугольный камень при диагностике ОИМ [2, 3, 11, 12]. Однако нужно помнить, что биохимические маркеры подтверждают миокардиальный некроз, но не указывают на его механизм. Таким образом, повышение тропонинов без клинических признаков ОКС требует поиска других причин сердечного повреждения.

Строго говоря, даже в «эру тропонинов» диагноз ИМ остается клиническим.

Критерии ESC/АНА для диагностики ОИМ следующие:

- типичное повышение и постепенное снижение тропонина или более медленное повышение и снижение КФК–МВ – биомаркеров миокардиального некроза – либо с ишемическими симптомами, либо с развитием патологических Q-зубцов на ЭКГ, либо с ЭКГ-изменениями, определяющими ишемию (депрессия или элевация сегмента ST), либо с интервенционной терапией (например, с коронарной ангиопластикой);

- патологические находки при ОИМ.

Как и КФК–МВ, концентрация кардиального тропонина повышается через 4–6 часов после появления симптомов. Таким образом, образцы крови должны быть оценены при поступлении и спустя 6–9 часов. Пиковые уровни тропонинов появляются через 18–24 часа после возникновения симптомов. Если определение кардиального тропонина недоступно, наилучшей альтернативой является КФК–МВ. КФК–МВ также используется для диагностики реинфаркта, так как уровни тропонинов Т и I остаются повышенными в течение недели после инфаркта [3, 11].

Тропонины I, T используют для отбора больных с ОКС на стадии госпитализации, для выделения среди них лиц высокого и низкого кардиального риска, для оценки ближайшего и отдаленного прогноза, для подбора адекватных лечебных мероприятий (интервенционной и лекарственной терапии) [1].

*Значение тропонинов при дифференциальной диагностике синдрома загрудинных болей.* При поступлении больного в стационар зачастую не представляется возможной дифференциальная диагностика загрудинной боли. При подозрении на ИМ или нестабильную стенокардию (НС) только у 15–25 % обнаруживается ОКС. Остальные больные либо выписываются из больницы, либо переводятся в другие отделения. Гипердиагностика ОКС приводит к тому, что часть пациентов без ОКС подвергается интенсивному и дорогостоящему лечению. Тропонины у этих больных измеряют с помощью иммунохроматографических тест-систем типа «Тропт сенситив» фирмы Roche (ФРН) или специализированных анализаторов кардиомаркеров типа «Кардиак Ридер» фирмы Roche (ФРН), что позволяет значительно улучшить как диагностику ИМ, так и процедуру лечения больных с ОКС на первых этапах заболевания [13].

*Выделение среди пациентов с ОКС групп высокого и низкого кардиального риска.* В группу больных без элевации сегмента ST входят как пациенты с ИМ (критерий ИМ – по-

вышенный уровень одного из Тн), так и с НС. При НС также могут определяться повышенные уровни Тн, что, возможно, свидетельствует о развитии некротических повреждений сердечной мышцы, то есть истинном ИМ.

Исследование Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIA показало, что из 801 пациента с НС или ИМ без элевации ST при поступлении у 289 уровень тропонина Т был повышенным (более 0,1 мкг/л). Смертность в течение 30 дней была достоверно выше у этих пациентов, чем у пациентов с более низким уровнем тропонина Т (11,8 % против 3,9 %,  $p < 0,001$ ).

В настоящее время Тн-тестирование можно считать одним из важнейших факторов стратификации риска больных ОКС без элевации сегмента ST, что позволяет разделить их на группы с высоким и низким риском развития кардиальных осложнений в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения. Степень возрастания тропонинов у этих больных в среднем значительно меньше, чем у пациентов с элевацией сегмента ST [14, 15].

Тропонин также является чувствительным прогностическим маркером у больных с элевацией сегмента ST. Летальность у ТнТ-положительных и ТнТ-негативных больных с подъемом сегмента ST, согласно данным разных авторов, представлена в таблице.

*Значение тропонинов в подборе адекватной терапии ОКС без подъема сегмента ST.* Основная терапия – антитромботическая с использованием низкомолекулярных гепаринов и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов – GP IIb/IIIa – абсиксимаба. Оказалось, что эффективность этих препаратов различна у Тн-положительных и Тн-негативных пациентов.

Лечение больных ОКС низкомолекулярным гепарином (дальтепарин) снизило 40-дневную летальность почти в два раза у

*Летальность у ТнТ-негативных и ТнТ-положительных больных (%) с подъемом сегмента ST*

Летальность, дней	Автор	Тн–	Тн+
30	[16]	4,7	13
30	[17]	4,0	11
365		5,0	15
30	[5]	4,5	15
365		10,6	17

ТнТ-положительных больных и не привело к изменению этого показателя у ТнТ-негативных пациентов [6, 18].

Применение блокатора рецептора тромбоцитов GP IIb/IIIa – абсиксимаба снизило частоту кардиальных событий у больных ОКС с 25,5 до 9,5 % у ТнТ-положительных больных и не дало эффекта у ТнТ-негативных больных [6, 19].

Определение ТнТ после 24 часов ИМ может быть использовано для показания к применению блокаторов ангиотензинпревращающего фермента [11].

Применение у ТнТ-негативных больных ОКС блокаторов рецепторов тромбоцитов по эффективности не отличается от применения плацебо. Совершенно иная ситуация у ТнТ-положительных больных. Применение этих препаратов у данной категории пациентов снижает кардиальные события с 5 (плацебо) до 0,9 % [20].

Таким образом, использование тропонинового теста в клинической кардиологии является ценным инструментом в диагностике миокардиального некроза даже на уровне микроинфаркта. Тропоныны обеспечивают независимую прогностическую информацию у пациентов с острым коронарным синдромом, а также должны использоваться при определении стратегии лечения обострения ишемической болезни сердца.

## Литература

1. Сапрыгин Д.Б., Романов М.Ю. Тропонин (I или T) – главный диагностический критерий инфаркта миокарда. *Лаб. медицина* 2001; 4: 62–66.
2. Antman E.M., Braunwald E. Acute myocardial infarction. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 1115–1219.
3. Babuin L., Jaffe A.S. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *Can. Med. Assoc. J.* 2005; 173, Suppl. 10: 1191–1202.
4. Agrawal B. The use of cardiac markers in acute coronary syndromes. *Scan. J. Clin. Invest.* 1999; 59, Suppl. 230: 50–59.
5. Hamm Ch.W. Acute coronary syndrome: the diagnostic role of troponins. *Thrombosis Res.* 2002; 103, Suppl. 1: 13–69.
6. Lindahl B. Therapeutic implications of the use of cardiac markers in acute coronary syndromes. *Scan. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 1999; 230: 43–49.
7. Silber S., Albertsson P., Aviles F.F. et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions: The Task Force for percutaneous coronary interventions of the Europ. Soc. Cardiol. *Eur. Heart J.* 2005; 26, Suppl. 8: 804–847.
8. Bolognese L., Ducci K., Angioli P. et al. Elevations in troponin I after percutaneous coronary interventions are associated with abnormal tissue-level perfusion in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110 (12): 1592–97.

9. *Jurlander B., Farhi E.R., Banas J.J. et al.* Coronary angiographic findings and troponin T in patients with unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85: 810–814.
10. *Miller W.L., Garratt K.N., Burritt M.F. et al.* Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin elevation. *Eur. Heart J.* 2006, May 1; 27, Suppl. 9: 1061–69.
11. ACC/AHA Guideline Update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102 (10): 1193–1209.
12. *Yilmaz H., Basarici I.* Troponin levels and acute coronary syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46, Suppl. 4: 741–741.
13. *Rajappa M., Sharma A.* Biomarkers of cardiac injury: an update. *Angiology* 2005; 56, Suppl. 6: 677–691.
14. *Lindahl B., Venge P., Wallentin L.* Relation between Troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93 (9): 1651–57.
15. *Roe M.T., Peterson E.D., Li Y. et al.* Relationship between risk stratification by cardiac troponin level and adherence to guidelines for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165, Suppl. 16: 1870–76.
16. *Ohman E.M., Armstrong P.W., Christenson R.H. et al.* Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1331–41.
17. *Stubbs P., Collinson P., Moseley D. et al.* Prognostic significance of admission troponin T concentration in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94 (6): 1291–97.
18. *Lindahl B., Diderholm E., Lagerqvist B. et al.* Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 979–986.
19. *Hamm C.W., Heeschen C., Goldmann B. et al.* Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1623–29.
20. PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation* 1998; 97 (24): 2386–95.

#### **ЗНАЧЕННЯ ТРОПОНІНІВ ПРИ ДІАГНОСТИЦІ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ І ПРОГНОЗУВАННІ ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ**

*М.П. Копиця, О.В. Петюніна*

Відображено сучасний погляд на диференційну діагностику гострого коронарного синдрому, а також прогнозування розвитку його ускладнень з використанням тропонінових тестів.

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром, тропоніни, діагностика, прогноз.

#### **CARDIAC TROPONINS IN DIAGNOSTIC OF ACUTE CORONARY SYNDROME AND PROGNOSIS OF COMPLICATIONS**

*N.P. Kopytsya, O.V. Petyunina*

In the article has been reflected modern view on differential diagnostic of acute coronary syndrome and prognosing of development of its complications with using of troponin tests.

**Key words:** acute coronary syndrome, cardiac troponins, diagnose, prognosis.

*Поступила 30.01.09*

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ ПІСЛЯІНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Ю.Г. Горб

*ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», м. Харків*

Важливим прогностичним чинником виживання у хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда, є ступінь вираженості серцевої недостатності, яка визначається зміною об'ємних і геометричних характеристик лівого шлуночка. Наведені сучасні дані щодо етіопатогенезу, діагностики та підходів до лікування післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка.

**Ключові слова:** післяінфарктне ремоделювання, етіопатогенез, сучасна фармакотерапія.

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) є загрозливим для життя ураженням серця, яке значною мірою визначає загальну смертність від серцево-судинних захворювань в Україні та в усьому світі [1–3].

Хоча за останнє десятиріччя рівень смертності при ГІМ знизився приблизно на 30 %, для третини пацієнтів він залишається фатальним. Головною причиною смерті хворих, які перенесли ГІМ як у ранні, так і в пізні терміни, є розвиток хронічної серцевої недостатності (ХСН). Приблизно у 25 % пацієнтів з ГІМ протягом 10 років формується ХСН. Її виникненню значною мірою сприяє так зване післяінфарктне ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ).

Як відомо, традиційна оцінка ефективності лікування ХСН базується на поліпшенні гемодинамічних показників і зменшенні симптомів серцевої недостатності. Зараз прийшло усвідомлення того, що не менш важливим, а можливо, і більш значущим у лікуванні хворих з ГІМ є гальмування процесу ремоделювання ЛШ. Отже, увага дослідників була переведена з функціональних на структурні зміни серця, що відбуваються при розвитку серцевої недостатності. Вплив цих структурних змін на функцію серця, симптоми ХСН і рівень виживання хворих стали предметом інтенсивного вивчення, у результаті чого сформувалося нове розуміння процесу ремоделювання ЛШ під дією механічних, ендо-, пара- і аутокринних факторів [1, 4–6].

Втрата частини функціонуючого міокарда внаслідок гострого інфаркту супроводжується комплексом структурних змін, до яких залучаються пошкоджені та непошкоджені ділянки міокарда. Ці зміни в структурі та геометрії камер серця називають «ремоделюванням серця». Даний процес є основою майбутніх клінічних проявів серцевої недостатності, він може самостійно посилювати систолічну та діастолічну дисфункцію шлуночків, негатив-

но впливати на якість життя та виживання хворих.

Процес ремоделювання включає прогресуюче збільшення маси міокарда, дилатацію камер серця, а також зміну геометричних характеристик шлуночків. Спочатку він носить адаптаційний характер, направлений на підтримання нормального серцевого викиду й адекватного міокардіального стресу, але з часом набуває дезадаптивного характеру з прогресуючою дилатацією ЛШ, порушенням його геометрії та зниженням насосної функції.

Термін «ремоделювання» почали використовувати з 80-х рр. ХХ ст. для позначення структурно-геометричних змін ЛШ, що розвиваються після ГІМ. Впровадження в клінічну практику поняття «ремоделювання ЛШ» у хворих після інфаркту міокарда мало важливе значення з точки зору не лише доповнень до механізмів розвитку серцевої недостатності, але і нових підходів до терапії ХСН [2, 6–8].

Виділяють раннє та пізнє післяінфарктне ремоделювання ЛШ. У терміни від 1-го дня до 3–4 тижнів після початку ГІМ відбувається раннє післяінфарктне ремоделювання ЛШ – процес розширення (розтягнення) зони інфаркту міокарда. Цим поняттям позначають порушення геометрії ЛШ зі стоншенням та непропорційною регіональною дилатацією інфарктного сегмента, збільшенням поверхні ЛШ, що займає зона некрозу [1, 7, 9]. Пізнім післяінфарктним ремоделюванням ЛШ називають процес прогресуючої хронічної глобальної дилатації ЛШ (у терміни більше 3–4 тижнів від початку ГІМ). Як пускові чинники розвитку глобальної дилатації ЛШ розглядають розтягнення та випинання зони пошкодженого міокарда, збільшення розмірів ділянок дискінезу та акінезу, регіональну дилатацію і локальну деформацію сегментів ЛШ. Ці процеси призводять до збільшення робочого навантаження на інтактний міокард, розвитку ексцентричної гіпертрофії ЛШ, зростання на-

пруги діастолі його стінок, що служить основою розвитку глобальної дилатації ЛШ, зміни його архітекtonіки, посилення ішемізації міокарда [3, 10, 11].

У вивченні післяінфарктного ремоделювання ЛШ винятково важлива роль належить сучасним ультразвуковим методам обстеження. Вони дають можливість детально візуалізувати в реальному масштабі часу рух стінок серця, кількісно оцінити розміри його порожнин, загальну та регіонарну скоротливість міокарда, визначити часово-швидкісні параметри руху клапанів, з високим ступенем точності обрахувати величини внутрішньоміокардіальної напруги та тиску в судинах і камерах серця.

Концепція ремоделювання ЛШ не лише дозволяє краще пояснити патофізіологічні механізми розвитку ХСН у хворих, що перенесли ГІМ, вона має велике клінічне значення. Раннє виявлення дезадаптивного характеру ремоделювання серця та його адекватна фармакологічна корекція можуть попередити розвиток неблагоприємних віддалених наслідків цього процесу. Тому обов'язковим компонентом схеми ведення хворих після ГІМ є заходи, що направлені на запобігання та гальмування післяінфарктного ремоделювання ЛШ [2, 4, 10].

Первинне та вторинне ремоделювання міокарда пов'язане з активацією нейрогуморальних дезадаптивних механізмів, порушенням електрофізіологічних процесів у зонах пошкодженого та інтактного міокарда. Це, у свою чергу, призводить до порушення синхронізованого скорочення міокардіальних волокон із подальшим розвитком систолічної дисфункції ЛШ. Значну роль у розвитку міокардіальної недостатності у хворих, які перенесли ГІМ, відіграє гіперактивація симпатoadреналової системи (САС), а саме підвищення рівня плазмового норадреналіну, який токсично впливає на міокард, ініціюючи зниження електричної стабільності, цілісності мембран кардіоміоцитів, зміну клітинного метаболізму, порушення експресії генів, зростання секреції реніну, збільшення гіпоксичного стресу, гібернації та апоптозу, гіпоксії міокарда та прогресування застійних явищ [3, 7, 12, 13].

У сучасній фармакотерапії післяінфарктного ремоделювання ЛШ основні позиції належать модуляторам нейрогормональних вазоконстрикторних систем (симпатичної нервової системи, системи ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС), передсердного натрійуретичного фактора, антидіуретичного гормону) – інгібіторам ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ),  $\beta$ -адреноблокаторам, антагоністам альдостерону. Ефективність призначення цих груп препаратів, їх достовірний вплив на позитивний прогноз і профілактику

розвитку ХСН доведені численними багатоцентровими рандомізованими дослідженнями [2, 11, 14, 15].

Використання інгібіторів АПФ у хворих з ГІМ – одна з найбільш дієвих терапевтичних можливостей активно втручатися в патогенетичні кола взаємної активації САС і РААС. Здатність інгібіторів АПФ запобігати розвитку процесу ремоделювання ЛШ реалізується наступними шляхами:

- при ГІМ інгібітори АПФ можуть зменшувати зону ішемії та некрозу шляхом підвищення рівня брадикініну, який є ендогенною кардіопротекторною субстанцією в гострій фазі ішемії;

- впливаючи на тонус артеріол і венул, інгібітори АПФ зменшують навантаження на серце завдяки зниженню тиску його наповнення, тим самим зменшуючи напруження стінки ЛШ – головного механічного стимулу розвитку гіпертрофії;

- інгібітори АПФ призупиняють і сприяють зворотному розвитку процесів росту та гіпертрофії, безпосередньо стимульованих ангіотензином II.

За результатами тривалих контрольованих багатоцентрових досліджень, для профілактики ХСН у хворих, які перенесли ГІМ, можуть застосовуватись каптоприл, раміприл і фозиноприл. Ці представники групи інгібіторів АПФ мають здатність достовірно гальмувати процеси післяінфарктного ремоделювання ЛШ і тим самим запобігати розвитку ХСН [6, 14, 16–18].

Таким чином, попереджуючи утворення ангіотензину II, блокуючи деградацію брадикініну, поліпшуючи ендотеліальну функцію і модулюючи процеси запалення, інгібітори АПФ забезпечують органопротективну дію та уповільнюють прогресування ХСН [19, 20].

Компенсаторна на початкових етапах захворювання гіперсимпатикотонія у подальшому стає основною причиною ремоделювання міокарда, розвитку тригерної активності кардіоміоцитів, підвищення периферійного судинного опору і порушення перфузії органів-мішеней. Тому разом із блокуванням активності РААС доцільно блокувати симпатoadреналову систему, гіперактивація якої визначає поганий прогноз у пацієнтів із ХСН. З цією метою застосовують препарати класу  $\beta$ -адреноблокаторів, які справляють блокувальну дію не тільки на САС, але і на деякі інші відповідальні за прогресування серцевої недостатності нейрогормональні системи – РААС, ендотелінову систему, систему цитокінів. Отже,  $\beta$ -адреноблокатори в лікуванні ХСН є комплексними нейрогуморальними модуляторами, що оптимально доповнюють ефекти інгібіторів АПФ [3, 12, 16, 21].

Разом із поліпшенням прогнозу ХСН  $\beta$ -адреноблокатори зменшують ступінь ремоделювання серця, тобто мають кардіопротективну дію, що дозволяє уповільнювати прогресування декомпенсації та кількість госпіталізацій.

Свою ефективність і безпеку, здатність знижувати ризик смерті, поліпшувати прогноз і зменшувати число госпіталізацій довели бісопролол, метопролол сукцинат уповільненого виведення, а також карведилол. Окрім трьох рекомендованих  $\beta$ -адреноблокаторів, у лікуванні літніх хворих із ХСН (старше 70 років) може застосовуватись небіволл, який достовірно не зменшує смертність, але знижує захворюваність пацієнтів і число повторних госпіталізацій. У той же час застосування атенололу та метопрололу тартрату для лікування хворих із ХСН не рекомендується [6, 12].

Сьогодні альдостерон розглядається як один з найважливіших нейрогуморальних чинників розвитку ремоделювання ЛШ у хворих після ГІМ. Він сприяє порушенню реполяризації та дисфункції іонних каналів мембрани кардіоміоцитів. Цей процес розвивається вже на ранніх стадіях ГІМ і є найважливішим чинником ризику виникнення шлуночкових порушень ритму та раптової серцевої смерті.

#### Література

1. *Абдулаєв Р.Я., Латогуз І.К.* Особливості раннього ремоделювання лівого шлуночка та лівого передсердя у хворих з гострим інфарктом міокарда. Лік. практика 2003; 3: 89–95.
2. *Дзяк Г.В., Сиволап В.В.* Післяінфарктне ремоделювання серця і дисфункція міокарда, вплив довготривалої медикаментозної терапії. Мед. перспективи 2004; 1: 11–15.
3. *Симоненко В.Б., Борисов І.А., Блеткін А.В.* Постінфарктне ремоделювання та аневризма лівого шлуночка. Клін. медицина 2007; 6: 8–13.
4. *Бужениця С., Бабушкіна Г., Булатова О.* Ремоділювання лівого шлуночка у хворих гострим інфарктом міокарда. Врач 2007; 9: 78–79.
5. *Капелько В.І.* Ремоділювання серця: роль матриксних металопротеїназ. Кардіологія 2001; 6: 49–55.
6. *Мала Л.Т., Горб Ю.Г.* Хронічна серцева недостатність: досягнення, проблеми, перспективи. Харків: Торсінг, 2002. 768 с.
7. *Приколота О.А.* Особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих, що перенесли гострий інфаркт міокарда. Вісник невідкладної та відновлювальної медицини 2005; 4: 623–626.
8. *Терещенко С.Н., Демідова І.В.* Систолічна та діастолічна функція лівого шлуночка у хворих з постінфарктною серцевою недостатністю: зв'язок з генотипом гена АПФ. Серцева недостатність 2000; 2: 1–6.
9. *Арутюнов Г.П., Розанов А.В., Вершинін А.А. та ін.* Вплив повної блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи антагоністом ангіотензину II та альдостерону на перебіг серцевої недостатності у хворих з гострим інфарктом міокарда після успішного системного тромболізу. Серцева недостатність 2000; 1: 1–9.
10. *Червонопіська О.М.* Діагностика серцевої недостатності та сучасна концепція ремоделювання лівого шлуночка. Огляд. Укр. кардіол. журн. 2007; 2: 92–99.
11. *Cohn J.N.* Structural basis for heart failure: Ventricular remodelling and its pharmacological inhibition. Circulation 1995; 91: 2504–07.
12. *Мартинов А.І., Васюк Ю.А., Копелєва М.В., Крикунов П.В.* Постінфарктне ремоделювання лівого шлуночка: можливість  $\beta$ -адреноблокаторів. Кардіологія 2001; 3: 79–83.
13. *Беленков Ю.М., Агєєв Ф.Т., Марєєв В.Ю.* Нейрогормони та цитокіни при серцевій недостатності: нова теорія старого захворювання? Серцева недостатність 2000; 4: 135–138.
14. *Maggioli A.* ACE inhibitor treatment after myocardial infarction. Europ. Heart J. 1999; 1: 7–10.
15. *Воронков Л.Г.* Хронічна серцева недостатність як імунпатологічний та дисметаболічний синдром. Укр. терап. журн. 2001; 1: 17–20.
16. *Шляхто Е.В.* Нейрогуморальні модулятори у лікуванні хронічної серцевої недостатності. Серцева недостатність 2001; 1: 1–9.

Альдостерон стимулює апоптоз кардіоміоцитів, посилює дисфункцію ендотелію, сприяє підвищенню рівня інгібітора активатора плазміногену та інтраваскулярному тромбоутворенню, зниженню барорефлекторної чутливості, блокуванню захоплення норадреналіну міокардом, погіршенню параметрів варіабельності серцевого ритму, збільшенню ризику розвитку аритмій [5, 9, 16].

Використання антагоністів альдостерону знижує негативні ефекти цього гормону на структуру та функцію міокарда, зменшує його масу, гальмує процеси фіброзування, але при цьому не підвищує розтяжність рубця, оскільки не чинить неблагоприємний вплив на систему тканинних інгібіторів металопротеїназ і деградацію екстрацелюлярного матриксу. Також антагоністи альдостерону зменшують акумуляцію колагену в міокарді при різних варіантах ремоделювання ЛШ [16, 22].

Таким чином, розуміння процесів післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка є патофізіологічною основою для своєчасного застосування нейрогуморальної корекції у даній групі пацієнтів. В кінцевому рахунку це дозволяє попередити прогресування ХСН і знизити смертність у хворих, які перенесли ГІМ.

17. Kawaguchi H., Kitabatake A. Renin-angiotensin system in failing heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995; 27: 201–209.
18. Struthers A.D. Emerging issues on the role of angiotensin-converting enzyme inhibition in the treatment of cardiac failure. *Clin. Cardiol.* 1996; 19, 10: 2–4.
19. Канорський С.Г., Старицький А.Г., Божко А.А. Динаміка післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка на фоні тривалого лікування периндоприлом, аміодароном та бета-адреноблокаторами. *Кардіологія* 2005; 3: 31–35.
20. Перепеч Н.Б. Повна нейрогуморальна блокада – що далі? *Серцева недостатність* 2001; 2: 1–12.
21. Візир В.А., Березін А.Е. Вплив бісопрололу на віддалений прогноз, гемодинамічні характеристики та нейрогуморальний статус у пацієнтів з безсимптомною серцевою недостатністю. *Кровообіг та гемостаз* 2006; 3: 20–26.
22. Щукіна Е.В., Лукашенко Л.В., Яковенко В.Г. та ін. Оцінка впливу верошпірону на ремоделювання лівого шлуночка у хворих, що перенесли гострий інфаркт міокарда. *Ліки України* 2007; 109: 64–66.

#### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

**Ю.Г. Горб**

Важным прогностическим фактором выживаемости у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, является степень выраженности сердечной недостаточности, которая определяется изменением объемных и геометрических характеристик левого желудочка. В статье содержатся современные сведения касательно этиопатогенеза, диагностики и подходов к лечению постинфарктного ремоделирования левого желудочка.

**Ключевые слова:** *постинфарктное ремоделирование, этиопатогенез, современная фармакотерапия.*

#### PATHOGENETIC AND MEDICAL CORRECTION POSTINFARCTION LEFT VENTRICULAR REMODELLING

**Yu.G. Gorb**

The degree of cardiac insufficiency, with to a large extent is determined by changes in the volume and geometric characteristics of the left ventricle, is an important prognosis factor of survival of patients after myocardial infarction. It is presented the data about etiopathogenesis, modern facilities of pharmacotherapy and treatment tactics postinfarction left ventricular remodelling.

**Key words:** *postinfarction remodelling, etiopathogenesis, modern pharmacotherapy.*

*Поступила 13.11.08*

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА І СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРАВИХ ВІДДІЛІВ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

*Н.В. Кузьміна, О.М. Біловол, В.К. Сєркова*

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова*

*Харківський національний медичний університет*

Досліджували вплив типу структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) на функціональний стан і процеси зміни нормальної геометрії правих відділів серця. Показано, що гіпертрофія ЛШ і систолодіастолічна дисфункція ЛШ у хворих на ГХ асоціювалася з підвищенням тиску в системі легеневої артерії та збільшенням розмірів правих відділів серця. Ступінь збільшення правих відділів серця визначається типом ремоделювання ЛШ і найбільш виражена при його концентричній гіпертрофії.

**Ключові слова:** *ремоделювання лівого шлуночка, розміри правого шлуночка і правого передсердя, систолічна і діастолічна функції лівого шлуночка, тиск у легеневій артерії.*

При довготривалій артеріальній гіпертензії (АГ) виникає комплекс структурно-функціональних змін у серці, що відображають як механізми компенсації гемодинамічних порушень, так і їх патологічні зміни. Перевантаження лівого шлуночка (ЛШ), що виникає у хворих з підвищеним артеріальним тиском, є одним з патогенетичних чинників його гіпертрофії [1, 2], яка значною мірою визначає прогноз захворювання. Використання методу ехокардіографії дозволило у пацієнтів з АГ класифікувати архітекtonіку ЛШ серця на геометричні моделі на підставі визначення таких критеріїв гіпертрофії міокарда, як маса міокарда і відносна товщина стінки ЛШ [3–6]. Численні дослідження показують, що збільшення маси міокарда ЛШ є більш значним предиктором серцево-судинних ускладнень і смертності, ніж рівень АГ і інші чинники ризику, за винятком віку [7–10]. Якнайгірший прогноз по ускладненнях і смертності був відмічений в групі хворих АГ з концентричною гіпертрофією ЛШ, найкращий – у пацієнтів з нормальною геометрією ЛШ [11, 12].

Питання про ураження правого шлуночка (ПШ) у пацієнтів з АГ дотепер не можна вважати повністю вирішеним. Існують полярні точки зору: одні автори наводять дані про пряму залежність від тиску в аорті тиску в системі легеневої артерії з подальшим залученням в патологічний процес правих відділів серця [13], інші заперечують можливість ураження ПШ і судин малого кола кровообігу при АГ [14]. У той же час встановлено, що процеси ре-

моделювання ПШ обумовлюють появу клінічних ознак серцевої недостатності і, отже, можуть погіршувати прогноз захворювання.

Мета дослідження – вивчення впливу типу структурно-геометричного ремоделювання ЛШ у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) на функціональний стан і процеси зміни нормальної геометрії правих відділів серця.

**Матеріал і методи.** В дослідження було включено 189 хворих на ГХ II ст. (106 чоловіків і 83 жінки) у віці від 35 до 69 років, середній вік –  $(52,62 \pm 5,73)$  року, з 2-м ступенем АГ без клінічних ознак серцевої недостатності і клінічно значущих супутніх захворювань. Тривалість захворювання складала від 3 до 12 років, у середньому  $(6,95 \pm 1,42)$  року. Контрольна група представлена 30 здоровими особами, що були зіставлені за віком і статтю.

Оцінка структурно-функціонального стану серця проводилася за даними ехокардіографії (апарат SIM 7000 «Challenge», Італія), яку проводили в одно- і двомірному режимі у перетинах серця по довгій і короткій осях ЛШ, по довгій осі ПШ, у чотирикамерній позиції з апікального доступу з визначенням основних, необхідних для дослідження величин. Визначали кінцевий систолічний і кінцевий діастолічний розміри (КСР і КДР) лівого і правого шлуночків, розміри лівого і правого передсердь, фракцію викиду (ФВ), товщину міжшлуночкової перегородки і задньої стінки ЛШ у діастолу, діаметр легеневого стовбура. Розраховували масу міокарда ЛШ (ММЛШ) відповідно до рекомендацій ASE (Амери-

канського товариства ехокардіографії). Обчислювали кінцевий систолічний і діастолічний індекси (ІКС та ІКД), індекс маси міокарда ЛЛШ (ІММ ЛЛШ).

Виділяли наступні типи геометричного ремоделювання: нормальна геометрія (нормальна маса і нормальна відносна товщина стінки) ЛЛШ; концентричне ремоделювання (нормальна маса і збільшена відносна товщина стінки) ЛЛШ; концентрична гіпертрофія (збільшення індексу маси міокарда і відносної товщини стінки) ЛЛШ; ексцентрична гіпертрофія (збільшення маси міокарда при нормальній відноській товщині стінки) [5].

Статистичні розрахунки проводили за допомогою тесту Манна-Уїтні. Для встановлення кореляційного зв'язку визначали коефіцієнт кореляції за Пірсоном [15].

**Результати і їх обговорення.** Зіставлення структурно-функціональних показників у хворих на ГХ II ст. і у здорових осіб (табл. 1) показало, що у обстежених хворих спостерігалось збільшення середніх величин кінцевого систолічного і діастолічного об'ємів, товщини стінок, ІММ ЛЛШ, збільшення діаметра лівого передсердя, тенденція до зменшення ФВ.

Діастолічна дисфункція ЛЛШ була виявлена у 136 хворих (71,95 %), причому в 111 з них (58,73 %) був діагностований гіпертрофічний тип, що характеризувалося зниженням показника  $V_e/V_a$ , у 17 (8,99 %) – рестриктивний, у 8 (4,23 %) – псевдонормальний.

Структурно-геометричні зміни ЛЛШ спостерігалися у 159 хворих на ГХ (84,1 %), нормальна геометрія ЛЛШ мала місце у 30 хворих (15,9 %). Переважним типом геометричної

Таблиця 1. Структурно-функціональні показники міокарда у здорових осіб і хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II ст.

Показник	Здорові (n=30)	Хворі на ГХ (n=189)	$\Delta$ %
ІММЛЛШ, г/м <sup>2</sup>	78,6 (65,4; 93,2)	118,2* (100,5; 140,7)	25,25
ТМШПД, мм	9,3 (8,9; 10,4)	12,0* (11,0; 13,4)	29,03
ТЗСЛШД, мм	8,9; (8,2; 9,6)	12,0* (11,0; 13,4)	34,83
ВТС, Од.	0,37 (0,35; 0,39)	0,48* (0,44; 0,53)	29,73
ФВ, %	60,7 (57,3; 63,4)	53,0* (48,6; 57,5)	-12,69
КСО, мл	45,3 (37,8; 51,5)	75,5* (62,4; 89,9)	66,67
КДО, мл	115,2 (108,5; 121,4)	160,2* (140,7; 188,1)	39,06
$V_e$ , м/с	0,78 (0,72; 0,82)	0,53* (0,43; 0,61)	-32,05
$V_a$ , м/с	0,51 (0,49; 0,55)	0,57 (0,34; 0,45)	-27,45
$V_e/V_a$ , Од.	1,52 (1,47; 1,58)	1,43* (0,98; 1,73)	-16,86
ФПН, %	47,35 (44,3; 51,2)	40,5* (36,5; 50,3)	-14,47
ПШ, мм	25,24 (24,37; 27,56)	30,08* (28,0; 34,0)	19,17
ПП, мм	24,41 (23,15; 25,76)	31,05* (28,0; 35,0)	26,99
САТ в легеневій артерії, мм рт. ст.	19,64 (17,98; 21,12)	25,3* (18,5; 31,2)	28,80

Примітки: 1. ТМШПД і ТЗСЛШД – товщина міжшлуночкової перегородки і задньої стінки ЛЛШ у діастолу; ВТС – відносна товщина стінки; ПШ і ПП – правий шлуночок і праве передсердя.

2.  $\Delta$  % – ступінь зміни показників у хворих на ГХ по відношенню до контрольної групи.

3. \*  $p < 0,05$ .

моделі були концентричні зміни: концентричне ремоделювання – у 45 (23,8 %), концентрична ГЛШ – у 85 (45,0 %), ексцентрична ГЛШ – у 29 (15,3 %).

Аналіз змін правих відділів серця в залежності від типу геометричного ремоделювання показав, що найбільш виражені зміни були у пацієнтів з концентричною ГЛШ і дещо менші – у пацієнтів з ексцентричною ГЛШ. Розміри порожнин правого шлуночка і правого передсердя у пацієнтів з концентричним ремоделюванням і нормальною геометрією істотно не відрізнялися від таких у осіб контрольної групи (табл. 2).

Таблиця 2. Розміри порожнин правих відділів серця і величина АТ у легеневій артерії в залежності від типу геометричного ремоделювання серця

Показник	Нормальна геометрія	Концентричне ремоделювання ЛШ	Концентрична гіпертрофія ЛШ	Ексцентрична гіпертрофія ЛШ
Розмір ПШ, мм	26,64 (24,48; 28,96)	27,18 (25,12; 29,23)	31,54* (29,21; 35,12)	30,58* (28,3; 34,04)
Розмір ПП, мм	28,47 (23,55; 32,54)	29,56 (27,00; 33,87)	32,43* (29,22; 35,31)	30,92* (28,0; 34,00)
САТ в легеневій артерії, мм рт. ст.	20,23 (17,38; 23,11)	23,54* (17,96; 27,45)	26,9* (19,00; 31,6)	25,6* (18,5; 31,20)

Примітка. \* Достовірність відмінностей показників у хворих на ГХ по відношенню до здорових осіб при  $p < 0,05$ .

Зміна геометричної моделі серця асоціювалася із збільшенням тиску в легеневій артерії. Найбільший ступінь легеневої гіпертензії був у хворих з концентричною геометрією ЛШ, де вона виявилася вищою на 36,96 % у порівнянні з показниками контрольної групи. Проте вже у хворих з концентричним ремоделюванням ЛШ спостерігалось підвищення АТ в легеневій артерії (на 19,86 %).

Ступінь геометрії ЛШ корелював зі ступенем збільшення розмірів правого шлуночка і дещо в меншій мірі – правого передсердя ( $r=0,53$  і  $r=0,48$ ,  $p < 0,05$ ). Виявлений достовірний негативний кореляційний зв'язок між величиною ФВ і коефіцієнтом  $V_e/V_a$ , з одного боку, з величиною САТ в легеневій артерії

( $r=-0,42$  і  $r=-0,36$  відповідно,  $p < 0,05$ ) – з іншого.

Отже, проведене дослідження показало, що характер ремоделювання ЛШ значно впливає на процеси структурно-функціональної перебудови правого шлуночка і правого передсердя, причому цей вплив при різних типах геометричного ремоделювання ЛШ неоднозначний: він найбільш виражений при концентричній геометрії ЛШ і менший у пацієнтів з нормальною геометрією і з концентричним ремоделюванням ЛШ. Гіпертрофія ЛШ сприяє дилатації і гіпертрофії правого шлуночка і правого передсердя. Системна АГ обумовлює

погіршення умов функціонування міокарда, викликаючи систолічну і/або діастолічну дисфункцію. Систоло-діастолічна дисфункція ЛШ у хворих на ГХ асоціюється з підвищенням тиску в системі легеневої артерії.

### Висновки

1. Гіпертрофія лівого шлуночка і порушення його діастолічної функції асоціюються з підвищенням тиску в системі легеневої артерії і збільшенням розмірів правих відділів серця.

2. Ступінь збільшення розмірів правих відділів серця визначається типом геометричного ремоделювання лівого шлуночка і найбільш виражений при його концентричній гіпертрофії.

### Література

1. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика и возможности обратного развития под влиянием антигипертензивной терапии. Кардиология 1998; 5: 80–85.
2. Рязанов А.С., Смирнова М.Д., Юренев А.П. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Вопросы патогенеза. Терап. архив 2000; 2: 72–77.
3. Шляхта Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоманов О.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1999; 2: 49–55.
4. Белая Н.В. Механизмы ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии. Междунар. мед. журн. 2006; 12, 2: 15–18.
5. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. J. Amer. Coll. Cardiology 1992; 19: 1550–58.
6. Cunha D.M., Cunha A.B., Martins W.A., Pinheiro L.A. Echocardiographic assessment of the different left ventricular geometric patterns in hypertensive patients. Arq. Bras. Cardiol. 2001; 76 (1): 15–28.

7. *Конради А.О.* Варианты ремоделирования сердца при гипертонической болезни – распространенность и детерминанты. *Терап. архив* 2005; 9: 8–16.
8. *Иванов А.П., Выжимов И.А.* Ремоделирование левого желудочка у больных артериальной гипертонией. *Клин. медицина* 2006; 5: 38–41.
9. *Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al.* Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 345–352.
10. *Lewy D., Murabito J.M., Anderson K.M.* Echocardiographic left ventricular hypertrophy – clinical characteristics. The Framingham Heart Study. *Clin. Exp. Hypertens.* 1992; 14: 85–97.
11. *Krumholz H.M., Larson M., Lewy D.* Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 879–884.
12. *Verdecchia P., Schillaci G.* Prognostic value of the left ventricular mass and geometry in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Amer. J. Cardiol.* 1996; 78: 197–202.
13. *Жарінов О.Й., Орищин Н.Д., Салам Саїд.* Геометричне ремодельовання і діастолічне наповнення шлуночків серця у хворих з есенціальною гіпертензією. *Укр. кардіол. журн.* 1999; 3: 47–52.
14. *Петровский П.Ф., Шхвацабая И.К., Матвеева Л.С.* Легочная гемодинамика и функциональное состояние сердца. *Кардиология* 1981; 7: 67–70.
15. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. 2-е изд. К.: МОРИОН, 2001. 408 с.

#### ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*Н.В. Кузьмина, А.Н. Беловол, В.К. Серкова*

Изучали влияние типа структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у больных гипертонической болезнью (ГБ) на функциональное состояние и процессы изменения нормальной геометрии правых отделов сердца. Показано, что гипертрофия ЛЖ и систоло-диастолическая дисфункция ЛЖ у больных ГБ ассоциировалась с повышением давления в системе легочной артерии и увеличением размеров правых отделов сердца. Степень увеличения правых отделов сердца определяется типом геометрического ремоделирования ЛЖ и наиболее выражена при его концентрической гипертрофии.

**Ключевые слова:** ремоделирование левого желудочка, размеры правого желудочка и правого предсердия, систолическая и диастолическая функции левого желудочка, давление в легочной артерии.

#### INTERCOMMUNICATION OF REMODELLING OF LEFT VENTRICLE AND STRUCTURALLY-FUNCTIONAL STATE OF RIGHT DEPARTMENTS OF HEART AT HYPERTENSIVE PATIENTS

*N.V. Kuzminova, A.N. Belovol, V.K. Serkova*

The influence as structurally-geometrical remodelling of left ventricle (LV) at patients with hypertensive disease (HD) on the functional state and processes of remodelling of right departments of heart have been studied. It was showed that hypertrophy of LV and systole and diastole dysfunction of LV at the patients with HD was associated with the increase of pressure in the system of pulmonary artery and sized of right departments of heart. The changes of sized right departments of heart were most expressed at patients with concentric hypertrophy of LV.

**Key words:** remodelling of left ventricle, sizes of right ventricle and right auricle, systole and diastole function of left ventricle, pressure in the pulmonary artery.

*Поступила 04.02.09*

## ИЗУЧЕНИЕ ХАРАКТЕРА МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

*Л.В. Масляева*

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

Представлены результаты анализа эффективности и корректности медикаментозного лечения больных гипертонической болезнью с сопутствующими заболеваниями внутренних органов, осуществляемого в амбулаторно-поликлинических условиях. Выявлен ряд недостатков, способных негативно влиять на эффективность антигипертензивного лечения этой категории больных. Сделан вывод о необходимости разработки и внедрения в работу врачей поликлинического звена рекомендаций по особенностям терапии гипертонической болезни на фоне сопутствующих заболеваний внутренних органов.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, сопутствующие заболевания внутренних органов, особенности медикаментозного лечения.

В последнее время проблеме ко- и полиморбидности в терапии уделяется большое внимание. Изучение этой проблемы актуально в первую очередь в отношении самых распространенных и социально значимых заболеваний человека, каким, в частности, является гипертоническая болезнь (ГБ). Следует отметить, что среди больных ГБ пациенты, имеющие сочетание данной патологии с заболеваниями внутренних органов, составляют подавляющее большинство. При этом их лечение всегда довольно сложная задача, что обусловлено, с одной стороны, наличием ограничений и противопоказаний к применению отдельных классов антигипертензивных препаратов при определенных коморбидных состояниях, с другой – возможным влиянием базисной терапии сопутствующей патологии на уровень артериального давления (АД) или эффективность антигипертензивных средств. Ситуация усугубляется еще и тем, что при ряде достаточно часто встречающихся сочетаний ГБ с другими нозологическими заболеваниями вообще не существует рекомендаций по модификации антигипертензивной терапии.

Основная тяжесть лечения больных ГБ с сопутствующими заболеваниями внутренних органов ложится на плечи врачей первичного звена здравоохранения – участковых терапевтов, врачей поликлинических отделений семейной медицины. Искусство врача в этих случаях состоит в умелом использовании основанной политерапии и многоцелевой монотерапии [1], обязательном учете характера коморбидной патологии.

Целью нашего исследования явился анализ эффективности и корректности медикаментозной терапии больных ГБ с сопутствующей па-

тологией внутренних органов, осуществляемой на амбулаторно-поликлиническом этапе.

**Материал и методы.** Изучали данные 1002 амбулаторных карт больных ГБ I–III ст., наблюдавшихся в отделении семейной медицины одной из поликлиник Харькова. Возраст пациентов составил от 18 до 78 лет. Сопутствующую патологию внутренних органов имели 906 человек (90,6 %): 321 мужчина (35,4 %) и 585 женщин (64,6 %). ГБ I ст. имели 88 пациентов (9,7 %), ГБ II ст. – 643 (71,0 %) и ГБ III ст. – 175 больных (19,3 %). Коморбидные заболевания были представлены болезнями сердечно-сосудистой, бронхолегочной, эндокринной систем, органов пищеварения, почек, опорно-двигательного аппарата, а также цереброваскулярной патологией.

**Результаты.** Больные ГБ, имевшие коморбидную патологию, более часто нуждались в комбинированной антигипертензивной терапии, чем пациенты с ГБ без сопутствующих заболеваний внутренних органов, – соответственно в 75,2 и 35,4 % случаев. В группе больных ГБ с сопутствующей патологией один антигипертензивный препарат получали 225 чел. (24,8 % больных), 2 – 270 чел. (29,8 %), 3 – 240 (26,5 %), 4 – 115 (12,7 %), > 4 – 56 чел. (6,2 %). В среднем один больной ГБ с сопутствующими заболеваниями внутренних органов принимал 2,6 таких препарата. А если учитывать еще и лекарства, принимавшиеся по поводу коморбидных заболеваний, то в среднем один больной ГБ, имевший другие заболевания сердечно-сосудистой системы, получал 5,8 препарата; с сопутствующими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта – 4,5; заболеваниями бронхолегочной системы – 4,3; болезнями

ми опорно-двигательной системы – 4,4; цереброваскулярной патологией – 4,4; эндокринными заболеваниями – 4,8; с хроническими заболеваниями почек – 4,4 препарата.

При анализе антигипертензивного лечения больных ГБ с коморбидной патологией на поликлиническом этапе следует отметить такой существенный позитивный момент, как преимущественное использование препаратов первой линии и препаратов, представляющих собой фиксированные комбинации антигипертензивных средств первого ряда. Так, последние назначались в 26,2 % случаев. Наиболее часто врачи применяли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – в 44,1 % случаев, диуретики назначались несколько реже – в 41,2 %, бета-адреноблокаторы (БАБ) и антагонисты кальция (АК) длительного действия – соответственно в 34,4 и 32,8 % случаев. В то же время антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) назначались лишь в 5,2 % случаев, а агонисты имидазолиновых рецепторов еще реже – в 4,3 % случаев. Антигипертензивные препараты второго ряда прописывались каждому четвертому больному – в 25,1 % случаев.

Наиболее «ходовыми» у врачей отделения семейной медицины среди диуретиков были гидрохлортиазид, неретардный индапамид, фуросемид; среди БАБ – ателолол, метопролол гидротартрат, бисопролол; среди ингибиторов АПФ – эналаприл, лизиноприл, периндоприл, каптоприл, фозиноприл; среди пролонгированных АК – амлодипин, нифедипин и дилтиазем длительного действия, лацидипин; из АРА II – лозартан, ирбесартан; из препаратов на основе фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарств первой линии – энап Н, энап НЛ, липразид 10 и 20, каптопрес, тенорик, гизаар. При этом следует отметить, что основную массу антигипертензивных средств составляли генерические препараты – до 75,6 %.

Анализ данных амбулаторных карт показал, что лечение больных ГБ с сопутствующей патологией характеризовалось частой и не всегда обоснованной заменой одних антигипертензивных препаратов другими. Частично это можно объяснить тем, что врачи не придавали большого значения титрованию доз антигипертензивных препаратов до адекватных. Так, среднесуточная доза эналаприла у больных ГБ II ст. и с сопутствующими заболеваниями внутренних органов составляла 16,8 мг, лизиноприла – 15,9 мг, амлодипина – 4,8 мг, бисопролола – 4,3 мг. В среднем замена одного антигипертензивного препарата другим осуществлялась врачами каждые 2–3 недели.

Сохранялась практика курсового назначения малоэффективных и даже бесполезных в

антигипертензивном плане средств, таких как папаверин, дибазол, но-шпа, эуфиллин.

При назначении антигипертензивной терапии врачи, как правило, не учитывали характер сопутствующей патологии, а также редко использовали существующие стандарты лечения заболеваний внутренних органов. Нами были выявлены следующие типичные ошибки.

При сочетании ГБ с сахарным диабетом или при наличии метаболического синдрома часто назначались гидрохлортиазид, невысокоселективные БАБ (ателолол) или их комбинация. Однако, по данным ряда исследований, эти препараты, особенно при комбинированном назначении, способны ухудшать состояние углеводного и липидного обмена, чаще других антигипертензивных препаратов вызывать развитие сахарного диабета [2, 3]. Показано, что БАБ могут повышать массу тела [4]. Кроме того, у больных ГБ с метаболическими нарушениями практически не использовалась группа агонистов имидазолиновых рецепторов, обладающих свойством снижать симпатическую активность и уровень инсулинорезистентности [5, 6]. Эти препараты назначались только в 1,8 % случаев. Такое же отношение врачи проявляли и к АРА II: их принимали только 4,4 % пациентов с метаболическим синдромом. Редко назначались такие препараты на основе фиксированных низкодозовых комбинаций, как нолипрел и нолипрел форте (всего в 12,1 % случаев), которые считаются наиболее удачным сочетанием антигипертензивных средств в терапии ГБ на фоне метаболических нарушений [7].

При сопутствующем атеросклеротическом поражении периферических артерий назначались невысокоселективные БАБ в больших дозах (например, ателолол в суточной дозе 100–200 мг).

Недостаточно назначались статины и другие липидснижающие препараты при сочетании ГБ с ишемической болезнью сердца (в 25,6 % случаев), сахарным диабетом (в 20,3 % случаев), атеросклеротическим поражением периферических артерий (в 18,1 % случаев). Дозы статинов не титровались. Максимальная длительность приема этих препаратов большинством больных составляла 5–6 мес.

При систолическом варианте хронической сердечной недостаточности (ХСН) больными ГБ редко использовались антагонисты альдостерона (в 16,6 % случаев), не проводилось титрования доз ингибиторов АПФ и разрешенных для лечения ХСН БАБ до целевых уровней. Отмечалось большое «увлечение» дигоксинном, который назначался даже при начальных стадиях ХСН.

Особенно большое количество дефектов было выявлено при анализе антигипертензив-

ного лечения на фоне пороков сердца. Так, при наличии сопутствующего митрального стеноза часто назначались АК – в 37,5 % случаев. Как известно, эти препараты при данном виде порока могут устранять защитную констрикцию сосудов малого круга кровообращения и провоцировать развитие отека легких. При аортальном стенозе в 49,7 % случаев назначались мощные петлевые или тиазидные диуретики в достаточно высоких дозах. Показано, что массивный диурез и обусловленная им гиповолемия могут значительно уменьшить и без того низкий при этом пороке сердечный выброс и вызвать синдром «обкрадывания» миокарда, вплоть до остановки сердца [8]. При аортальной недостаточности довольно часто назначались антигипертензивные препараты с отрицательным хронотропным действием, способствующие увеличению объема регургитации. Так, БАБ использовались при недостаточности аортального клапана в 36,8 % случаев, дилтиазем – в 26,3 % случаев.

При сочетании ГБ с повышенным уровнем в крови мочевой кислоты в 22,7 % случаев назначались диуретики (тиазидные, фуросемид, спиронолактон или их комбинации).

У больных ГБ с язвенно-эрозивными заболеваниями гастродуоденальной зоны в 27,4 % случаев были рекомендованы для приема комбинированные антигипертензивные препараты на основе резерпина (адельфан, норматенс, кристепин). В то же время отмечалось чрезмерно осторожное отношение врачей к назначению больным ГБ с хроническими заболеваниями бронхов, в том числе с хроническим необструктивным бронхитом, БАБ последних поколений.

Анализ амбулаторных карт показал, что врачи часто недооценивают необходимость более тщательного контроля АД и своевременной коррекции доз антигипертензивных препаратов в случае назначения лекарств для лечения сопутствующей патологии, способных повышать АД и тем самым снижать эффективность антигипертензивной терапии.

Так, нами был проанализирован уровень АД у 51 больного ГБ с сопутствующим остеоартрозом (20 чел.), остеохондрозом (29 чел.) и ревматоидным артритом (2 чел.). Тридцать один больной получал диклофенак натрия (1-я группа), 20 – высокоселективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб (препарат «Целебрекс») (2-я группа). Ингибиторы АПФ принимали 50 больных, БАБ – 39, диуретики – 21, АК – 10, АРА II – 1, препараты второго ряда – 5. По данным амбулаторных карт, уже через 2–3 недели приема этих нестероидных противовоспалительных препаратов уровень систолического АД (САД) в 1-й группе в среднем был выше, чем во 2-й группе, на 10,6 мм рт. ст., а уровень диастолического АД (ДАД) – на

3,8 мм рт. ст.; через 4–6 недель – соответственно на 14,1 и 5,8 мм рт. ст. Более того, за этот период времени у трех пациентов 1-й группы отмечались гипертонические кризы, что было зафиксировано в их амбулаторных картах. Однако ни в одном случае соответствующей коррекции антигипертензивной терапии у больных 1-й группы проведено не было.

Аналогичная ситуация была выявлена и среди больных ГБ с сопутствующей хронической обструктивной патологией легких. Так, у тех из них, кто постоянно принимал ингаляционные глюкокортикостероиды и пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты (1-я группа – 30 чел.), средний уровень АД был заметно выше, чем у больных, которые употребляли эти же лекарства лишь периодически (2-я группа – 42 чел.). По данным амбулаторных карт, САД у больных 1-й группы составило ( $166 \pm 3$ ) мм рт. ст., 2-й – ( $152 \pm 3$ ) мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), а ДАД – соответственно ( $103 \pm 2$ ) и ( $94 \pm 2$ ) мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Несмотря на это, у больных обеих групп среднесуточные дозы таких часто назначаемых антигипертензивных препаратов, как эналаприл и амлодипин, были практически одинаковыми. Так, в 1-й группе дозы этих препаратов составили соответственно ( $15,8 \pm 0,4$ ) и ( $5,2 \pm 0,1$ ) мг, во 2-й – ( $15,3 \pm 0,3$ ) мг ( $p > 0,05$ ) и ( $5,0 \pm 0,2$ ) мг ( $p > 0,05$ ).

Целевой уровень АД у больных ГБ и сопутствующими заболеваниями внутренних органов на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения был достигнут лишь в 36,6 % случаев (у 332). Невысокая эффективность антигипертензивной терапии, с нашей точки зрения, объясняется не только сложностью контроля за регулярностью приема лекарств больными в этих условиях, но и, как показал анализ амбулаторных карт, ошибками и просчетами врачей при лечении этой сложной категории больных. Выявленная нами ситуация свидетельствует о необходимости разработки и внедрения в работу врачей поликлинического звена здравоохранения четких рекомендаций по особенностям терапии ГБ на фоне сопутствующих заболеваний внутренних органов.

#### Выводы

1. На основе анализа данных амбулаторных карт медикаментозное лечение больных гипертонической болезнью и сопутствующими заболеваниями внутренних органов в амбулаторно-поликлинических условиях характеризуется полипрагмазией и значительной потребностью в комбинированной антигипертензивной терапии. Положительным моментом следует считать преимущественное использование врачами антигипертензивных препаратов первой линии – ингибиторов АПФ, диуретиков, бета-адреноблокаторов, пролонгированных антагонистов кальция, а

также препаратов на основе фиксированных комбинаций антигипертензивных средств первого ряда. В то же время отмечается редкое применение АРА II и агонистов имидазолиновых рецепторов. Препараты второго ряда назначаются каждому четвертому больному. Преимущественно выписываются генерические антигипертензивные препараты. Отмечается частая и не всегда обоснованная замена одних антигипертензивных препаратов другими. Отсутствует практика титрования доз антигипертензивных препаратов до адекватных. Продолжается широкое использование (в виде курсового лечения) малоэффективных в антигипертензивном плане лекарств – папаверина, дибазола, но-шпы, эуфиллина.

2. При назначении антигипертензивной терапии врачи часто не учитывают характер сопутствующей патологии, а также редко применяют в своей практике существующие стандарты лечения заболеваний внутренних органов.

### Литература

1. Смирнова Л.Е. К проблеме коморбидности язвенно-эрозивных поражений гастродуоденальной зоны и артериальной гипертензии. *Клин. медицина* 2003; 3: 9–15.
2. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
3. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–207.
4. Sharma A.M., Pischon T., Hardt S. et al. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250–254.
5. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *Hypertension* 1999; 17 (3): 29–35.
6. Апарина Т.В., Бритов А.Н., Дилакян Э.А. и др. Значение исходного уровня активности ангиотензинпревращающего фермента у больных с метаболическим синдромом при назначении ингибиторов АПФ и агонистов имидазолиновых рецепторов. *Рос. кардиол. журн.* 2001; 1: 53–57.
7. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. акад. Е.И. Чазова, проф. И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005. 784 с.
8. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Хроническая сердечная недостаточность. М.: Реафарм, 2001. 344 с.

### ВИВЧЕННЯ ХАРАКТЕРУ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ І СУПУТНІЮ ПАТОЛОГІЮ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛІКЛІНІЧНИХ УМОВАХ

*Л.В. Масляева*

Наведені результати аналізу ефективності і коректності медикаментозного лікування хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з супутніми захворюваннями внутрішніх органів, що здійснюється в амбулаторно-поліклінічних умовах. Виявлено низку недоліків, які здатні негативно впливати на ефективність антигіпертензивного лікування цієї категорії хворих. Зроблено висновок про необхідність розробки та впровадження в роботу лікарів поліклінічної ланки рекомендацій щодо особливостей терапії гіпертонічної хвороби на тлі супутніх захворювань внутрішніх органів.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, супутні захворювання внутрішніх органів, особливості медикаментозного лікування.

### STUDY OF CHARACTER OF MEDICAMENTAL THERAPY IN OUT-PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND CONCOMITANT PATHOLOGY OF INTERNAL ORGANS

*L.V. Maslyayeva*

The results of analysis of medicamental treatment efficiency and correctness of out-patients with essential hypertension and concomitant diseases of internal organs were represented. A number of defects which are able to influence negatively on efficiency of antihypertensive therapy of this patient category was revealed. The conclusion about necessity of development of guidelines connected with peculiarities of antihypertensive therapy on a background of the concomitant diseases of internal organs and its application to the practice of out-patient department physicians was drawn.

**Key words:** essential hypertension, concomitant diseases of internal organs, peculiarities of medicamental therapy.

Поступила 20.10.08

## ДІАБЕТИЧНІ ОСТЕОАРТРОПАТІЇ ТА СПОСОБИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

*В.М. Хворостінка, В.О. Федоров, Н.К. Александрова, Н.В. Єрахторіна*

*Харківський національний медичний університет*

Обстежено 38 хворих цукровим діабетом 1-го та 2-го типів у стадії компенсації і субкомпенсації з діабетичною остеоартропатією, яка частіш за все проявлялась обмеженням рухів у суглобах, припухлістю над суглобами, їх деформацією, осалгіями. Вивчено стан мінерального балансу у хворих, який характеризувався порушенням фосфорно-кальцієвого обміну. Проведена порівняльна оцінка застосування в комплексній терапії диклофенаку і хондропротектора ДОНА. Доведена перевага оригінального глюкозаміносουλфату (ДОНА) перед диклофенаком при лікуванні діабетичних остеоартропатій.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетичні остеоартропатії, диклофенак, оригінальний глюкозаміносулфат (ДОНА).

Цукровий діабет (ЦД), що має тривалий перебіг і системний, поліорганний характер уражень, є однією з найбільш значних медичних і соціально-економічних проблем сучасної медицини. Серед пацієнтів переважають хворі на ЦД 2-го типу похилого віку, зі схильністю до захворювань опорно-рухового апарату [1, 2]. Специфічними проявами ЦД з боку кістково-суглобової системи є діабетичні остеоартропатії – тендовагініти, долоневий апоневроз, синдром карпального каналу, контрактура Дюпюїтрена, остеопороз, синдром обмеження рухливості суглобів (Limited joint mobility). На сьогодні доведено, що ЦД, особливо 2-го типу, супроводжується гіперкальціурією та ранніми трабекулярними втратами мінеральної щільності кісткової тканини, особливо в молодому віці. Тому діабетичні остеоартропатії розглядають як одну з важливих причин ранньої інвалідизації таких хворих [3, 4].

Існує чимало чинників розвитку діабетичних остеоартропатій. Ряд авторів вказують на пряму кореляційну залежність між остеоартропатією та наявністю мікро- і макроангіопатій, особливо гострої інсулінової недостатності та ступеня компенсації ЦД, що зумовлює зниження активності остеобластів і розвиток негативного азотистого балансу [5]. Порушення гормонального фону у хворих на ЦД призводить до порушення мінералізації кісток внаслідок змін фосфорно-кальцієвого балансу через недостатність кальцію, дефіцит якого є одним із чинників остеопорозу. На засвоєння кальцію впливають метаболіти вітаміну D<sub>3</sub>, які регулюють синтез і активність специфічних білків, ферментів, а також мінеральний обмін клітин. Підвищення рівня кальцію в цитолізі, яке гормонально індукується, може бути пов'язано з підвищенням його виходу з клітини внаслідок зменшення активності

специфічної АТФази або мобілізації кальцію із внутрішньоклітинних пулів [6, 7]. Головною метою лікування ЦД на сучасному етапі є забезпечення хворому якості життя, якої він вартий. Цього можна досягнути шляхом повної компенсації порушеного обміну речовин: нормалізації обміну вуглеводів, ліпідів, білків і мінералів. Саме задля цього в комплексну терапію хворих на ЦД з наявністю ураження опорно-рухового апарату доцільно включати препарати кальцію з провітаміном D<sub>3</sub>, а також хондропротектори, які позитивно впливають на стан хрящової тканини [8–12]. Таких препаратів у даний час на ринку України чимало, але не всі з них мають достатній клінічний ефект і не всі вивчені в повному обсязі. Тому подальше вивчення клінічних властивостей хондропротекторів і особливостей їх застосування у хворих з діабетичними остеоартропатіями є актуальним питанням, яке потребує постійної уваги клініцистів.

Метою даної роботи було визначення ефективності застосування оригінального глюкозаміносулфату (ДОНА) у хворих на ЦД з ознаками діабетичної остеоартропатії.

**Матеріал і методи.** Під спостереженням в умовах ендокринологічного відділення ХОКЛ знаходилось 38 хворих на ЦД з діабетичною остеоартропатією (17 чоловіків і 21 жінка) у стадії декомпенсації та субкомпенсації: 16 хворих на ЦД 1-го типу та 22 хворих на ЦД 2-го типу. Тривалість захворювання була від 6 до 30 років, вік хворих – від 35 до 65 років. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Основними клінічними проявами захворювань були біль (у всіх хворих), обмеження рухів у суглобах (27 хворих; 71,1 %), припухлість над суглобами (16 хворих; 42,1 %), їх деформація (12 хворих; 31,6 %) і осалгії (7 хворих; 18,4 %). Для верифікації діагнозу, поряд із загальноприйнятими методами досліджен-

ня, вивчали стан білкового спектра сироватки крові, вуглеводний обмін з визначенням глікемічного (глюкозооксидантний метод) і глюкозуричного профілів, рівня  $HbA_{1c}$ , у окремих хворих – імунореактивного інсуліну, а також визначали ліпідний спектр сироватки крові, біоеlementний баланс – вміст К, Са, Mg, Р. Крім того, вивчали активність лужної фосфатази, рівні серомукоїдів, сіалових кислот та С-реактивного протеїну сироватки крові, ревматоїдний фактор (за показаннями), визначали індекс маси тіла (ІМТ). Усім хворим проводили рентгенологічне дослідження опорно-рухової системи, реовазографію та інші інструментальні дослідження під час лікування у стаціонарі та через 8–12 тижнів після початку лікування.

**Результати та їх обговорення.** Всі обстежені хворі знаходились у стані декомпенсації або субкомпенсації. Середній рівень глюкози натщесерце у хворих на ЦД 1-го типу був вищий, ніж у хворих на ЦД 2-го типу, рівень  $HbA_{1c}$  у перших також був вищим. При цьому ІМТ був значно більший у хворих на ЦД 2-го типу (табл. 1).

У хворих з тривалим перебігом частіш за все серед патології опорно-рухового апарату було діагностовано системний остеопороз (29 випадків; 76,3 %) і LІМ-синдром (14 випадків; 36,8 %). У деяких пацієнтів відмічено поєднання декількох видів кістково-суглобової патології – остеопороз із LІМ-синдромом (14 випад-

ків; 36,8 %) або остеопороз із суглобом Шарко (2 випадки; 5,3 %).

При проведенні біохімічних досліджень у ряді випадків відмічалось підвищення рівня сіромукоїдів і сіалових кислот у сироватці крові. При визначенні біоеlementного балансу спостерігалось зниження вмісту фосфору сироватки крові і гіперкальціурія, які були більш вираженими у хворих на ЦД у стадії декомпенсації та при тяжкому перебігу захворювання (табл. 2). Ці зміни, скоріш за все, обумовлені недостатністю інсуліну (абсолютною або відносною), що призводить до порушення метаболічних процесів і негативно впливає на стан кісткової матриці. У свою чергу, підвищення осмотичного діурезу при декомпенсації ЦД веде до порушення реабсорбції кальцію та фосфору в ниркових канальцях (наявність гіперкальціурії і гіперфосфатурії) і послідовно до негативного балансу кальцію, фосфору, іноді і магнію в організмі. У окремих хворих, що мали епізоди частотої декомпенсації в анамнезі, відмічена тенденція до більш швидкого розвитку не тільки ангіопатій, але й різного роду діабетичних остеоартропатій.

Отримані результати свідчать про порушення фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на ЦД, особливо при його декомпенсації, і тим самим обґрунтовують необхідність медикаментозної корекції виявлених порушень. З урахуванням цього всі хворі за методом лікування були розподілені на дві групи. На тлі

Таблиця 1. Показники вуглеводного обміну у хворих на ЦД ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група	Хворі на ЦД	
		1-го типу	2-го типу
Глюкоза сироватки крові натще, ммоль/л	4,46±0,20	11,75±0,70*	9,35±0,60*
Глікозильований гемоглобін, %	5,47±0,16	9,40±0,25*	8,25±0,23*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,40±0,87	25,60±0,74 <sup>#</sup>	31,30±0,68 <sup>#</sup>

Примітка.  $p < 0,05$ ; \* вірогідно в порівнянні з групою контролю; <sup>#</sup> при порівнянні між групами хворих.

Таблиця 2. Окремі біохімічні показники у хворих на ЦД в динаміці лікування ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група	Хворі на ЦД		
		до лікування	через 2 тижні	через 8 тижнів
Са сироватки крові, ммоль/л	2,46±0,20	2,26±0,18*	2,37±0,08	2,47±0,10 <sup>#</sup>
Са сечі, ммоль/л	3,47±0,16	6,20±0,15*	4,56±0,40	3,68±0,30 <sup>#</sup>
Mg сироватки, ммоль/л	1,15±0,15	0,95±0,06	1,10±0,17	1,16±0,20
P сироватки, ммоль/л	0,93±0,07	0,80±0,05*	0,84±0,09	0,95±0,08 <sup>#</sup>
ЛФ, Од	1,20±0,08	1,12±0,06	1,13±0,09	1,20±0,09
Серомукоїди, Од	166,3±10,6	198,7±8,3*	186,5±14,5	178,7±9,8 <sup>#</sup>
Сіалові кислоти, Од	170,8±10,2	202,2±8,4*	197,6±11,4	177,3±12,5 <sup>#</sup>

Примітка.  $p < 0,05$ ; \* вірогідно у порівнянні з групою контролю; <sup>#</sup> вірогідно у порівнянні з даними до лікування.

стандартної терапії ЦД (дієта № 5, інсуліно-терапія або цукровознижуючі препарати) хворі 1-ї групи (18 осіб) отримували лікування з призначенням диклофенаку (75 мг 1–2 рази), 2-ї (18 хворих) – замість диклофенаку оригінальний глюкозаміносультат виробництва Rottapharm (Італія). Препарат призначався за схемою: по 2 мл в/м через день № 6, потім – по 1 пакетику внутрішньо кожного дня протягом трьох місяців.

Після закінчення курсу лікування у стаціонарі відмічена позитивна динаміка у хворих обох груп: зменшився больовий синдром в уражених суглобах (1-ша група – 10 хворих, 2-га – 12), збільшився об'єм рухів (6 та 7 хворих відповідно), зникли осалгії (4 та 7 хворих). За даними біохімічних досліджень сироватки крові (лужної фосфатази, серомукоїдів і сіалових кислот), відмічена незначна позитивна динаміка у хворих обох груп. Проте при проведенні контрольного обстеження через три місяці мала місце вірогідна нормалізація мінерального балансу в обох групах.

При аналізі показників болі за ВАШ-шкалою було відмічено достовірне зниження болю через 4 тижні після початку лікування в обох групах. До 12-го тижня після початку лікування в групі хворих, які отримували оригінальний глюкозаміносультат (ДОНА), біль зменшився на 52 %, тоді як у групі хворих, які застосовували диклофенак, – на 33 %, що свідчить про чіткий вплив препарату ДОНА на больовий синдром.

Оцінка ефективності даних методів лікування проводилась також з урахуванням динаміки поліпшення функції суглобів. При цьому відмічалось більш виражене поліпшення функції через 12 тижнів у групі хворих, які приймали препарат ДОНА, – на 52 % у порів-

нянні з групою хворих, які застосовували диклофенак, – тільки на 33 %. Відмічено також, що оригінальний глюкозаміносультат (ДОНА) не впливає негативно на перебіг ЦД.

Отже, встановлена здатність оригінального глюкозаміносультату (ДОНА) позитивно впливати на зменшення больового синдрому та поліпшення функції уражених суглобів. Відмічена гарна переносимість препарату.

Наведені дані вказують на наявність уражень опорно-рухового апарату у хворих на ЦД, що потребує комплексної медикаментозної корекції з включенням до схем лікування таких препаратів, як оригінальний глюкозаміносультат (ДОНА).

### Висновки

1. У хворих на цукровий діабет спостерігаються порушення мінерального обміну, які проявляються порушенням фосфорно-кальцієвого обміну і в разі тривалого перебігу призводять до ураження кісток і суглобів – діабетичних остеоартропатій.

2. Характерними клінічними критеріями діабетичних остеоартропатій є біль у суглобах, синдром обмеження рухливості суглобів, осалгії, наявність рентгенологічних змін (остеопороз), що пов'язано з втратою мінеральної щільності кісткової тканини, порушенням фосфорно-кальцієвого обміну, що, у свою чергу, призводить до порушення структури суглобових хрящів.

3. Використання оригінального глюкозаміносультату (ДОНА) у хворих на цукровий діабет протягом не менш 14 тижнів приводить до скорого та повного ефекту, що проявляється зменшенням больового синдрому і поліпшенням функції суглобів у більш стислі терміни в порівнянні з іншими препаратами.

### Література

1. *Hypponen E., Laara E., Jarvelin M.* Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–03.
2. *Балаболкин М.И.* Диабетическая остеоартропатия и синдром диабетической стопы. *Диабетология*. М.: Медицина, 2000: 439–452.
3. *Герасимчук П.О.* Ураження кісткової системи ступні при цукровому діабеті (діабетична остеопатія). *Шпитальна хірургія* 1999; 2: 130–135.
4. *Балацкий Е.Р., Ковальчук В.С.* Остеомическое и остеоартропатическое нарушение при синдроме диабетической стопы. *Клін. хірургія* 2001; 8: 5–6
5. *Іванюта Л.І., Корнацька А.Г., Беліс Н.І. та ін.* Стан мінерального обміну у жінок з ендокринною неплідністю. *Укр. ревматол. журн.* 2001; 1 (3): 49–51.
6. *Ringe J.D.* Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with calcium, vitamin D and D-metabolites: Glucocorticoid-induced osteoporosis. Eds. A. Giustina et al. *Front Horm. Basel: Res. Karger*, 2002; 30: 127–135.
7. *Zella J.M., DeLuca H.* Vitamin D and autoimmune diabetes. *Cell. Biochem.* 2002; 88: 216–222.
8. *Шварц Г.Я.* Витамин Д и Д-гормон. М.: Анахарсис, 2005. 152 с.
9. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis. *Annals Rheumatic diseases* 2005; 64: 669–681.
10. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *NEJM* 2006; 354: 795–808.
11. Nutritional supplements for knee osteoarthritis – still no resolution. *Ibid*: 858–860.
12. Glucosamine for osteoarthritis. *Evidence-Based Healthcare & Public Health* 2005; 9: 322–331.

**ДИАБЕТИЧЕСКИЕ ОСТЕОАРТРОПАТИИ И СПОСОБЫ ИХ КОРРЕКЦИИ*****В.Н. Хворостинка, В.А. Федоров, Н.К. Александрова, Н.В. Ерахторина***

Обследовано 38 больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов в стадии компенсации и субкомпенсации с наличием диабетической остеоартропатии, которая чаще всего проявлялась ограничением движений в суставах, припухлостью над суставами, их деформацией, оссалгиями. Изучено состояние минерального баланса у больных, которое характеризовалось нарушением фосфорно-кальциевого обмена. Проведена сравнительная оценка применения в комплексной терапии диклофенака и оригинального глюкозаминосульфата (ДОНА). Доказано преимущество препарата ДОНА по сравнению с диклофенаком при лечении диабетических остеоартропатий.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетические остеоартропатии, диклофенак, оригинальный глюкозаминосульфат (ДОНА).

**DIABETIC OSTEOARTHRORATHY AND METHODS OF ITS CORRECTION*****V.M. Khvorostinka, V.O. Fedorov, N.K. Alexandrova, N.V. Erakhtorina***

A 38 years old patients was inspected by saccharine diabetes mellitus type 1 and type 2 in the stage of compensation and subcompensation with diabetic osteoarthropathy. The main complains: decrease workability of joints, joints oedema, deformation and ossalgias. The state of mineral balance was studied in patients, which was characterized by violation of phosphoric-calcium exchange. The therapy in different groups were included diclofenak and original glukosaminosulphatis (DONA). DONA showed prevalence in treatment of patients with diabetic osteoarthropathy.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic osteoarthropathy, diclofenak, original glukosaminosulphatis DONA.

*Поступила 23.01.09*

## ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

*И.И. Топчий, А.Б. Тверетинев, Г.А. Кордеро*

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

Изучали влияние аторвастатина на функциональные свойства нейтрофилов у больных диабетической нефропатией. Установлено, что сочетанное применение аторвастатина и ингибиторов АПФ на фоне гипогликемической терапии приводит к уменьшению содержания адгезивных молекул и агрегации нейтрофилов, что способствует стабилизации локального воспалительного процесса и улучшению функции почек у больных диабетической нефропатией с сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** *диабетическая нефропатия, статины,  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты, нейтрофилы, ICAM, VCAM, эндотелий.*

Чрезвычайно высокая сердечно-сосудистая смертность, связанная с хронической болезнью почек (ХБП) у больных с сахарным диабетом (СД), является областью интенсивного исследования. Большое количество рандомизированных, управляемых испытаний свидетельствует, что для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий очень эффективными являются статины [1]. Уровень их влияния на функцию почек у пациентов с умеренной стадией ХБП (3-я стадия; СКФ=30–59 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>) сопоставим с таковым у индивидуумов с нормальной почечной функцией [2]. Кроме того, есть доказательства, что статины оказывают полезное влияние на риск сердечно-сосудистых событий у пациентов после пересадки почки [3]. Негативные результаты рандомизированного, управляемого исследования [4], авторы которого изучали влияние терапии статинами на сердечно-сосудистые события у диабетических пациентов, находящихся на лечении методом гемодиализа, дали четкий посыл исследователям и врачам в этой области – все должно делаться гораздо раньше [4]. Есть достаточно доказательств, чтобы продолжать лечение статинами у многих пациентов с 3-й стадией ХБП, и хотя исследование, представленное С. Wanner [4], свидетельствует о неэффективной терапии статинами у больных с 4-й стадией ХБП, было бы преждевременно останавливать или отрицать терапию статинами в этой популяции в настоящее время. Особенно это касается больных ХБП без выраженных нарушений функции почек.

Таким образом, несомненный гиполипидемический эффект статинов не всегда сопровождается улучшением течения заболевания, а снижение уровня холестерина еще не преду-

преждает развития сердечно-сосудистых осложнений. Список предполагаемых механизмов влияния статинов, объединенный под несколько загадочным термином «плейотропные эффекты», пополняется с каждым годом. Доказано, что статины уменьшают экспрессию мРНК и содержание интерлейкинов и моноцитарного хемоаттрактантного протеина, уменьшая воспалительную реакцию и блокируя пролиферативные процессы при атеросклерозе; способствуют стабилизации атеросклеротической бляшки. В патогенезе начальных изменений почек при СД также показана роль активации NF- $\kappa$ B в клетках белой крови и клетках сосудистого эндотелия, который способствует транскрипции множества генов, включая цитокины, адгезивные молекулы, NO-синтазы [4, 5]. Как и при развитии атеросклероза, в повреждении сосудов почек принимает участие воспалительный компонент с проникновением нейтрофилов в субэндотелиальное пространство с отслоением эндотелия, образованием эрозий, развитием альбуминурии [6, 7]. Логично было предположить, что одним из эффектов статинов может быть их воздействие на клетки врожденной иммунной системы. В этой связи целью работы было установление влияния аторвастатина на функционально-морфологические свойства нейтрофилов у больных диабетической нефропатией (ДН).

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 90 больных СД, осложненным ДН (из них 28 – с СД 1-го типа, 51 – с СД 2-го типа). Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц. Среди обследованных было 36 мужчин и 44 женщины, средний возраст пациентов – (52,8 $\pm$ 8,6) года. Длительность заболевания СД колебалась в широких

пределах (от 3 до 28 лет), в среднем составляла 15,5 лет.

Диагноз и стадию ДН устанавливали в соответствии с классификацией С.Е. Mogensen (1983) на основании общеклинических методов обследования (клинические анализы крови и мочи, гликемический профиль, среднесуточная глюкозурия, определение микроальбуминурии, уровня общего белка, уровня креатинина и мочевины в крови и моче, ультразвуковое исследование паренхимы почек, офтальмоскопическое исследование глазного дна, измерение артериального давления). Исходные средние значения систолического артериального давления (АД) составили  $(198 \pm 17)$  мм рт. ст., диастолического –  $(102 \pm 14)$  мм рт. ст.

Из исследования исключали лиц с декомпенсацией СД, наличием первичной патологии почек (мочекаменная болезнь, инфекции мочевыводящих путей, врожденные аномалии мочевыводящих путей и почек), тяжелыми заболеваниями печени, злокачественными заболеваниями, заболеваниями системы крови. До лечения по наличию альбуминурии больные были разделены на три группы. По типу проводимой терапии больные были разделены на две группы. В 1-ю группу включены 42 пациента, получающие традиционное патогенетическое лечение ДН (базовую терапию): сахароснижающие препараты, эффективность которых обеспечивала достижение и поддержание удовлетворительной компенсации СД, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл, лизиноприл) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (лосартан). В случае, если целевые значения АД не достигались, дополнительно назначали антагонисты кальция и диуретики. Во 2-ю группу включили 37 пациентов, которым проводилась комбинированная терапия традиционными средствами (как в 1-й группе) в сочетании с аторвастатином (препарат Аторис фирмы КРКА). Последний назначался в дозе 10–40 мг в сутки в зависимости от выраженности дислипидемии. До и через 3 месяца пациентам проводили мониторингирование печеночных трансаминаз, в сыворотке крови определяли концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ферментативным методом на автоматическом анализаторе «Humagader» (Германия) с использованием наборов фирмы «Human» (Германия). Общие липиды разделяли на фракции на силиконовых пластинах (Merck). Содержание рецепторов адгезивных молекул ICAM (CD-54), VCAM (CD-106) и L-селектин на поверхности клеток определяли с помощью моноклональных антител в соответствии с инструкцией фирмы-изготовителя eBioscience

(США). Спонтанную адгезию нейтрофилов изучали спектрофотометрическим методом, N-Formyl-Met-Leu-Phe (ФМЛФ)-активированную агрегацию нейтрофилов определяли по изменению световой трансмиссии.

**Результаты и их обсуждение.** Достоверной разности экспрессии ICAM, VCAM и L-селектин по таким показателям, как пол и возраст, у больных выявлено не было. У больных без ДН не было отмечено выраженного повышения активационно-адгезионной способности нейтрофилов. Данные показатели достоверно не отличаются от показателей контрольной группы. При увеличении тяжести течения заболевания отмечается тенденция к повышению экспрессии ICAM на нейтрофилах: у больных ДН I стадии показатель экспрессии на нейтрофилах увеличен на 50 %, у больных с ДН II стадии показатель экспрессии VCAM достоверно увеличен в 3,6 раза. Максимальная активационно-адгезионная способность нейтрофилов наблюдалась на стадии протеинурии (повысилась в 1,9 раза),  $p < 0,05$ . У больных ДН также отмечается тенденция к повышению экспрессии VCAM на нейтрофилах (у больных с ДН и микроальбуминурией на 80 %),  $p < 0,05$ . Максимальная активационно-адгезионная способность нейтрофилов наблюдалась у больных ДН III стадии (показатель экспрессии VCAM увеличен в 2,2 раза),  $p < 0,05$ , что может быть связано с активно протекающими атеросклеротическими процессами. Выявлено достоверное повышение уровня экспрессии L-селектин на нейтрофилах во всех группах больных в сравнении с контрольной группой. У больных ДН II стадии было зафиксировано повышение экспрессии данной молекулы адгезии в 1,8 раза,  $p < 0,05$ . Экспрессия L-селектин на нейтрофилах (у больных ДН III стадии) увеличилась в 2,9 раза,  $p < 0,05$ .

При корреляционном анализе выявлена прямая значимая связь между показателями адгезии нейтрофилов и экспрессии адгезивных молекул (ICAM, VCAM, L-селектин) ( $r=0,84$ ,  $r=0,88$ ;  $r=0,92$ ),  $p < 0,05$ .

Таким образом, адгезия нейтрофилов имела прямую связь интенсивной силы с экспрессируемыми молекулами адгезии – ICAM (CD-54), VCAM (CD-106), L-селектин (CD-62).

Установлено, что у больных СД, осложненным ДН, имеются выраженные нарушения липидного спектра плазмы крови, которые характеризуются повышением уровней ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, снижением уровня ХС ЛПВП (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, базовая терапия (1-я группа больных) приводит к снижению уровней ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, однако эти показатели не достигают контрольных значений, что свидетельствует о недоста-

Таблиця 1. Динаміка показателів ліпидного обміну у больних діабетическою нефропатією до і після лічення

Показатель	Контроль	Группы больных			
		1-я		2-я	
		до лічення	після лічення	до лічення	після лічення
ОХС, ммоль/л	4,50±0,45	6,45±0,37*	5,98±0,48	6,82±0,56*	5,16±0,26^
ТГ, ммоль/л	1,14±0,18	2,48±0,24*	1,86±0,19	2,86±0,64*	1,18±0,10^#
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,22±0,11	0,88±0,14	0,92±0,20	0,97±0,12	1,01±0,07
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,92±0,68	3,79±0,43*	3,22±0,38	3,64±0,51*	3,01±0,68
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,48±0,02	1,35±0,08*	0,84±0,06	1,28±0,04*	0,54±0,04^#
КА	2,68±0,30	6,31±0,46*	5,19±0,38	6,03±0,62*	3,54±0,42^#

Примечание.  $p < 0,05$ ; \* по сравнению с контролем, ^ по сравнению с показателями до лічення, # по сравнению с показателями 1-й группы.

точной медикаментозной компенсации гиперлипидемии. Комбинированное лічение, включающее патогенетическую терапию ДН с аторвастатином, приводило к достоверному уменьшению до оптимального уровня ОХС для данной категории пациентов. Существенно снижалась концентрация ХС ЛПНП и КА: эти показатели приближались к уровню контрольной группы. Содержание ТГ и ХС ЛПОНП достоверно снижалось к концу третьего месяца лічення, однако не достигало целевых значений. Проводимая терапия не оказывала влияния на величину ХС ЛПВП сыворотки крови, не было отмечено также достоверных различий между двумя группами в зависимости от вида лічення по такому показателю, как альбуминурия.

Влияние терапии на функциональные свойства нейтрофилов и адгезивные молекулы показано в табл. 2.

тивности 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы – фермента, участвующего в биотрансформации ГМ-КоА в L-мевалоновую кислоту, приводящая к нарушению биосинтеза холестерина в печени. Однако в последние годы большой интерес вызывают дополнительные молекулярные механизмы действия статинов, а именно предотвращение образования промежуточных продуктов биосинтеза ХС, так называемых изопренов – фарнезилпирофосфата (ФПФ), геранилгеранилпирофосфата (ГППФ). Эти продукты участвуют в посттрансляционной модификации ряда белков (G-белок, ядерные ламины, небольшие ГТФ-связывающие белки – Ras, Rho, Rab, Rac, Rap), которые являются «регуляторами» пролиферации, дифференцировки, митогенеза, апоптоза различных клеток. Именно этими механизмами объясняются многочисленные «холестерин-независимые»

Таблиця 2. Функциональные свойства нейтрофилов у больних діабетическою нефропатією після терапії

Показатель	Контроль	1-я группа	2-я группа
Количество больных	15	22	18
S-VCAM, нг/мл	743,3±22,6	899,4±33,7	799,1±27,8
Экспрессия VCAM на нейтрофилах, %	110,6±0,2*	23,6±1,8*	17,5±0,6
Экспрессия ICAM на нейтрофилах, %	8,5±0,6*	16,8±0,7	14,7±0,6
Спонтанная адгезия нейтрофилов, %	41,5±2,1*	61,8±3,6*	14,7±0,8

Примечание. \*  $p < 0,05$  по сравнению с показателями 2-й группы.

Как видно из данных табл. 2, лічение аторвастатином у больних ДН снижало содержание адгезивных молекул и адгезивные свойства нейтрофилов.

Согласно современным литературным данным, фундаментальным механизмом, определяющим гиполлипидемическое действие статинов, является обратимая ингибция ак-

(или плейотропные) эффекты статинов, которые, как полагают, во многом определяют их уникальную клиническую эффективность в отношении профилактики сердечно-сосудистых катастроф. Одно из последних объяснений эффективности статинов в лічении атеросклероза дано в работе [8]. Ее авторы показали, что активированные тромбоциты не толь-

ко рекрутируют CD-34 клетки-предшественники эндотелия к местам его отслоения, но и вызывают трансформацию клеток CD-34 в пенистые клетки. Одним из решающих факторов таких изменений является модификация свойств тромбоцитов под воздействием триглицеридов и липопротеидов низкой плотности. Авторы [9] полагают, что статины прерывают превращение клеток-предшественников в пенистые клетки и тем самым восстанавливают целостность эндотелиального слоя. Результаты, полученные нами в данном и в более ранних исследованиях по определению влияния  $\omega$ -3 ненасыщенных жирных кислот (агонистов PPA-рецепторов) на исследуемые показатели [6] согласуются с гипотезой авторов [8].

### Литература

1. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
2. Tonelli M., Isles C., Curhan G.C. et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004; 110: 1557–63.
3. Eiselein L., Wilson D.W., Lame M.W., Rutledge J.C. Lipolysis products from triglyceride-rich lipoproteins increase endothelial permeability, perturb zonula occludens-1 and F-actin, and induce apoptosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 292: 2745–53.
4. Wanner C., Krane V., Marz W. et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 238–248.
5. Крутиков Е.С., Топчий И.И. Динамика показателей цитокинового звена иммунитета у больных, получающих хроническую гемодиализную терапию. *Врач. практика* 2007; 4: 68–71.
6. Топчий И.И., Горбач Т.В., Куриенко А.Н., Денисенко В.П. Влияние  $\omega$ -3 ненасыщенных жирных кислот на показатели антиоксидантной системы, гемодинамику и метаболизм оксида азота у больных диабетической нефропатией с артериальной гипертензией. *Кровообіг та гемостаз* 2007; 3: 68–72.
7. Mayranpaа M.I., Heikkilа H.M., Lindstedt K.A. et al. Desquamation of human coronary artery endothelium by human mast cell proteases: implications for plaque erosion. *Coronary Artery Disease* 2006; 17: 611–621.
8. Daub K., Langer H., Seizer P. et al. Platelets induce differentiation of human CD34<sup>+</sup> progenitor cells into foam cells and endothelial cells. *FASEB* 2006; 20: 2559–61.
9. Holdaas H., Fellstrom B., Cole E. et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2929–36.

### ІМУНОМОДУЛЯТОРНИЙ ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ НЕЙТРОФІЛІВ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ

*І.І. Топчий, О.Б. Тверетінов, Г.А. Кордеро*

Вивчався вплив аторвастатину на функціональні властивості нейтрофілів у хворих на діабетичну нефропатію. Встановлено, що сукупне використання аторвастатину та інгібіторів АПФ на фоні гіпоглікемічної терапії приводить до зменшення вмісту адгезивних молекул і агрегації нейтрофілів, що сприяє стабілізації локального запального процесу та покращенню функції нирок у хворих на цукровий діабет.

**Ключові слова:** діабетична нефропатія, статини,  $\omega$ -3 поліненасичені жирні кислоти, нейтрофіл, ICAM, VCAM, ендотелій.

### IMMUNOMODULATORY INFLUENCE OF ATORVASTATIN ON FUNCTIONAL PROPERTIES OF NEUTROPHILES IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

*І.І. Топчий, А.В. Тверетінов, Г.А. Кордеро*

Comparative studying of influence of atorvastatin on functional properties neutrophiles in patients with diabetic nephropathy is spent. It is established, that therapeutic potential of statins might extend beyond cholesterol lowering, application of atorvastatin in DN patients leads to maintenance reduction adhesion molecules and aggregation neutrophiles, that promotes stabilization of local inflammatory process and improvement of function of kidneys in patients with DN.

**Key words:** diabetic nephropathy, statins,  $\omega$ -3 polyunsaturated fat acids, neutrophiles, ICAM, VCAM, endothelium.

Поступила 06.11.08

## ФІЗІОЛОГО-ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ АДАПТАЦІЙНО-КОМПЕНСАТОРНИХ РЕАКЦІЙ СПОРТСМЕНІВ-РУКОБОРЦІВ ПРОТЯГОМ ТРЕНУВАННЯ

*Л.В. Подрігало, Н.М. Філатова, О.І. Галашко, Г.Л. Нікуліна,  
С.А. Пашкевич, Ю.А. Веретельникова*

*Харківський національний медичний університет*

Досліджено зміни функціонального стану організму протягом тренування у спортсменів-рукоборців. З'ясовано, що обсяг тренувального навантаження та виразність проявів стомлення відрізняються в залежності від рівня майстерності. Динаміка показників, які ілюструють адаптованість організму, підтверджує відповідність навантажень функціональним можливостям.

**Ключові слова:** *армспорт, функціональний стан, адаптаційні зміни.*

Результати, отримані нами у попередніх дослідженнях [1, 2], підтверджують наявність певних морфофункціональних особливостей фізичного розвитку осіб, що займаються ручним і гирьовим спортом. Однак з'ясування найбільш інформативних показників фізичного розвитку для відбору дає можливість переважно статичної оцінки функціонального стану, а комплексне оцінювання підготовленості неможливо без урахування реакції спортсменів на різні види фізичних навантажень і, насамперед, на тренування.

Вивчення фізіологічних процесів, які проходять у динаміці тренувального циклу, відпрацювання методичних тренувальних схем, оптимальної побудови процесу підготовки спортсменів є актуальною проблемою.

Відомо, що механізм індивідуальної адаптації полягає в реалізації потенційних генетичних програм в актуальні можливості організму спортсменів. Зміни характеру і динаміки зовнішніх впливів протягом тренування приводять до формування функціональних систем, які забезпечують відповідні пристосувальні реакції організму спортсменів [3, 4], і багато в чому визначають результативність і успішність виступів на змаганнях. На наш погляд, такими складовими у спортсменів-рукоборців можуть бути розвиток сили, витривалості і координації м'язів кисті і передпліччя, стійкість нервової системи, ємність адаптаційно-компенсаторних механізмів.

Метою даної роботи було дослідження змін функціонального стану організму протягом тренування у спортсменів-рукоборців.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено за участю 25 спортсменів-рукоборців, розподілених на дві групи в залежності від рівня спортивної майстерності. До 1-ї групи (n=11) віднесені спортсмени від 1-го розряду і вище

(кандидати у майстри спорту, майстри спорту, майстри спорту міжнародного класу), до 2-ї (n=14) – спортсмени нижчих розрядів (2-го та 3-го). Середній вік учасників дослідження складав (20,09±0,58) і (19,14±0,46) років відповідно.

Організацію та побудову тренування оцінювали за допомогою стандартної методики хронометражу. Вплив тренувальних навантажень оцінювали за допомогою батареї тестів, до складу якої входили треморометрія, силова витривалість, артеріальний тиск (АТ) і частота серцевих скорочень (ЧСС), виконаних згідно з загальноприйнятими методами [5]. Крім того, за спеціальними формулами розраховували вегетативний індекс Кердо (ВІК), індекс недостатності кровообігу (ІНК) і індекс Робінсона (ІР) як показники, що найбільш адекватно відбивають реакцію серцево-судинної системи на фізичне навантаження [6].

Результати досліджень оброблено з використанням параметричних і непараметричних методів.

**Результати та їх обговорення.** Структурно тренування складалося із увідної частини (розминки), основної частини, яка включала спеціальні та базові вправи, та заключної частини, до якої входили дихальні вправи та вправи на розслаблення. Отже, побудова тренування відповідала основним вимогам щодо організації спеціальних форм занять фізичною культурою і спортом [3, 5]. Дослідження проведено протягом базового етапу підготовки, коли навантаження спортсменів відповідали запланованим.

Загальна щільність тренування складала (90,5±6,8) % у 1-й групі та (83,6±7,3) % у 2-й групі, моторна щільність – відповідно (80,3±8,2) та (73,7±9,9) %. Це дозволяє вважати організацію тренувань такою, що відповідає

основним гігієнічним вимогам. Відомості щодо середнього навантаження в залежності від виконуваних вправ наведені в табл. 1.

як у тонкій координації м'язів кисті, так і у силі витривалості, результати кистьової динамометрії вірогідно не відрізнялися, скла-

Таблиця 1. Середнє навантаження на одне тренування у спортсменів-рукоборців

Вид вправ	Навантаження, кг	
	1-ша група	2-га група
Для м'язів кисті	1350±50	900±40
Для м'язів передпліччя	3350±75	2000±80
Для м'язів плеча	2400±55	1000±60
Для м'язів грудей та спини	6500±90	3500±100
Інші	2000±60	2500±50
Усього за тренування	15600±65	9900±70

Примітка.  $p < 0,05$  відносно 2-ї групи.

Дослідження навантажень переконливо свідчить, що спортсмени вищого рівня майстерності мають більші функціональні можливості. Це дозволяє їм виконувати вірогідно більший обсяг навантажень, майже у півтора рази у порівнянні зі спортсменами 2-ї групи. Це, у свою чергу, впливає не тільки на фізичну підготовленість, але й на рівень енерговитрат, що повинно бути враховано при оцінці особливостей харчування і розробці відповідних рекомендацій.

Результати, отримані при оцінці функціонального стану на різних стадіях тренування, наведені в табл. 2-4. Вони дозволяють зробити висновок про відповідність тренувальних навантажень функціональним можливостям спортсменів обох груп, доказом чого є відсутність вірогідних відмінностей вивчених показників на всіх стадіях тренування.

Результати дозволяють говорити про близький функціональний рівень спортсменів

даючи ( $52,00 \pm 3,81$ ) кг у 1-й групі та ( $46,36 \pm 2,61$ ) кг у 2-й.

Порівняння результатів у динаміці тренування підтвердило, що у спортсменів 2-ї групи формується стан стомлення м'язової системи, який проявляється зменшенням силової витривалості, ознакою чого є зниження часу виконання проби Розенблата. Водночас у цих спортсменів з'ясовано скорочення часу, який витрачається на виконання треморометрії, що може бути розцінено як результат поліпшення тонкої координації під впливом тренувальних навантажень (табл. 2).

Стан серцево-судинної системи та динаміка індексів, що його відбивають протягом тренування, оцінювалися як індикатор адаптаційно-компенсаторного потенціалу (табл. 3).

Насамперед звертає на себе увагу те, що спортсмени 1-ї групи мають меншу ЧСС, що може бути розцінено як свідчення більш високої тренуваності і економічної роботи

Таблиця 2. Зміни тонкої координації і силової витривалості м'язів кисті у спортсменів-рукоборців протягом тренування

Стадія тренування	Час треморометрії, с	Кількість торкань, абс. ч.	Час проби Розенблата, с
До тренування	17,59±1,45	28,64±3,25	44,68±7,57
	18,36±1,63	27,29±2,04	44,46±6,71
Після розминки	17,14±1,61	27,36±3,26	45,47±4,60
	16,46±1,01	27,15±1,70	39,04±3,65
Спеціальні вправи	15,50±1,40	25,45±1,25	41,50±4,21
	14,93±1,04	24,43±0,95	39,71±7,77
Базові вправи	15,14±1,34	25,45±2,46	40,27±4,04
	15,50±1,00	24,64±1,07	44,61±6,51
Після тренування	14,85±1,37	26,20±3,25	33,05±3,45
	14,64±0,83*	26,43±2,28	29,50±2,98*

Примітки: 1. У кожному рядку верхній осередок – дані 1-ї групи, нижній – 2-ї.

2. \* Різниця з початком тренування вірогідна ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3. Динаміка стану серцево-судинної системи спортсменів-рукоборців протягом тренування

Стадія тренування	ЧСС	АТС, мм рт. ст.	АТД, мм рт. ст.	ВІК	ІР	ІНК
До тренування	67,91±2,53*	123,73±4,73	69,27±2,10	-3,30±4,75	84,67±5,18	1,83±0,06
	77,57±3,31	124,29±2,60	73,29±3,13	2,69±6,88	96,35±4,40	1,64±0,08
Після розминки	84,00±3,95 <sup>#</sup>	131,09±3,25	79,55±3,87 <sup>#</sup>	3,53±5,94	110,31±6,24 <sup>#</sup>	1,59±0,08 <sup>#</sup>
	88,92±4,29 <sup>#</sup>	130,14±3,36	78,36±2,87	9,44±5,04	116,74±7,30 <sup>#</sup>	1,50±0,07
Спеціальні вправи	87,73±4,79 <sup>#</sup>	133,18±4,50	89,27±2,68 <sup>#</sup>	2,67±7,55	116,90±7,72 <sup>#</sup>	1,57±0,11 <sup>#</sup>
	90,86±3,75 <sup>#</sup>	126,43±3,06	82,93±4,16	7,15±5,20	115,40±5,87 <sup>#</sup>	1,42±0,06 <sup>#</sup>
Базові вправи	87,45±5,10 <sup>#</sup>	130,91±5,54	77,27±3,39 <sup>#</sup>	7,47±8,24	115,12±9,17 <sup>#</sup>	1,54±0,10 <sup>#</sup>
	86,29±3,21	130,57±4,39	83,86±5,32	1,31±6,79	112,70±5,62 <sup>#</sup>	1,54±0,07
Після тренування	89,70±4,14 <sup>#</sup>	132,50±8,03	73,73±3,28	16,48±4,71* <sup>#</sup>	109,89±15,63	1,35±0,15 <sup>#</sup>
	82,57±3,64	122,64±2,28	78,86±2,50	2,05±5,65	101,49±5,21	1,52±0,07

Примітки: 1. У кожному рядку верхній осередок – дані 1-ї групи, нижній – 2-ї.

2. p<0,05; \* різниця з 2-ю групою вірогідна, <sup>#</sup> різниця з початком тренування вірогідна.

адаптаційних механізмів. Динаміка ЧСС у цій групі відбиває поступове збільшення навантаження протягом тренування, за рахунок чого проходить вірогідне зростання цього параметра протягом усього періоду тренування. Приріст ЧСС складає відповідно 23,69, 29,18, 28,78 і 32,09 %, що дозволяє говорити про максимальне збільшення інтенсивності тренувань під час спеціальних і базових вправ. Досить значний залишковий приріст ЧСС, на наш погляд, є ознакою недостатньої уваги спортсменів 1-ї групи до вправ на розслаблення, які дозволяють зняти фізичне збудження наприкінці тренування.

У спортсменів 2-ї групи знайдено вірогідне збільшення ЧСС після розминки і спеціальних вправ відносно вихідного рівня, у той час як після базових вправ і наприкінці тренування вірогідних змін не відзначено. Це дозволяє припустити порушення цими спортсменами вказівок тренера. Фізичне стомлення у першій половині тренування приводить до того, що вони виконують базові вправи без необхідної уваги і не отримують необхідного фізичного навантаження. Приріст ЧСС складав після розминки 14,63 %, після спеціальних і базових вправ 17,13 і 11,23 % відповідно, наприкінці тренувань – 6,45 %. Менша величина приросту ЧСС, на наш погляд, також підтверджує припущення про невиконання вказівок тренера спортсменами 2-ї групи і, як наслідок, недостатнє фізичне навантаження.

Динаміка АТ підтверджує це припущення. У спортсменів 2-ї групи не з'ясовано вірогідних змін цього параметра, що ілюструє недостатнє навантаження на серцево-судинну систему. У спортсменів 1-ї групи має місце вірогідне збільшення діастолічного тиску після розминки, спеціальних і базових вправ (p<0,05).

Розрахунок індексів дозволяє побачити взаємозв'язок між показниками та більш чітко оцінити стан адаптаційно-компенсаторних механізмів серцево-судинної системи. Інтересні висновки можуть бути зроблені при зіставленні значень ВІК. На цей час прийнято вважати, що значення ВІК більше 10 відповідає нормальному стану адаптації, від 0 до 9 – напрузі адаптації, а негативні значення ВІК – свідчення дезадаптації [7]. Незважаючи на значні коливання показника, з'ясовано, що у спортсменів 1-ї групи після тренування значення ВІК було вірогідно вище, ніж на початку, що вказує на стабілізацію адаптації під впливом тренувальних навантажень. При порівнянні з 2-ю групою також виявлено вірогідне підвищення ВІК наприкінці тренування, причому в «неуспішних» цей показник відбивав напругу адаптації. Тобто величина ВІК однозначно свідчить про оптимальність навантажень спортсменів 1-ї групи і невідповідність – 2-ї групи. В 1-й групі до тренування 90 % обстежених знаходилися у стані напруги і дезадаптації, після тренування кількість таких осіб скоротилася до 36 %, а у 2-й групі – відповідно 50 і 42,8 % обстежених, що свідчить про нормалізацію тренувальних навантажень у спортсменів 1-ї групи і може бути розцінено як стабілізація адаптаційно-компенсаторних механізмів. Наведені дані підтверджують процес урівноваження пристосувальних реакцій організму із зовнішніми впливами (у цьому випадку з тренувальними навантаженнями), який досягається шляхом економізації регуляції систем, відповідальних за фізичну адаптацію, що збігається з висновками, зробленими в роботі [3].

Аналіз ІНК також показує різну виразність реакцій на тренувальні навантаження. З'ясо-

Таблиця 4. Показники, що характеризують кореляційні структури, у динаміці тренувань у спортсменів різного рівня підготовленості

Показник	Групи	
	1-ша	2-га
Питома вага вірогідних зв'язків, %	31,11	24,44
	28,89	33,33
Питома вага значущих зв'язків, %	66,67	37,78
	42,22	55,56
Показник лабіалізації/синхронізації, %	16,77	11,47
	12,37	15,51
Середній коефіцієнт кореляції	0,29	0,47
	0,45	0,41

*Примітка.* У кожному осередку верхнє число – показник до тренування, нижнє – після тренування.

вано вірогідне зниження цього індексу у спортсменів 1-ї групи на всіх стадіях тренування порівняно з вихідним, що може бути розцінено як відбиття нормалізації роботи серцево-судинної системи. У спортсменів 2-ї групи зміни були виражені набагато слабкіше, зниження ІНК з'ясовано лише після спеціальних вправ, що дозволяє припускати наявність напруги під впливом тренувальних навантажень.

Динаміка ІР, що відбиває потужність роботи серцево-судинної системи [6], у групах була схожою. З'ясовано перевищення цього параметра в обох групах відносно вихідного після розминки, спеціальних і базових вправ, а після тренування вірогідної різниці встановити не вдалося. Також не виявлено вірогідних відмінностей між групами. Отже, ІР ілюструє напругу серцево-судинної системи протягом тренування у спортсменів обох груп, але не дає підстав говорити про наявність відмінностей цієї системи у спортсменів різного рівня підготовленості.

Р.М. Баєвський [8] з метою прогнозування станів на межі норми і патології пропонує досліджувати залежності кореляційних структур. Підтверджено, що перенапруга і виснаження регуляторних механізмів, характерні для донозології (у цьому випадку можна говорити про стан перетренованості), проявляються у зменшенні узгодженості елементів системи, погіршенні синхронізації, послабленні кореляційних зв'язків.

Для оцінки динаміки стану спортсменів протягом тренування було застосовано метод кореляційних структур [8], який дозволяє судити про стан і динаміку системи за якісними і кількісними особливостями кореляцій чинників, що її створюють (табл. 4).

Наведені результати відбивають варіанти змін функціонального стану у спортсменів різного рівня підготовленості під впливом тренувальних навантажень. Так, у 1-й групі па-

ралельно із деяким зменшенням кількості значущих і вірогідних зв'язків, зниженням коефіцієнта лабіалізації/синхронізації відбувається значне збільшення середньої кореляції структури, причому цей критерій збільшується від слабкої до середньої величини. Такі зміни дозволяють припускати, що у спортсменів високого рівня майстерності адаптація відбувається більш оптимальним шляхом, система становиться компактнішою, скорочуючи кількість зв'язків і водночас збільшуючи їхню силу, що, на наш погляд, є доказом сприятливого прогнозу стану. У 2-й групі спрямованість змін протилежна: під впливом тренувальних навантажень відбувається розхитування, своєрідне «розпушення» системи, характерне для збільшення в ній ентропії [9], що проявляється зростанням показника лабіалізації/синхронізації. Для компенсації цього стану збільшується кількість зв'язків, але їхня сила менша, тому середня кореляція системи знижується. Однак, на наш погляд, і в цій групі стан, який формується, є зворотним, що підтверджується збереженням середньої кореляції у межах середніх величин.

#### Висновки

З'ясовано, що обсяг тренувального навантаження залежить від рівня майстерності спортсменів, його величина повинна враховуватись при оцінці енерговитрат. Протягом тренування у спортсменів-рукоборців виникають зміни, характерні для фізичного стомлення, виразність яких також залежить від рівня підготовленості. Динаміка показників, які ілюструють адаптованість організму, свідчить про відповідність навантажень функціональним можливостям, а також процес економізації регуляції взаємовідношень між реакціями організму і зовнішніми впливами. Дослідження взаємозв'язків між показниками, що характеризують функціональний стан, вияви-

ло характер зрушень, які відбуваються під час тренування і є адекватним засобом оцінки адаптаційно-компенсаторних механізмів. Враховуючи простоту, доступність і інформа-

тивність застосованих методик, їх можна рекомендувати для повсякденного використання при плануванні тренувального процесу або розробці методичних схем.

### Література

1. *Подригало Л.В., Галашко А.И., Лозовой А.Д.* Сравнительная оценка антропометрического развития спортсменов силовых видов спорта. Педагогика, психология та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту: Зб. наук. пр. Харків: ХДАДМ, 2007; 3: 107–111.
2. *Подригало Л.В., Галашко А.И., Пашкевич С.А., Никулина Г.Л.* Использование метода индексов при оценке здоровья спортсменов гиревого спорта. Эпидемиология, экология и гигиена. Харьков, 2007. Ч. 2: 42–45.
3. *Рыбковский А.Г., Бондаренко В.П.* Основные закономерности адаптации в спортивной тренировке. Спорт для всіх 1998; 1: 30–43.
4. *Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г.* Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. 254 с.
5. Спортивная медицина. М.: Медицина, 1984. 384 с.
6. *Бобко Н.А.* Состояние сердечно-сосудистой системы у диспетчеров электрических сетей. Медицина труда и пром. экология 2002; 3: 8–12.
7. *Новиков В.С., Деряпа Н.Р.* Биоритмы, космос, труд. СПб.: Наука, 1992. 256 с.
8. *Баевский Р.М.* Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 1979. 282 с.
9. *Эткинс П.* Порядок и беспорядок в природе. М.: Мир, 1987. 224 с.

### ФИЗИОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫХ РЕАКЦИЙ СПОРТСМЕНОВ-РУКОБОРЦЕВ ВО ВРЕМЯ ТРЕНИРОВКИ

*Л.В. Подригало, Н.М. Филатова, А.И. Галашко, Г.Л. Никулина, С.А. Пашкевич, Ю.А. Веретельникова*

Изучены изменения функционального состояния организма во время тренировки у спортсменов-рукоборцев. Установлено, что объем тренировочных нагрузок и выраженность проявлений утомления отличаются у спортсменов разного уровня подготовки. Динамика показателей, иллюстрирующих адаптивность организма, подтверждает соответствие нагрузки функциональным возможностям.

**Ключевые слова:** *армспорт, функциональное состояние, адаптационные изменения.*

### PHYSIOLOGY-HYGIENIC ASSESSMENT OF FEATURES ADAPTIVE-COMPENSATORY RESPONSE OF ARM WRESTLING SPORTSMEN DURING TRAINING

*L.V. Podrigalo, N.M. Philatova, A.I. Galashko, G.L. Nikulina, S.A. Pashkevich, Yu.A. Veretelnikova*

It is studied functional condition changes of an organism during training at arm wrestling sportsmen. It is established, that the volume of training loadings and expressiveness of displays of exhaustion differ at sportsmen of a different level of preparation. Time history of the parameters illustrating adaptation of an organism, confirms equivalence of load to functional resource of an organism.

**Key words:** *arm wrestling, functional condition, adaptable changes.*

*Поступила 26.01.09*

## ПЕДІАТРІЯ

ФУНКЦІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ  
З СУКУПНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ*О.В. Ніколаєва, Н.В. Вергеліс**Харківський національний медичний університет  
Харківська обласна дитяча клінічна лікарня*

Обстежено 357 дітей з хронічними захворюваннями травної системи. У більшості з них встановлені зміни функції серцево-судинної системи (вторинна кардіоміопатія, судинна дистонія), які не залежать від розповсюдженості і тяжкості патологічного процесу в гастродуоденальній зоні. Одна з основних причин розвитку кардіоваскулярного синдрому – порушення нейрогуморальної регуляції серцево-судинної системи внаслідок вегетативного дисбалансу. Це обґрунтовує необхідність корекції порушень вегетативного гомеостазу у дітей з хронічною патологією травної системи для підвищення ефективності їх терапії.

**Ключові слова:** *серцево-судинна система, хронічні захворювання травної системи, вегетативна нервова система.*

Хронічні захворювання травної системи (ХЗТС) у дітей – одна з найбільш актуальних проблем сучасної педіатрії. Особливістю ХЗТС у сучасних умовах є багатofакторність і гетерогенність патогенезу, що обумовлено порушенням основних регулювальних систем організму [1, 2]. З одного боку, це призводить до обтяжування їх перебігу, з іншого – до втягування в патологічний процес не тільки сполучених органів травної системи, а й ряду інших органів і систем. Тобто ураження травної системи у дітей характеризується не тільки синтропією – наявністю двох або більше патогенетично зв'язаних захворювань, що закономірно виникають, але й інтерференцією – впливом одного захворювання на інше [3]. Особливий інтерес викликає сумісний перебіг гастроентерологічної патології і захворювань серцево-судинної системи. Частота таких сполучень обумовлена спільністю багатьох факторів, відповідальних за виникнення як гастроентерологічних, так і серцево-судинних захворювань. Найбільш значущими і загальними для обох груп захворювань є нерво-психічний фактор, зв'язаний з впливом на організм дитини стресових ситуацій [4].

Метою дослідження було з'ясування механізмів впливу хронічної патології травної системи на функціональний стан серцево-судинної системи у дітей для підвищення ефективності їх терапії.

**Матеріал і методи.** Обстежено 357 хворих дітей з ХЗТС віком 6–14 років: 175 (49,0 %) хлопчиків і 182 (51,0 %) дівчинки. Більшість дітей була старшою 11 років – (58,0±2,6) %,  $p<0,001$ . Для верифікації діагнозу проведено клінічне обстеження хворих і загальноприйняті лабораторні та інструментальні дослідження. Для вивчення функціонального стану серцево-судинної системи використовували електрокардіографію (ЕКГ) електрокардіографом «Bioset-6000», ФРН), ехокардіографію (ехоКГ) ехокардіографом «Sigma-21» фірми Kontron (Франція) [5, 6]. Вихідний вегетативний тонус (ВВТ) оцінювали за таблицею, розробленою у відділі вегетативної патології 1-го ММІ [7]. Отримані дані статистично обробили.

**Результати та їх обговорення.** Основним приводом до госпіталізації хворих дітей були скарги з боку травної системи: біль у животі у (86,6±1,8) %,  $p<0,001$ , зниження апетиту у (35,6±2,6) %, нудота у (59,1±9,3) %,  $p<0,001$ , відрижка у (42,6±9,3) %, печія у (32,5±2,5) %, порушення випорожнення у (9,5±1,6) % тощо. В результаті обстеження в усіх хворих була встановлена сукупна патологія органів травної системи. Найбільшу питому вагу склали діти з хронічним гастродуоденітом (ХГД), табл. 1. Із патології найчастіше спостерігались гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба – у (31,7±2,5) %, хронічний холеци-

Таблиця 1. Патологія травної системи, що діагностована у хворих, % від кількості хворих

Патологія	Кількість хворих
Виразкова хвороба ДПК	9,1±1,5
Хронічний гастродуоденіт	50,7±2,6*
Хронічний гастрит	12,0±1,6
Хронічний холецистохолангіт	16,2±2,0
Хронічний панкреатит	5,1±1,2
Дискінезія ЖВП	6,8±1,2

Примітка. \*  $p < 0,001$ . Тут і в табл. 2 і 3.

стит – у (37,5±2,6) %, диспанкреатизм – у (41,7±2,6) %, дискінезія жовчовивідних шляхів (ЖВП) – у (27,7±2,4) %.

При детальному обстеженні хворих звертала на себе увагу велика кількість скарг, які не мають безпосереднього відношення до патології травної системи: у першу чергу це скарги з боку нервової і серцево-судинної систем (табл. 2). Така різноманітність скарг свідчить про полісистемність функційних зрушень у хворих, що відбиває синтропічний перебіг ХЗТС.

Таблиця 2. Основні скарги хворих з боку серцево-судинної і нервової систем, ( $M \pm t$ ) % від кількості хворих

Скарги	Кількість хворих
Підвищена втомлюваність	31,7±2,5
Слабкість	16,2±2,0
Неврівноваженість, зміна настрою	76,2±2,3*
Цефалгії	68,9±2,5*
Запаморочення	42,0±2,6
Біль в ділянці серця	49,0±2,6

Таблиця 3. Дані об'єктивного дослідження серцево-судинної системи у хворих, ( $M \pm t$ ) % від кількості дітей

Клінічні параметри	1-ша група (n=51)	2-га група (n=196)	3-тя група (n=33)
Аритмічність тонів серця	62,7±6,8*	64,8±3,4*	69,7±8,1*
Приглушеність тонів серця	64,5±6,8*	65,3±3,4*	67,6±8,3*
Систолічний шум	77,0±2,2*	76,9±3,0*	78,1±7,3*
ЧСС			
підвищення	9,8±4,2	12,8±2,4	11,1±5,6
зниження	35,3±6,8	40,3±3,5	39,6±8,6
САТ			
підвищення	9,8±4,2	16,8±2,7	15,4±6,4
зниження	17,6±5,4	9,2±2,1	11,1±5,6
ДАТ			
підвищення	2,0±2,0	4,6±1,5	3,6±3,3
зниження	78,4±5,8*	60,2±4,9*	63,2±8,5*

Для визначення імовірних чинників, які обумовлюють порушення функції серцево-судинної системи, проведено аналіз функціонального стану серцево-судинної системи при різному ступені тяжкості патологічного процесу в гастродуоденальній зоні у 280 дітей: у 51 дитини (18,2 %) мав місце хронічний гастрит (ХГ) – 1-ша група, у 198 (70,0 %) – ХГД – 2-га група, у 33 (11,8 %) – виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК) – 3-тя група.

Аналіз клінічних даних з боку серцево-судинної системи показав, що у більшості хворих усіх груп спостерігалися аритмія, приглушеність тонів серця, систолічний шум функціонального характеру (переважно на верхівці), табл. 3; при цьому межі відносної тупості серця в усіх хворих були в нормі. В кожній групі були хворі з помірним відхиленням від норми показників ЧСС, систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ).

Середньостатистичні показники САТ, ДАТ, середнього АТ ( $AT_{сер}$ ) не виходять за межі нормативу, але має місце явна тенденція до зниження ДАТ; ЧСС помірно знижена у хворих 2-ї та 3-ї груп (табл. 4).

Для з'ясування можливих особливостей ЕКГ у хворих при різному ступені тяжкості патологічного процесу в гастродуоденальній зоні проведений аналіз середньостатистичних показників ЕКГ у хворих усіх груп (табл. 5). Значення показника ЧСС, висота та ширина зубця Р, тривалість інтервалу PQ у дітей всіх груп не виходили за межі нормативу; помірно подовжені інтервали QRS, QT (за рахунок поширення зубця Т), підвищена амплітуда зубця Т. Міжгрупове порівняння показників ЕКГ не виявило їх принципових відмін в залежності від розповсюдженості ураження слизової оболонки верхніх відділів травного каналу.

Ознак органічної патології серця за даними ЕКГ в жодного з хворих не було. Це під-

Таблиця 4. Рівень АТ і ЧСС у хворих, ( $M \pm t$ ) % від нормативу

Показники	1-ша група (n=51)	2-га група (n=196)	3-тя група (n=33)
САТ	99,5±1,2	101,2±0,7	100,6±1,6
ДАТ	87,0±1,2	88,3±0,8	87,3±1,6
АТ <sub>сер</sub>	97,3±1,2	101,2±0,8 <sup>^</sup>	99,9±1,6
ЧСС	96,3±1,4	95,1±0,9*	92,1±2,0*

Примітка. \*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,01$  порівняно з нормативом; <sup>^</sup>  $p < 0,05$  порівняно з 1-ю групою.

Таблиця 5. Показники ЕКГ у хворих ( $M \pm t$ )

Показники	1-ша група (n=45)	2-га група (n=98)	3-тя група (n=25)
ЧСС, % від норм.	100,30±1,92	96,0±1,0	100,2±3,0
Зубець Р, мм	1,18±0,09	0,98±0,05*	1,18±0,15
Зубець Р, с	0,084±0,001	0,0850±0,0007	0,082±0,002
Інтервал PQ, с	0,127±0,003	0,126±0,001	0,120±0,004
Комплекс QRS, с	0,128±0,040	0,0870±0,0009	0,089±0,003
Інтервал QT (ср. RR), % від норм.	107,90±0,97	107,20±0,41	107,90±1,26
Інтервал QT <sub>1</sub> (ср. RR), % від норм.	95,4±1,7	91,5±0,8*	95,3±2,4
Співвідношення R/T (II відв.), Од.	4,4±0,3	4,46±0,20	5,00±0,46
Співвідношення R/T (V <sub>3</sub> відв.), Од.	4,07±0,30	3,90±0,15	4,00±0,35
Зубець T (ср. RR), % від норм.	126,7±2,6	131,5±1,3	127,4±3,6
Зміщення сегм. ST (II відв.), мм	-0,014±0,070	0,022±0,050	0,13±0,12
Зміщення сегм. ST (V <sub>2</sub> відв.), мм	1,36±0,13	1,44±0,07	1,36±0,18
Зміщення сегм. ST (V <sub>5</sub> відв.), мм	0,113±0,08	0,323±0,050*	0,258±0,130

Примітка. \*  $p < 0,05$  порівняно з 1-ю групою.

тверджують і результати ехоКГ: найчастіше виявлялися пролапс стулок мітрального клапана – у (62,4±3,1) %,  $p < 0,001$ , помірна дилатація камер серця (переважно лівого шлуночка – ЛШ) – у (17,2±2,4) %, гіпо- або гіперкінезія міокарда – у (34,8±3,0) %. Статистично достовірної різниці між показниками центральної гемодинаміки при міжгруповому порівнянні не виявлено.

Отже, у більшості дітей з ХЗТС мають місце прояви дисфункції серцево-судинної системи, але характер і виразність клінічної симптоматики з боку серцево-судинної системи та показники інструментальних методів дослідження не залежать від розповсюженості та тяжкості патологічного процесу у верхніх відділах травного каналу. Зважаючи на те, що найбільш значущим і загальним для розвитку патології як травної, так і серцево-судинної системи є нервово-психічний фактор, ми провели дослідження у хворих функціонального стану ВНС для з'ясування його впливу на функцію серцево-судинної системи.

Хворі з ваготонічним ВВТ у серцево-судинній системі склали групу I (278 дітей, 77,9 %,  $p < 0,001$ ), з симпатико-тонічним ВВТ – групу II (79 дітей, 22,1 %); амфотонічний ВВТ у серцево-судинній системі не спостерігався.

Кількість хлопчиків і дівчаток у групі I виявилася майже однаковою, а в групі II більшість склали дівчатка (59,5 %).

Дані об'єктивного дослідження серцево-судинної системи у хворих в залежності від ВВТ наведені в табл. 6. У дітей групи I достовірно частіше, ніж у дітей групи II при аускультативній серця спостерігалися брадикардія, аритмічність і помірне зниження гучності тонів серця.

Звертає на себе увагу характер зміни АТ. У більшості дітей групи I САТ був у межах нормальних вікових коливань, а ДАТ – знижений. Тільки у половини хворих групи II САТ помірно підвищений, а ДАТ у такої ж кількості дітей знижений. Отже, в обох групах хворих реєструвалося як помірне підвищення АТ (частіше у хворих з симпатикотонією,  $p < 0,05$ ), так і помірне зниження АТ (частіше у хворих з ваготонією,  $p < 0,05-0,01$ ).

Середньостатистичні значення САТ, ДАТ і АТ<sub>сер</sub> у хворих обох груп в цілому не мають суттєвих відмін від норми, але має місце тенденція до їх зниження у хворих групи I та до підвищення у дітей групи II, які при їх міжгруповому порівнянні виявляються достовірними (табл. 7).

Середній рівень ЧСС також достовірно відрізняється ( $p < 0,001$ ): у хворих групи I помірно знижений, групи II – підвищений.

Таблиця 6. Дані об'єктивного дослідження серцево-судинної системи у хворих з ваготонічним (група I) і симпатико-тонічним (група II) вихідним вегетативним тонусом, ( $M \pm t$ ) % від кількості дітей

Клінічні параметри	Група I (n=278)	Група II (n=79)	p між групами
Аритмічність тонів серця	64,0±2,9 <sup>#</sup>	48,1±5,6	<0,05
Приглушеність тонів серця	66,9±2,8 <sup>#</sup>	50,6±5,6	<0,01
Систолічний шум	78,4±2,5 <sup>#</sup>	72,2±5,1 <sup>#</sup>	>0,05
ЧСС			
підвищення	5,8±1,4	63,3±5,5 <sup>#</sup>	<0,01
зниження	65,1±2,9 <sup>#</sup>	13,9±3,9	<0,001
САТ			
підвищення	11,9±1,9	50,6±5,7	<0,001
зниження	22,3±2,5	5,1±2,5	<0,01
ДАТ			
підвищення	0,7±0,5	17,7±4,3	<0,001
зниження	66,2±2,8 <sup>#</sup>	53,2±5,6*	<0,05

Примітка. \* p<0,01, # p<0,001 (внутрішньогрупове порівняння).

Таблиця 7. Рівень АТ і ЧСС у хворих з ваготонічним (група I) і симпатико-тонічним (група II) вихідним вегетативним тонусом, ( $M \pm t$ ) % від нормативу

Показники	Група I (n=278)	Група II (n=79)
САТ	99,0±0,6	107,3±1,3 <sup>^</sup>
ДАТ	86,6±0,6	93,6±1,5 <sup>^</sup>
АТ <sub>сер</sub>	97,9±0,6	106,8±1,4 <sup>^</sup>
ЧСС	91,9±0,6 <sup>#</sup>	105,1±1,5 <sup>^*</sup>

Примітка. \* p<0,05, # p<0,01 порівняно з нормативом; <sup>^</sup> p<0,001, порівняння між групами.

Показники ЕКГ у хворих в залежності від ВВТ наведені в табл. 8. Різноманітні порушення ритму серця, провідності і збудливості міокарда, порушення процесів реполяризації реєструвалися у 96,2 % (p<0,001) дітей групи I і 96,8 % (p<0,001) – групи II.

При вивченні функції автоматизму за даними ЕКГ встановлено, що у (82,5±2,5) % хворих групи I (p<0,001) і (90,3±3,8) % хворих групи II (p<0,001) мали місце різні варіанти порушення ритму серця (табл. 9).

Отже, у більшості дітей із ХЗТС мають місце функціональні зміни діяльності серця, які реєструються на ЕКГ. Встановлені відмінні параметрів ЕКГ у хворих з ваготонічним і сим-

Таблиця 8. Показники ЕКГ у хворих з ваготонічним (група I) і симпатико-тонічним (група II) вихідним вегетативним тонусом ( $M \pm t$ )

Показники	Група I (n=234)	Група II (n=62)	p між групами
ЧСС (ср. RR), % від норм.	94,7±0,8*	107,5±1,6 <sup>^</sup>	
Зубець P, мм	1,00±0,04	1,50±0,09 <sup>^</sup>	
Зубець P, с	0,0800±0,0006	0,080±0,002	>0,05
Інтервал PQ, с	0,130±0,001	0,120±0,001	<0,05
Комплекс QRS, с	0,090±0,005	0,070±0,001	<0,01
Інтервал QT (ср. RR), % від норм.	106,9±0,3	109,7±0,8 <sup>^</sup>	
Інтервал QT <sub>1</sub> (ср. RR), % від норм.	91,9±0,7	97,0±1,2 <sup>^</sup>	
Співвідношення R/T (II відв.), Од.	4,1±0,1	5,7±0,4 <sup>^</sup>	
Співвідношення R/T (V <sub>5</sub> відв.), Од.	3,6±0,1	5,1±0,3 <sup>^</sup>	
Зубець T (ср. RR), % від норм.	129,9±1,1	129,2±1,8	>0,05
Зміщення сегм. ST (II відв.), мм	0,13±0,04	-0,26±0,08 <sup>^</sup>	
Зміщення сегм. ST (V <sub>2</sub> відв.), мм	1,50±0,05	0,88±0,11 <sup>^</sup>	
Зміщення сегм. ST (V <sub>5</sub> відв.), мм	0,41±0,04	-0,13±0,06 <sup>^</sup>	

Примітка. p<0,001; \* порівняно з нормативом; <sup>^</sup> порівняння між групами.

Таблиця 9. Варіанти порушень ритму серця у хворих з ваготонічним (група I) і симпатикотонічним (група II) вихідним вегетативним тонусом, ( $M \pm m$ ) % від кількості дітей

Порушення ритму серця	Група I (n=234)	Група II (n=62)	p між групами
<i>Номотопні аритмії</i>			
Синусова аритмія	36,2±3,2	32,3±6,0	>0,05
Синусова брадикардія	7,7±1,7	1,6±1,6	<0,05
Синусова брадіаритмія	19,7±2,6	6,5±3,2	<0,01
Синусова тахікардія	2,1±0,9	24,2±5,5	<0,001
Синусова тахіаритмія	2,1±0,9	11,3±4,1	<0,05
Усього	67,8±3,1*	75,9±5,5*	>0,05
<i>Гетеротопні аритмії</i>			
Верхньоправопередсердний ритм	9,8±1,9	3,2±2,3	<0,05
Міграція водія ритму	9,4±1,9	3,2±2,3	<0,05
Екстрасистолія	1,3±0,7	3,2±2,3	>0,05
Усього	20,5±2,6	9,6±3,8	<0,05

Примітка. \*  $p < 0,001$  (внутрішньогрупове порівняння).

патико-тонічним ВВТ, що підтверджує значущість вегетативного впливу на функціональні характеристики серцевої діяльності.

Результати ехоКГ-дослідження хворих при різному ВВТ наведені в табл. 10. Як і в цілому по групах хворих, у дітей груп I і II найчастіше зустрічалися ПМК, помірна дилатація ЛШ, помірна гіпокінезія міокарда.

Вивчення показників центральної гемодинаміки показало, що середня величина серцевого індексу (СІ) у хворих обох груп не виходить за межі нормальних коливань, тобто у дітей має місце нормодинамічний режим центральної гемодинаміки (табл. 11). Однак значення СІ у хворих групи II достовірно вищі, ніж у дітей з парасимпатикотонією. Встанов-

Таблиця 10. Відхилення від нормативу анатомо-фізіологічних показників з боку серця у хворих з ваготонічним (група I) і симпатикотонічним (група II) вихідним вегетативним тонусом при ехоКГ-дослідженні, ( $M \pm m$ ) % від кількості дітей

Показники	Група I (n=181)	Група II (n=69)	p між групами
Помірна дилатація шлуночків серця	15,5±2,7	21,7±5,0	>0,05
Помірна гіпертрофія міокарда ЛШ	1,7±0,9	8,7±3,4	<0,05
Помірна гіпокінезія ЛШ	40,5±3,7	20,6±4,9	<0,01
Пролапс стулок мітрального клапана	69,6±3,4*	43,2±6,0 <sup>#</sup>	<0,001
Аномальні хорди в порожнині ЛШ	13,8±2,6	11,6±3,9	>0,05
Гіпертрофія папілярних м'язів і багатий трабекулярний апарат ЛШ	6,1±1,8	5,7±2,8	>0,05

Примітка. \*  $p < 0,001$ ; <sup>#</sup>  $p < 0,01$  (внутрішньогрупове порівняння).

Таблиця 11. Ехокардіографічні показники центральної гемодинаміки у хворих з ваготонічним (група I) і симпатикотонічним (група II) вихідним вегетативним тонусом, ( $M \pm m$ ) % від нормативу

Показники	Група I (n=45)	Група II (n=12)	p між групами
$V_c$	143,8±6,3 <sup>^</sup>	128,4±11,5*	>0,05
$V_d$	122,1±4,4*	130,6±6,9*	>0,05
$V_{уд}$	101,7±4,4	121,2±8,8	<0,05
$I_{уд}$	100,2±3,6	120,8±9,7	<0,05
СІ	88,1±3,6	116,8±6,3	<0,01
ФВ	88,7±1,7 <sup>#</sup>	97,8±3,6	<0,05
ЗПСО	100,2±7,6	72,6±3,4 <sup>^</sup>	<0,01
ЧСС	90,7±2,6*	102,0±4,4	<0,05

Примітки: 1.  $V_c$  – систолічний об'єм ЛШ,  $V_d$  – діастолічний об'єм ЛШ,  $V_{уд}$  – ударний об'єм,  $I_{уд}$  – ударний індекс, ФВ – фракція викиду, ЗПСО – загальний периферичний судинний опір.

2. \*  $p < 0,05$ ; <sup>#</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>^</sup>  $p < 0,001$  порівняно з нормативом.

лені відміни гемодинамічних показників у хворих обумовлені переважним впливом на серце і судини симпатикотонії (посилення діяльності серця, підвищення сили і частоти скорочень) або парасимпатикотонії (гальмування діяльності серця, зниження контрактильності, сили і частоти скорочень).

Усі відхилення від норми, зареєстровані на ЕКГ і ехоКГ, ми вважаємо проявами вторинної кардіоміопатії в результаті порушення нейрогуморальної регуляції діяльності серцево-судинної системи внаслідок вегетативної дисфункції. Деякі відміни параметрів функціонального стану серцево-судинної системи у хворих з ХГ, ХГД та ВХ ДПК (табл. 12)

Таблиця 12. Характеристика загального вихідного вегетативного тону, ( $M \pm m$ ) % від кількості дітей

ВВТ	1-ша група (n=51)	2-га група (n=196)	3-тя група (n=33)
Парасимпатикотонія	54,9±7,0*	63,3±3,4^	75,8±7,5^
Симпатикотонія	29,4±6,4	30,1±3,3	21,2±7,2
Амфотонія	15,6±5,1	6,6±1,8	3,0±3,0^

Примітка.  $p < 0,05$ ; \* внутрішньогрупове порівняння; ^ порівняно з 1-ю групою.

вірогідно також обумовлені особливостями вегетативного гомеостазу: по мірі зростання тяжкості патологічного процесу в гастродуоденальній зоні збільшується кількість хворих з ваготонічним ВВТ.

Таким чином, у переважній кількості дітей з ХЗТС спостерігаються функціональні зміни серцево-судинної системи (вторинна кардіоміопатія, судинна дистонія). Характер змін з боку серцево-судинної системи не залежить від розповсюдженості та тяжкості патологічного процесу в гастродуоденальній зоні.

Однією з основних причин розвитку кардіоваскулярного синдрому у дітей з ХЗТС є порушення нейрогуморальної регуляції функції серцево-судинної системи внаслідок вегетативної дисфункції. В комплексну терапію хворих ХЗТС необхідно включати не тільки кардіотрофні препарати, а й немедикаментозні і фармакологічні засоби для корекції ве-

гетативного дисбалансу. Це буде сприяти як нормалізації функції серцево-судинної системи, так і підвищувати ефективність лікування хронічної патології органів травлення у дітей.

### Література

1. Белоусов Ю.В. Гастроэнтерология детского возраста. Харьков: Консум, 2000. 528 с.
2. Баранов А.А., Шербаков П.Л. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии. Вопросы совр. педиатрии 2002; 1, 1: 12.
3. Белоусов Ю.В. Синтропия и интерференция в детской гастроэнтерологии. Сучасна педіатрія. Проблеми та перспективи: Матер. Укр. наук.-практ. конф. Харків, 2007: 53–54.
4. Белоусов Ю.В. Кардиологические аспекты детской гастроэнтерологии. Таврич. мед.-биол. вестник 2006; 9, 2: 101.
5. Осолкова М.К., Куприянова О.О. Электрокардиография у детей. М.: МЕДпресс-информ, 2001. 352 с.
6. Белозеров Ю.М., Болбиков В.В. Ультразвуковая семиотика и диагностика в кардиологии детского возраста. М.: МЕДпресс-информ, 2001. 423 с.
7. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. Под ред. А.М. Вейна. М.: Мед. информ. агентство, 1998. 752 с.

### ФУНКЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

*О.В. Николаева, Н.В. Вергелис*

Обследовано 357 детей с хроническими заболеваниями пищеварительной системы. У большинства из них установлены функциональные изменения сердечно-сосудистой системы (вторичная кардиоміопатія, судиниста дистонія), не зависящие от распространенности и тяжести патологического процесса в гастродуоденальной зоне. Одной из основных причин развития кардиоваскулярного синдрома являются нарушения нейрогуморальной регуляции функции сердечно-сосудистой системы вследствие вегетативного дисбаланса. Это обосновывает необходимость коррекции нарушений вегетативного гомеостаза у детей с хронической патологией пищеварительной системы для повышения эффективности их терапии.

**Ключевые слова:** *сердечно-сосудистая система, хронические заболевания пищеварительной системы, вегетативная нервная система.*

**FUNCTION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN CHILDREN WITH A COMBINED PATHOLOGY OF THE GASTROINTESTINAL SYSTEM*****O.V. Nikolayeva, N.V. Vergelis***

The study included 357 children with chronic disease of the gastrointestinal system. The majority had functional changes in the cardiovascular system (secondary cardiomyopathy, vascular vegetative disorder) not depending on the disease severity in the gastrointestinal zone. One of the main causes of cardiovascular syndrome development is disorder of neurohumoral regulation of the cardiovascular system due to vegetative disbalance. His necessitates correction of vegetative homeostasis disorders in children with chronic disease of the digestive system to improve the treatment efficacy.

***Key words:*** *cardiovascular system, chronic diseases of digestive system, vegetative neural system.*

*Поступила 25.12.08*

# ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ДИФТЕРІЇ У ЗАКЛАДІ ЗАКРИТОГО ТИПУ

*А.П. Подаваленко, Ж.М. Маніна, Ю.М. Завалко\*, Т.Є. Шевченко\**

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

*\*Дніпропетровська обласна клінічна психіатрична лікарня*

В умовах закритого закладу виявлені фактори, які можуть сприяти активізації епідемічного процесу дифтерійної інфекції. Спостерігається циркуляція токсигенних і нетоксигенних штамів коринебактерій дифтерії. Встановлено значний відсоток осіб, сприйнятливих до дифтерії. Відмічається виражена дія соціальних факторів.

**Ключові слова:** епідемічний процес, носії коринебактерій дифтерії, протидифтерійний антитоксичний імунітет.

У 80-х роках минулого сторіччя відбулася активізація епідемічного процесу дифтерії, яка у 90-х роках переросла в епідемію. З 1999 р., після офіційної заяви про її закінчення, відмічається зниження захворюваності на дифтерію [1]. У цей період основним джерелом поширення та підтримання епідемічного процесу дифтерійної інфекції були носії коринебактерій дифтерії. Формування бактеріоносійства та інтенсивність циркуляції *Corynebacterium diphtheriae* (*C.d.*) залежать від стану антибактеріального імунітету та впливу соціальних факторів (міграції населення, формування нових колективів, тісного спілкування тощо) [2, 3]. Напружений антитоксичний імунітет у носіїв токсигенних штамів *C.d.* перешкоджає розвитку маніфестної форми дифтерії. Якщо припустити наявність у нетоксигенних коринебактерій слабо вираженого токсигену, що не встановлюється загальноприйнятими методами, то зниження антитоксичного імунітету у носіїв нетоксигенних *C.d.* може сприяти розвитку захворювання на дифтерію [4, 5]. Природна та штучна активна імунізація населення зумовлює формування напруженого протидифтерійного антитоксичного імунітету. В період зниження захворюваності на дифтерію досягти високого захисного рівня імунного прошарку серед населення можна завдяки ефективній імунізації, яка залежить від багатьох факторів, у тому числі від стану людини, який проводиться щеплення. У хворих на психічні захворювання відмічається порушення функції гуморального імунітету [6], тому імунна відповідь на дифтерійний

анатоксин у них може бути слабкішою, ніж у практично здорових осіб.

В умовах широкої імунізації населення та низьких показників захворюваності на дифтерію заслуговує уваги вивчення епідемічного процесу дифтерії в групах підвищеного ризику захворювання.

Метою роботи було вивчення епідемічного процесу дифтерійної інфекції на підставі аналізу інтенсивності циркуляції *C.d.* та стану антитоксичного протидифтерійного імунітету в умовах закритого закладу.

**Матеріал і методи.** Дослідження проводилось у комунальному закладі «Дніпропетровська обласна клінічна психіатрична лікарня», який розрахований на 1681 ліжко. У закладі 38 ізолюваних спеціалізованих відділень. За показниками ефективності роботи койки: тривалість перебування хворого у стаціонарі складає 43,5–44,2 дня; робота койки за рік – 353–361 день, що свідчить про тісний та тривалий контакт хворих у відділенні та з персоналом лікарні. Щорічно до закладу поступає у середньому 16399 хворих, із них 778 дітей. Штат лікарні укомплектований, у закладі працює у середньому 2095 осіб, із них 1821 медичний працівник.

Епідеміологічний аналіз проводився з 1991 по 2006 р. з використанням інформаційно-статистичних матеріалів закладу: медичних карт стаціонарних хворих, звітних форм бактеріологічної лабораторії. Для вивчення протидифтерійного та протиправцевого імунітету досліджували сироватки крові у 55 носіїв коринебактерій дифтерії, із них 51 носій не-

токсигенних штамів *C.d.* та 4 – токсигенних штамів. Серед обстежених було 48 хворих з діагнозами: шизофренія, епілепсія, алкоголізм, енцефалопатія, дитячий церебральний параліч тощо і 7 співробітників закладу. На кожного обстеженого заведена індивідуальна карта анамнестичних даних і результатів медико-діагностичного дослідження, в якій зазначали діагноз хворого, характер носійства *C.d.*, інформацію про щеплення проти дифтерії та правця, результати серологічних досліджень тощо. За даними індивідуальних карт, персонал закладу був щеплений згідно з діючим Календарем щеплень, серед хворих на психічні захворювання 17 (35,4 %) осіб були щеплені за схемою, 9 (18,8 %) – з порушеннями схеми імунізації та 22 (45,8 %) особи не мали відомостей про щеплення. Рівні протидифтерійних і протиправцевих антитіл вивчали в реакції пасивної гемаглютинації з комерційними еритроцитарними діагностикумами (активність дифтерійного діагностикума – 1:6400, правцевого – 1:1280). Стан антитоксичного імунітету проти дифтерії визначали за наступними критеріями: титри 0–1:20 оцінювали нижче «захисних»; титри 1:40, 1:80 – як мінімальні та низькі; титри 1:160–1:1280 – як середні та високі. Рівні антитоксичного імунітету проти правця визначали за наступними критеріями: титри 0,1:10 оцінювали нижче «захисних»; титри 1:20, 1:40 – як мінімальні та низькі; титри 1:80–1:1280 – як середні та високі. Вивчали активність 14 антибіотиків до штамів різних біоваріантів коринебактерій дифтерії. Застосовували загальноприйнятий метод дифузії в агар з використанням дисків [7]. Отримані дані статистично обробили.

**Результати та їх обговорення.** З 1991 по 2006 р. у психіатричній лікарні зареєстрували 7 хворих на дифтерію, показник захворюваності коливався у межах 0,06–0,15 на 1000 хворих на психічні захворювання. Серед хворих на дифтерію двоє були щеплені проти дифтерії, інші не мали відомостей про імунізацію. Випадки дифтерії реєструвалися тільки у роки епідемії, переважно в осінньо-зимовий період (71,4 %). У 6 (85,7 %) хворих на дифтерію виділяли біоваріанти *gravis tox(+)*, що характерно для періоду останньої епідемії.

За 18 років спостереження у лікарні зареєстрували 927 носіїв *C.d.*, із них 910 осіб – пацієнти лікарні (у середньому 3,1 на 1000 хворих) та 17 осіб – співробітники лікарні (у середньому 0,5 на 1000 працівників). У 15,9 % носіїв *C.d.* виявили токсигенні штами коринебактерій дифтерії. Серед носіїв *C.d.* 152 (16,3 %) особи мали щеплення проти дифтерії. Випадки носійства реєструвалися в усіх відділеннях психіатричної лікарні, переважно в осінньо-зимовий період (63,7 %).

Порівнюючи два періоди епідемічного процесу дифтерійної інфекції (1991–1998 рр. – епідемія та 1999–2006 рр. – період поступового зниження), слід відмітити, що у період епідемії дифтерії носіїв токсигенних штамів виявляли у 18 разів більше, ніж реєструвалося хворих, а співвідношення токсигенних і нетоксигенних штамів *C.d.* становило 1:4,2. За період з 1999 по 2006 р. випадки захворювання не реєструвалися, зменшилося число носіїв токсигенних штамів *C.d.* майже у 4 рази і нетоксигенних – у 2 рази, при цьому співвідношення токсигенних і нетоксигенних складало 1:7,7. Припинення реєстрації клінічно виражених форм дифтерії привело до суттєвого зниження носійства токсигенних коринебактерій дифтерії. На фоні зниження циркуляції токсигенних і нетоксигенних форм *C.d.* співвідношення між ними зростає у бік нетоксигенних, що забезпечує стабільність положення коринебактерій дифтерії в екологічному балансі за рахунок нетоксигенних штамів *C.d.* (табл. 1).

В умовах закритого закладу, де виражено діють соціальні фактори (концентрація людей із різних місцевостей, тривале та тісне спілкування) та відмічається циркуляція токсигенних коринебактерій, у випадку накопичення значного відсотка осіб, сприйнятливих до дифтерії, може відбутися активізація епідемічного процесу дифтерійної інфекції. Крім цього, якщо зважати на наукові припущення щодо наявності у нетоксигенних штамів *C.d.* слабо вираженого токсигену, що не виявляється загальноприйнятими методами, то епідемічна ситуація може погіршитися через інтенсивну циркуляцію цих коринебактерій.

Аналіз структури мікробної популяції *C.d.* показав, що нетоксигенних культур за період спостереження реєструвалось у 5,6 рази більше, ніж токсигенних. Відмічалася циркуляція біоваріанта *gravis* (39,1 %), *mitis* (60,3 %) та *belfanti* (0,6 %). Серед токсигенних штамів *C.d.* біоваріанта *gravis* виявляли у 9,6 рази більше, ніж біоваріанта *mitis*, при цьому біоваріант *belfanti* не реєстрували. Серед нетоксигенних штамів, навпаки, біоваріанта *mitis* було у 2,3 рази більше, ніж біоваріанта *gravis*, і в 1,1 % зареєстрували біоваріант *belfanti*.

Домінування варіанта *gravis* серед токсигенних штамів є одним із факторів, що може негативно вплинути на епідемічну ситуацію дифтерії у закладі закритого типу.

Суттєвим фактором, який сприяє підтриманню носійства, є наявність супутньої мікрофлори слизових оболонок. Проведені дослідження показали, що у 32 (58,2 %) носіїв із 55 обстежених, окрім коринебактерій дифтерії, були виділені із носа та ротоглотки супутні мікроорганізми (стафілококи, стрептококи,

Таблиця 1. Циркуляція коринебактерій дифтерії у закладі закритого типу в різні періоди інтенсивності епідемічного процесу (в абсолютних показниках)

Рік	Хворі	Носії (+)	Носії (-)	Носії	Співвідношення			
					х:н(+)	х+н(+):н(-)	х:н	н(+):н(-)
1991	3	4	51	55	1:1,3	1:7,3	1:18,3	1:12,7
1992	2	15	68	83	1:7,5	1:4	1:41,5	1:4,5
1993	–	15	25	40	–	1:1,6	–	1:1,6
1994	1	82	131	213	1:82	1:1,6	1:213	1:1,6
1995	1	2	67	69	1:2	1:22,3	1:69	1:33,5
1996	–	1	7	8	–	1:7	–	1:7
1997	–	2	48	50	–	1:24	–	1:24
1998	–	4	136	140	–	1:34	–	1:34
1991–1998	7	125	533	658	1:18	1:5	1:94	1:4,2
1999	–	3	42	45	–	1:14	–	1:14
2000	–	–	20	20	–	–	–	–
2001	–	10	37	47	–	1:3,7	–	1:3,7
2002	–	3	56	59	–	1:18,7	–	1:18,6
2003	–	1	40	41	–	1:40	–	1:40
2004	–	2	23	25	–	1:11,5	–	1:11,5
2005	–	2	17	19	–	1:8,5	–	1:8,5
2006	–	1	12	13	–	1:12	–	1:12
1999–2006	–	32	247	269	–	1:7,7	–	1:7,7

Примітка. «х» – хворі на дифтерію; «н» – носії *C.d.*; «н(+)» – носії токсигенних штамів *C.d.*; «н(-)» – носії нетоксигенних штамів *C.d.*

клебсієли та ін.), що може утруднювати санацію носіїв коринебактерій дифтерії.

Вивчена чутливість і стійкість 32 виділених штамів різних біоваріантів *C.d.* до 14 антибіотиків. Проведений аналіз показав значний відсоток чутливих культур *C.d.* до цефазоліну (80,6 %), гентаміцину (75,0 %), бензилпеніциліну (74,1 %), еритроміцину (68,7 %), при цьому найбільший відсоток резистентних культур було виявлено до оксацикліну (32,2 %) і стрептоміцину (32,1 %). Не встановлено достовірної різниці між біоваріантами *gravis* і *mitis* за відсотками чутливості та резистентності до зазначених антибіотиків ( $p > 0,05$ ).

У 55 носіїв *C.d.* вивчали протидифтерійний та протиправцевий імунітет. Це були переважно носії нетоксигенних штамів (92,7 %), серед них біоваріант *gravis* виявляли у 39,3 % осіб, біоваріант *mitis* – у 52,9 %, біоваріант *belfanti* – у 7,8 % обстежених. За індивідуальними картками, 35,2 % осіб були щеплені згідно з Календарем щеплень, 21,5 % осіб мали порушення у схемі імунізації та 43,3 % осіб не мали відомостей про щеплення.

Серед серологічно обстежених було 4 носії токсигенних штамів *C.d.* біоваріанта *gravis*, із них 2 носії були щеплені згідно з Календарем щеплень, 2 – з порушеннями схеми імунізації. Аналіз протидифтерійного і протиправцевого антитоксичного імунітету показав, що носії

токсигенних штамів *C.d.* мають високий «захисний» рівень протиправцевого і протидифтерійного антитоксичного імунітету завдяки активній природній та штучній імунізації проти дифтерії та штучної імунізації проти правця.

Результати вивчення антитоксичного протидифтерійного та протиправцевого імунітету наведені в табл. 2. Як бачимо, серед обстежених 17,6 % осіб виявилися не захищеними від дифтерії, а 54,9 % осіб мали середні та високі захисні рівні антитіл. Не виявлено суттєвої різниці в показниках протидифтерійного імунітету між групами, які мали щеплення за різними схемами ( $p > 0,05$ ). Високий відсоток осіб, сприйнятливих до дифтерії, є одним із факторів, який при наявності токсигенних штамів *C.d.* може сприяти поширенню дифтерійної інфекції у закладі закритого типу.

Серед носіїв нетоксигенних штамів *C.d.* 98,0 % осіб мали захисні рівні протиправцевих антитоксинів, із них 90,2 % мали середні та високі захисні рівні, що свідчить про достовірність імунізації обстежених осіб.

#### Висновки

1. В умовах закритого закладу виявлено ряд факторів, які можуть сприяти активізації епідемічного процесу дифтерії: циркуляція токсигенних штамів коринебактерій дифтерії, переважно біоваріанта *gravis*, у колективі де виявлено 17,6 % осіб, сприйнятливих до

Таблиця 2. Протидифтерійний та протиправцевий антитоксичний імунітет у носіїв коринебактерій дифтерії, %

Імунітет	Рівень імунітету	Щеплення			
		за схемою імунізації	з порушеннями схеми імунізації	немає відомостей	всього
Протидифтерійний	Нижче захисного	22,2±9,7	27,3±13,4	9,1	17,6±5,3
	Низький	22,2±9,7	9,1	40,9±10,4	27,5±6,2
	Середній та високий	55,6±11,7	63,6±14,5	50,0±10,6	54,9±6,9
Протиправцевий	Нижче захисного	—	—	4,5	2,0
	Низький	5,6	18,2	4,5	7,8
	Середній та високий	94,9±5,4	81,8±11,6	91,0±6,1	90,2±4,1

дифтерії; виражена дія соціальних факторів (тривалі та тісні контакти), які у випадку виникнення осередку дифтерійної інфекції можуть зумовити поширення дифтерійної інфекції в колективі.

2. На фоні зниження циркуляції токсигенних і нетоксигенних штамів *Corynebacterium diphtheriae* співвідношення між ними зростає у бік нетоксигенних штамів, що забезпечує стабільність положення коринебактерій дифтерії в екологічному балансі за рахунок нетоксигенних штамів. Проте, якщо припустити наявність у нетоксигенних коринебактерій

слабо вираженого токсигену, то інтенсивна циркуляція цих штамів може також негативно вплинути на епідемічну ситуацію дифтерії у закладі закритого типу.

3. У більшості носіїв *Corynebacterium diphtheriae* (58,2 %) виявлені супутні мікроорганізми, які сприяють підтриманню носійства та утрудненню їх санації.

4. Виявлені чутливість і резистентність штамів коринебактерій дифтерії до найбільш поширених антибіотиків не змінилися і відповідають положенням «Інструкції бактеріологічної діагностики дифтерійної інфекції».

### Література

1. Красюк Л.С., Брижата С.І., Алаєва О.М. та ін. Характеристика епідемічного процесу дифтерії в м. Києві на сучасному етапі: Матер. наук.-практ. конф. «Вакцинопрофілактика керованих інфекцій та її безпека». К., 2006: 86–87.
2. Анохин В.А., Фаткуллина Г.Р., Сафина Н.А. и др. Эффективность гуморальной специфической защиты при различных клинических формах дифтерии. Эпидемиол. и инфекц. болезни 2004; 1: 20–23.
3. Дорошенко В.О., Буц О.Р., Бодакіна І.Г. Стан антитоксичного та антибактерійного імунітету при бактеріоносійстві токсигенних штамів *Corynebacterium diphtheriae* у дітей. Сучасні інфекції 2004; 1: 72–76.
4. Замотин Б.А., Кравцов Ф.Е., Наумович Л.С. и др. Основные тенденции эпидемического процесса дифтерии и возможности ее ликвидации в условиях крупного города. Журн. микробиол. 1986; 11: 21–23.
5. Мироненко Л.Г., Чулаченко Т.А. Дифтерийное бактерионосительство в закрытом коллективе. Эпидемиол. и инфекц. болезни 2002; 3: 20–22.
6. Погади Й. Иммунологические исследования. Руководство по психиатрии. Под ред. Г.В. Морозова. М.: Медицина, 1988: 292–305.
7. Гивенталь Н.И., Соболев В.Р., Ведьмина Е.А. и др. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков. М., 1983. 15 с.

### ХАРАКТЕРИСТИКА ЕПІДЕМІЧЕСКОГО ПРОЦЕСУ ДИФТЕРІЇ В УЧРЕЖДЕННІ ЗАКРИТОГО ТИПУ А.П. Подаваленко, Ж.Н. Манина, Ю.Н. Завалко, Т.Е. Шевченко

В условиях закрытого учреждения выявлены факторы, которые могут способствовать активизации эпидемического процесса дифтерийной инфекции. Наблюдается циркуляция токсигенных и нетоксигенных штаммов коринебактерий дифтерии. Установлен значительный процент лиц, восприимчивых к дифтерии. Отмечается выраженное действие социальных факторов.

**Ключевые слова:** эпидемический процесс, носители коринебактерий дифтерии, протидифтерийный антитоксический иммунитет.

### CHARACTERISTIC OF THE DIPHTHERIAL EPIDEMIC PROCESS IN ESTABLISHMENT OF A CLOSED TYPE A.P. Podavalenko, Zh.M. Manina, Yu.M. Zavalko, T.Ye. Schevchenko

It was detected factors of closed establishment, which can promote activation epidemic process of diphtheria infection. It is observed circulation of toxicogenic and not toxicogenic strains of *Corynebacterium diphtheriae*. It was found considerable per cent of sensitive persons to diphtheriae was determined. The expressed influence of social factors are ascertained.

**Key words:** epidemic process, carriers of *Corynebacterium diphtheriae*, antidiphtheric antitoxic immunity.

Поступила 04.11.08

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬТАНУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ МІКРОЕКОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ А

*В.М. Козько, А.В. Бондаренко, Я.І. Копійченко*

*Харківський національний медичний університет*

Дослідження показало можливість використання альтану в комплексному лікуванні хворих на гепатит А з метою корекції порушень мікрофлори кишечника та профілактики виникнення бактеріальних ускладнень і формування хронічних інфекційних процесів у шлунково-кишковому тракті та гепатобіліарній системі.

**Ключові слова:** вірусний гепатит А, дисбактеріоз товстої кишки, альтан.

Програма лікування хворих на гепатит А обмежується методами патогенетичної терапії. Відомо, що у хворих на гепатит А в порожнині кишечника створюються сприятливі умови для розвитку мікроекологічних порушень, активації умовно-патогенних мікроорганізмів у товстій кишці внаслідок порушень функціонального стану печінки, жовчовиділення, морфофункціональних розладів шлунка, підшлункової залози і кишок, порушень секреторно-ферментативної діяльності шлунково-кишкового тракту. Порушення мікрофлори кишечника у хворих на гепатит А, з одного боку, та обмеженість медикаментозного лікування – з іншого, обґрунтовують доцільність корекції мікроекологічних порушень [1].

«Золотим стандартом» у терапії і профілактиці порушень мікробіоценозу є застосування препаратів, що регулюють нормальну мікрофлору кишечника, – пробіотиків. Однак, незважаючи на досить широке використання пробіотиків, зокрема бактерійних препаратів, вони загалом не виправдали покладених на них надій через ряд суттєвих недоліків: специфічно обмежену антагоністичну активність штамів, які використовуються у виробництві; вузький спектр дисбіотичної корекції препаратів; залежність від кількості життєздатних мікробних клітин, що містяться в препараті; поліфакторність впливу екзо- і ендогенних чинників на долю різних співчленів пробіотика; залежність ефекту від адгезивної спроможності мікроорганізмів. Але перш за все недоліки обумовлені принциповими обмеженнями, зв'язаними зі швидкою елімінацією штамів, що вводяться в агресивне середовище. Бактеріологічний ефект, що іноді спостерігається, науково не обґрунтований і статистично недостовірний. Штами бакпрепаратів здатні фіксуватися лише на суворо визначених рецепторах слизових оболонок, конкуруючи у боротьбі за сайти адгезії [2]. До

сьогодні не відомий жоден мікроорганізм або комбінація мікроорганізмів, включених до складу пробіотичного препарату, які мали б таку багатофункціональність, що і звичайна нормальна мікрофлора, і могли б перешкоджати колонізації патогенів [3].

У деяких препаратах, виготовлених на основі лактобацил, міститься лактоза, і тому їхнє введення може призвести до ще більшого порушення абсорбції. Крім того, препарати на основі лактобацил і біфідобактерій протипоказані при інтолерантності лактози, тому що можуть викликати надмірний ріст грампозитивних бактерій, що призведе до збільшення метаболічного D-лактат-ацидозу в результаті вуглеводного обміну бактерій [4].

Можливий перенос плазмід резистентності від бактерій пробіотиків до патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Був продемонстрований перенос плазмід з *Lactobacillus reuteri* на *Streptococcus faecium*, а також з *S. faecium* на *S. faecalis* [3]. Збільшення кількості резистентних до ванкоміцину ентерококів може бути викликано пероральним використанням бактеріальних препаратів. Відомі випадки виникнення епідемій, викликаних мультирезистентними *S. faecium*, які мають здатність передавати стійкість до ванкоміцину іншим грампозитивним мультирезистентним бактеріям [5]. Доведено передачу плазмід резистентності до тетрацикліну від *Bacillus cereus* до *Bacillus subtilis*, а також перенос резистентності між *Clostridium difficile* і *B. subtilis* в обох напрямках, при цьому плазмідна ДНК виявлена не була [6]. Відзначалися поодинокі випадки виникнення ендокартиту, менінгіту, пневмонії і сепсису при введенні лактобацил [7, 8]. Описано випадки виникнення бактеріємії в результаті введення *B. subtilis* у звичайних дозах [9].

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування хворих на гепатит А

та профілактика формування хронічної патології з боку шлунково-кишкового тракту шляхом призначення вітчизняного фітопрепарату – альтану.

**Матеріал і методи.** Обстежено 30 хворих на жовтяничну форму гепатиту А віком від 17 до 45 років. Діагноз гепатит А був установлений на підставі клініко-епідеміологічних даних, результатів біохімічного та серологічного (ІФА) обстеження у випадку виявлення ІgМ до вірусу гепатиту А. Для виключення мікст-гепатитів паралельно проводили тестування сироватки крові на наявність маркерів гепатитів В та С. По випадковій ознаці хворі були поділені на дві групи. Хворі першої групи (контрольної) приймали базисну терапію, яка включала діету (стіл № 5), напівліжковий режим, проведення детоксикації при наявності вираженого інтоксикаційного синдрому та замісної терапії (полівітамінні комплекси, рибоксин); хворі другої групи приймали додатково альтан внутрішньо за 15–20 хв до їжі по одній таблетці (0,01 г) 3 рази на добу, курсом 1–2 місяці в залежності від тяжкості захворювання. Альтан – новий вітчизняний рослинний препарат, який містить комплекс речовин, отриманих із шишок вільхи клейкої та вільхи сірої, має антиоксидантні, мембраностабілізуючі, протизапальні та антимікробні властивості, не впливає на секреторну функцію шлунка. За часом госпіталізації, тяжкістю хвороби, віковим, статевим складом групи були схожі.

Популяційний рівень мікрофлори в порожнині товстої кишки вивчали бактеріологічним методом [10]. Обстеження проводили при надходженні до стаціонара та через 10 днів після початку проведення терапії. Популяційний рівень мікрофлори виражали в десяткових логарифмах колонієутворюючих одиниць в 1 г випорожнень (lg КУО/г). Отримані результа-

ти статистично обробили з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** Аналіз результатів мікробіологічного дослідження фекалій, проведеного у хворих на гепатит А в жовтушній період, виявив кількісні та якісні порушення стану мікрофлори товстої кишки до початку терапії в усіх хворих.

При вивченні токсичності альтану будь-які побічні явища у хворих виявлені не були. Протипоказання до призначення альтану також не були визначені.

При вивченні стану мікробіоценозу товстої кишки у хворих, яким призначали альтан, негативний вплив препарату на симбіотичну флору не встановлений. Відзначалася тенденція до відновлення нормальної мікрофлори товстої кишки. Порушення кишкового мікробіоценозу після проведеного курсу терапії альтаном відмічено тільки в 13,3 % випадків, у той час як у групі хворих, які отримували базисну терапію, мікроекологічні порушення зберігалися у 40 % хворих.

В таблиці наведені дані, які свідчать, що при застосуванні альтану спостерігалась виразна тенденція до відновлення мікрофлори кишечника на відміну від контрольної групи хворих, яка виражалась у підвищенні кількісного рівня аутохтонної флори та елімінації умовно-патогенних мікроорганізмів. При оцінці стану мікробіоценозу товстої кишки у хворих, які отримували альтан, не відзначено негативного впливу препарату на аутохтонну флору. У хворих, які отримували запропоновану терапію, спостерігалися достовірно більш високі показники біфідо- та лактофлори, ніж у хворих контрольної групи.

Нормалізація лакто- та біфідофлори досягається завдяки тому, що альтан має антагоністичну дію по відношенню до патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, що при-

*Клінічні дані та показники бактеріологічного стану біоценозу кишечника, (M±m) lgКУО/г*

Показники мікрофлори	Групи		p
	перша (контрольна)	друга	
Bifidobacterium spp.	8,0±0,5	10,4±0,9	<0,05
Lactobacterium spp.	6,9±0,5	8,9±0,5	<0,05
Esherichia coli lac+	7,5±0,3	7,7±0,2	>0,05
Esherichia coli lac-	4,8±0,3	2,1±0,8	<0,05
Esherichia coli lac±	5,8±0,3	5,2±0,3	>0,05
Candida albicans	4,4±0,2	2,3±0,4	<0,05
Staphylococcus spp.	4,2±0,2	2,1±0,5	<0,05
Streptococcus spp.	6,3±0,3	5,8±0,3	>0,05
УПМ родини Enterobacteriaceae	3,9±0,6	1,9±0,8	<0,05

*Примітка.* УПМ – умовно-патогенні мікроорганізми.

водить до підвищення колонізаційної переваги лакто- та біфідофлори в біоценозі кишечника, а також за рахунок антиоксидантних, мембраностабілізуючих і протизапальних властивостей препарату. Ця тенденція спостерігається при вивченні складу кокової та іншої флори. Кількісна та складова структура ешерихій у хворих, що приймали альтан та базисну терапію, значно різниться. Однак у частини пацієнтів, яким був призначений альтан, продовжували виділятися, хоча в значно менших кількостях, гриби роду *Candida*.

Отримані результати свідчать про можливість використання альтану в комплексному лікуванні хворих на гепатит А з метою корекції порушень мікрофлори кишечника, профі-

лактики виникнення бактеріальних ускладнень і формування хронічних інфекційних процесів у шлунково-кишковому тракті та гепатобіліарній системі.

#### Висновки

В усіх хворих на гепатит А формуються порушення як кількісного, так і якісного складу мікрофлори товстої кишки, що може призвести у частини хворих до формування хронічної патології з боку шлунково-кишкового тракту.

Використання в комплексній терапії хворих на гепатит А препарату Альтан дозволяє провести корекцію мікробіологічних порушень кишечника.

#### Література

1. Саєнко Т.С., Сидорчук І.Й., Сокол А.М. Видовий склад і популяційний рівень мікрофлори порожнини товстої кишки у хворих на гепатит А. Інфекц. хвороби 2002; 2: 60–63.
2. Секачева М.И. Пробиотики в клинической практике, кишечная микрофлора и окружающая среда. Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2003; 4: 2–6.
3. Урсова Н.И. Роль и место пробиотиков в лечении и профилактике различных заболеваний и состояний, обусловленных дисбиотическими нарушениями кишечника. Научн. обзор. М., 2002. 28 с.
4. Харченко И.В., Черненко В.В. Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника: Метод. рекомендации. К., 2000. 28 с.
5. Croucher S.C., Houston A.P., Bayliss C.E., Turner R.J. Bacterial population associated with different regions of the human colon wall. Appl. Environ. Microbiol. 1983; 45 (3): 1025–33.
6. Bergmark S. Colonic food: pre- and probiotics. Am. J. Gastroenterol. 2000; 95, 1: 5–7.
7. Sussman J.L., Baron E.J., Goldberg S.M. et al. Clinical manifestations and therapy of lactobacillus endocarditis: report of a case and review of the literature. Reviews Infect. Diseases 1986; 8: 771–776.
8. Casula G., Cutting S.M. Bacillus probiotics: spore germination in the gastroin-testinal tract. Appl. Environ. Microbiol. 2002; 68, 5: 2344–52.
9. Hansen Lars A., Yolken Robert H. Probiotics, other nutritional factors, and intestinal microflora. Nestle nutritional services 2001; 42: 305.
10. Грачева Н.М., Гончарова Г.И., Аваков А.А. Применение бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями, диагностика и лечение дисбактериоза кишечника: Метод. рекомендации. М., 1986. 23 с.

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЬТАНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ А

*В.Н. Козько, А.В. Бондаренко, Я.И. Копейченко*

Исследование показало возможность использования альтана в комплексном лечении больных гепатитом А с целью коррекции нарушений микрофлоры кишечника и профилактики возникновения бактериальных осложнений и формирования хронических инфекционных процессов в желудочно-кишечном тракте и гепатобилиарной системе.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит А, дисбактериоз толстого кишечника, альтан.

#### CORRECTION OF INTESTINAL MICROECOLOGICAL DISTURBANCES IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS A BY ALTANUM

*V.M. Kozko, A.V. Bondarenko, Ya.I. Kopychenko*

The received results testify to an opportunity of use Altanum in complex treatment of patients with hepatitis A, with the purpose of correction of intestine microflora disorders and prophylaxis of bacterial complications initiation and formation of chronic contagious processes in a gastrointestinal tract and hepatobiliary system.

**Key words:** viral hepatitis A, intestine dysbacteriosis, Altanum.

Поступила 20.10.08

## ГІНЕКОЛОГІЯ

## ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С ФИБРОМИОМОЙ МАТКИ

*В.А. Питько, И.А. Гузь, А.Д. Демиденко, Т.Л. Весич, О.А. Логинова**Харьковский национальный медицинский университет*

Установлено, что у больных с фибромиомой матки на фоне ожирения происходят патологические изменения, которые приводят к нарушению равновесия в гемокоагуляционном гемостазе и к эндотелиальной дисфункции, которая является одной из причин развития гипоксии, о чем свидетельствует повышение содержания эндотелина-1 в плазме крови и снижение циклического 3'-5'-гуанозинмонофосфата в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** фибромиома матки, ожирение, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, циклический 3'-5'-гуанозинмонофосфат.

Значительный интерес представляет изучение местных регулирующих систем сосудов, которые могут локально проявлять свою недостаточность, что и объясняет, почему именно артериальные сегменты склонны к заболеванию. В течение длительного времени исследования патогенеза хронических заболеваний сосудов в основном были направлены на изучение нарушений сократимости и склонности к повышенной пролиферации гладкомышечных клеток. В последующих работах раскрывалась патофизиологическая роль других клеточных систем сосудистой стенки. Стало очевидным, что эндотелий играет решающую роль в регуляции сосудистой стенки при физиологических и патологических состояниях. Многие важные его функции были открыты в течение последних 20 лет. В их числе участие эндотелия в образовании биологически активных веществ. Так, наружная поверхность эндотелиальных клеток содержит ангиотензинпревращающий гормон, который катализирует образование вазоконстрикторного ангиотензина II из неактивного предшественника ангиотензина I. Этот же фермент, называемый кининаза II, инактивирует брадикинин, мощный вазодилататор [1, 2].

Степень дисфункции эндотелия может быть различна даже при наличии одинаковых факторов риска. Сложности в исследовании нарушения дисфункции эндотелия определяются тем, что он является как медиатором патологических процессов, так и мишенью при сердечно-сосудистых заболеваниях. Вместе с тем, одним из мощнейших вазоконстрикторов, продуцируемых эндотелием сосудов, является эндотелин, представляющий собой естественно встречающуюся полипептидную

субстанцию с сильными вазоконстрикторными действиями. Авторы [3–5] выделили эндотелин из супернатанта культивированных свиных аортальных и эндотелиальных клеток дополнительным воздействием дезоксирибонуклеиновой кислоты. Эта субстанция и была названа эндотелином.

Сегодня очевидно, что эндотелий играет решающую роль в регуляции сосудистой стенки при физиологических состояниях [1]. Под эндотелиальной дисфункцией подразумевают дисбаланс между вазоконстрикторами (эндотелин-1) и вазодилататорами (эндотелиальный фактор релаксации – ЭФР). Большинство факторов, которые влияют на тонус сосудов, вызывают синтез и освобождение из эндотелия оксида азота, последний, в свою очередь, расслабляет гладкую мускулатуру сосудов. Уменьшение синтеза ЭФР в клетках эндотелия имеет место при артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, курении, сахарном диабете, которые в то же время являются факторами риска развития атеросклероза. Поскольку дисфункция эндотелия играет важную роль в патогенезе и клинических проявлениях атеросклероза, ее выявление имеет большое значение [2, 6, 7].

Целью работы было изучение функции эндотелия у больных с фибромиомой матки на фоне ожирения.

**Материал и методы.** В исследование включено 30 больных с фибромиомой матки на фоне ожирения в возрасте от 30 до 50 лет. Диагноз «фибромиома матки» устанавливался на основании анализа жалоб, анамнеза заболевания, данных физикального обследования, инструментальных и биохимических методов исследования (гинекологического статуса,

УЗИ органов малого таза). Изучали липидный обмен, функциональные пробы печени, характеризующие белковый, углеводный обмен, определяли эндотелин-1, циклический 3'-5'-гуанозинмонофосфат (цГМФ).

В ходе изучения данных анамнеза и клинического анализа полученного материала особое внимание уделяли перенесенным соматическим и гинекологическим заболеваниям, хирургическим вмешательствам, длительности заболевания, количеству диагностических выскабливаний, характеру консервативной терапии, сопутствующим нейро-обменно-эндокринным нарушениям. Устанавливали тип телосложения и степень ожирения, при определении которой использовали формулу Брока:  $\text{должная масса (кг)} = \text{рост (см)} - 100 + 10\%$ , то есть 91–110 %. Согласно классификации В.Г. Баранова (1972), выделяли четыре степени ожирения.

Эндотелин-1 в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора реактивов Endothelin-1; цГМФ – с помощью реактивов АО «Биоиммуноген» (Россия), позволяющих выявить содержание циклического нуклеотида от 0,8 до 2000 пмоль в 1 мл плазмы. Метод основан на конкуренции между адсорбированным на поверхности лунок планшета цГМФ и свободным (в калибровочной пробе или анализируемом образце) цГМФ за активные центры связывания аффинных кроличьих антител к цГМФ.

Полученные данные обработали с помощью методов вариационной статистики. Различия между сравниваемыми показателями считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** При поступлении в лечебное учреждение женщины предъявляли различные жалобы: маточные кровотечения в виде метроррагий (44,5 %), нерегулярные, продолжительно мажущиеся кровянистые выделения (33,3 %), боли в нижних отделах живота и пояснично-крестцовой области (52,7 %), быстрая утомляемость и общая слабость (22,2 %), дизурические расстройства (19,4 %), выражающиеся преимущественно в учащенном мочеиспускании. Степень выраженности тех или иных жалоб, проявлений заболевания зависела от различных факторов: возраста больной, преморбидного фона, локализации фиброматозных узлов, сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии. Среди женщин с фибриомой матки, у которых были беременности, но не было родов, шесть (20 %) страдали невынашиванием беременности: у пятерых (16,6 %) после выкидыша возник воспалительный процесс с последующим вторичным бесплодием, у одной (3,3 %) после выкидыша была эктопическая беременность, у троих (10 %) – не-

желанные беременности. Весьма характерными были сведения, касающиеся перенесенных ранее этими женщинами заболеваний. На первом месте были заболевания инфекционного характера – 87,0 %, сердечно-сосудистой системы – 44,4 %, органов пищеварения – 35,1 %. Особого внимания заслуживает факт установления тесной связи фибриомы матки и заболеваний системы кровообращения, особенно таких, как гипертоническая болезнь, хроническая ишемическая болезнь сердца, пороки сердца. Указание на их наличие можно считать важным критерием для диагностики фибриомы матки.

Значительная часть женщин ранее перенесла заболевания женских половых органов: эрозию шейки матки – 33,3 %, воспалительные заболевания придатков матки – 38,9 %, полип цервикального канала – 22,2 %. Часть этих заболеваний отразилась на состоянии репродуктивной функции у наблюдавшихся женщин, что требовало соответствующего лечения.

Многие больные находились на диспансерном учете на протяжении многих лет. За это время у части из них (24 %) было произведено диагностическое выскабливание полости матки, у 14,8 % – два выскабливания, у 5,6 % – три-четыре. В ходе гинекологического исследования были выявлены колебания размеров матки от соответствующих 5–6 до соответствующих 14 неделям беременности, у 61 % женщин размеры матки превысили соответствующие 5–8 неделям беременности. При бимануальном исследовании определялась увеличенная, плотной консистенции матка, нередко бугристой, узловатой поверхности, ограниченная в подвижности, что подтверждалось на УЗИ органов малого таза. Всем женщинам с фибриомой матки было произведено лечебно-диагностическое выскабливание полости матки. Результаты гистологического исследования слизистой тела матки свидетельствовали о преобладании железисто-кистозной гиперплазии эндометрия в 66,7 % случаев. Эти результаты согласуются с данными литературы о существенном значении гиперпластических процессов при опухолях половой системы у женщин.

Анализ данных анамнеза показал, с одной стороны, что исследуемые группы женщин были равнозначными, и это позволило провести сопоставление полученных результатов; с другой – данные соматического акушерского анамнеза были отягощены и указывали на необходимость проведения дополнительного исследования для оценки функционального состояния различных органов и систем.

Содержание эндотелина-1 у женщин на фоне ожирения был достоверно выше. При

анализе содержания эндотелина-1 у женщин с фибромиомой матки обнаружено, что с увеличением размеров матки до соответствующих 5–6 недель беременности в случае его повышения на 23,4 % по сравнению с контролем достоверных различий не было. Однако у женщин с увеличением матки до размеров в 9–10 недель беременности уровень эндотелина-1 был достоверно выше, чем у женщин с увеличением матки до размеров в 5–6 недель беременности.

Содержание цГМФ в плазме крови женщин с фибромиомой матки оказалось достоверно ниже, чем у женщин без фибромиомы. Не обнаружено существенных различий в уровнях цГМФ у женщин с различным увеличением матки.

Таким образом, нарушение эндотелиальной функции у женщин с фибромиомой матки проявляется как в увеличении содержания вазоконстриктора эндотелина-1, так и в уменьшении активности вазорелаксирующей субстанции – ЭФР.

У женщин с однократным и несколькими лечебно-диагностическими выскабливаниями выявлена тенденция к увеличению содержания эндотелина-1, в то время как отличий в концентрации цГМФ не обнаружено.

С помощью корреляционного анализа установлена достоверная положительная связь между содержанием эндотелина-1 у женщин с однократным и несколькими лечебно-диагностическими выскабливаниями матки ( $p < 0,05$ ). У женщин, которым было произведено от двух до четырех лечебно-диагностических выскабливаний полости матки, усугублялась дисфункция эндотелия в сторону более выражен-

ного преобладания вазоконстрикторных факторов регуляции сосудистого тонуса.

Наличие или отсутствие сопутствующей избыточной массы тела у женщин с фибромиомой матки, по всей вероятности, может оказывать некоторое влияние на функциональное состояние эндотелия. У женщин с сопутствующим ожирением концентрация цГМФ составила  $(7,06 \pm 0,62)$  нмоль/л. Уровень эндотелина-1 у женщин с фибромиомой матки и избыточной массой тела составил  $(14,29 \pm 1,47)$  нг/л. Наличие избыточной массы тела может рассматриваться как неблагоприятный фактор, способствующий нарушению функции эндотелия и усугубляющий течение заболевания. Повышение в плазме крови женщин с фибромиомой матки и ожирением содержания мощного вазоконстриктора эндотелина-1, обладающего пролиферативными свойствами, предрасполагает к развитию вазоспазма, тромбообразования, процессов пролиферации, ведущих к ишемии.

#### Выводы

У женщин с фибромиомой матки на фоне ожирения выявляется выраженная эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется повышением содержания эндотелина-1 в плазме крови и снижением уровня циклического 3'-5'-гуанозинмонофосфата в сыворотке крови.

Эндотелиальный фактор релаксации является антипролиферативным агентом, и его снижение способствует повышенной миграции и пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток в интиму, что, в свою очередь, ведет к развитию атеросклероза у женщин с фибромиомой матки в послеоперационном периоде.

#### Литература

1. *Haynes W.G., Ferro C.E., Webb D.J.* Physiologic role of endothelin in maintenance of vascular tone in humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 26, Suppl. 3: S183–S185.
2. *Sakurai T., Yanagisawa M., Masaki T.* Molecular characterization of the endothelin receptor. *Trends. Pharmacol. Sci.* 1992; 13: 103–108.
3. *Yanagisawa M.* The endothelin system a target for therapeutic intervention. *Circulation* 1994; 89 (3): 1320–22.
4. *Брехман Г.И., Мазорчук Б.Ф., Масиброда Н.Г.* Миома матки: психосоматические аспекты, консервативное лечение и профилактика. Иваново–Винница, 2000. 220 с.
5. *Levin E.R.* Mechanisms of disease: endothelins. *New Engl. J. Med.* 1995; 333, 6: 356–363.
6. *Lerman A., Holmes D.R., Malcolm R.B. et al.* Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation* 1995; 92 (9): 2426–31.
7. *Kramer B.K., Nishida M., Kelly R.A., Smith T.W.* Endothelins: myocardial actions of a new class of cytokines. *Circulation* 1992; 85 (1): 350–354.

#### ФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ФІБРОМІОМУ МАТКИ

*В.А. Пітько, І.А. Гузь, О.Д. Демиденко, Т.Л. Весіч, О.А. Логінова*

Встановлено, що у хворих на фіброміому матки на фоні ожиріння відбуваються патологічні зміни, які призводять до порушення рівноваги в гемокоагуляційному гемостазі та до ендотеліальної дисфункції, яка є однією з причин розвитку гіпоксії, про що свідчить підвищений вміст ендотеліну-1 в плазмі крові та зниження циклічного 3'-5'-гуанозинмонофосфату у сироватці крові.

**Ключові слова:** фіброміома матки, ожиріння, ендотеліальна дисфункція, ендотелін-1, циклічний 3'-5'-гуанозинмонофосфат.

**THE ENDOTHELIAL FUNCTION OF PATIENTS WITH LEYOMIOMA*****V.A. Pitko, I.A. Guz, A.D. Demidenko, T.L. Vesich, O.A. Loginova***

It was established that patients with leiomyoma at a background of obesity develop pathological changes inducing imbalance in hemocoagulatory hemostasis and endothelial dysfunction which is one of the reasons for hypoxia progress, which is manifested by a distinct correlation dependence between an increase in endothelin-1 in blood plasma, decrease in the level of cyclic 3'-5'-guanosine monophosphate in blood serum increasing in obesity rate accretion.

**Key words:** *leiomyoma, obesity, endothelial dysfunction, endothelin-1, cycling 3'-5'-guanosine monophosphate.*

*Поступила 05.02.09*

## УРОЛОГІЯ

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ЛІКАРСЬКОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ  
ХВОРИХ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НИРОК  
НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ РОЗВИТКУ  
ВІТЧИЗНЯНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ*Т.І. Єрмоленко**Харківський національний медичний університет*

Вивчено номенклатуру лікарських препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку, які використовуються в лікуванні хворих із захворюваннями нирок, їх класифікацію, обґрунтовано використання препаратів-синонімів у лікуванні хворих з метою зниження витрат на їх придбання.

**Ключові слова:** лікарський препарат, хвороби нирок, витрати, фармакоекономічний аналіз, препарати-синоніми.

За статистичними і науковими даними, серед хвороб нирок в першу чергу виділяють хронічну ниркову недостатність, гломерулонефрити, пієлонефрити, сечокам'яну хворобу, класифікація яких здійснюється за Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10) [1, 2]. Захворювання нирок мають складний перебіг з важкими наслідками, а також прогресуючий характер, що може призвести до втрати функції нирок з наступною інвалідизацією людей молодого, працездатного віку. Більша частина хворих з патологією нирок вмирає від уремії [3, 4]. Лікування ж цієї категорії хворих методами замісної терапії (діаліз, трансплантація нирки) є надзвичайно дорогим і багатьом пацієнтам в Україні недоступним. Тому особлива увага приділяється профілактиці захворювань нирок, ранній їх діагностиці на початкових стадіях розвитку і своєчасній лікарській терапії з метою віддалення замісної терапії, яка є набагато витратнішою. А саме раціональне використання лікарських препаратів є важливою умовою їх здешевлення, особливо в умовах обмеженого фінансування (актуально для сучасного стану вітчизняної охорони здоров'я), що можливо завдяки його оптимізації на підставі наукових фармакоекономічних пропозицій [3, 5, 6].

Метою дослідження було вивчення номенклатури лікарських препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку, які використовуються в лікуванні хворих із захворюваннями нирок, їх класифікація, обґрунтування

використання препаратів-синонімів у лікуванні хворих з метою зниження витрат на їх придбання.

**Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження була діяльність спеціалізованих стаціонарів лікувально-профілактичних установ ряду областей України. Використані такі методи: експертних оцінок, системного, маркетингового, фармакоекономічного, економіко-статистичного аналізу, комплексного підходу, вибіркового спостереження, анкетування.

**Результати.** Актуальним і до кінця не вирішеним є питання практичної нефрології з раннього виявлення та лікування найбільш поширених захворювань нирок, що зможе попередити хронізацію гострих процесів і надалі сприяти стабілізації перебігу, а також уповільненню прогресування таких захворювань [7–9]. Основною запорукою успіху в цьому є оптимізація лікарського забезпечення, більш гнучка терапевтична тактика, що включає оцінку ефективності, безпеки і вартості лікування на підставі чіткого уявлення про стан забезпечення ним хворих із захворюваннями нирок на сучасному етапі розвитку охорони здоров'я [6, 10].

Дослідження показали, що для лікування захворювань нирок в умовах стаціонара за з'ясованими діючими схемами частіше всього залучається 81 лікарський препарат за класифікаційною системою лікарських препаратів (78,57 %) [11]. У свою чергу, кожний розділ представлений певною кількістю підрозділів і лікарських препаратів у них (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл лікарських препаратів для лікування захворювань нирок за класифікаційною системою АТС

Но- мер	Розділ		Підрозділ				Загальна кіль- кість лікарсь- ких засобів	
	загальний шифр, назва	повнота представ- лення за підрозді- лами		шифр, назва	кількість лікарських засобів		абс. ч.	%
		абс.	%		абс.	% від усіх		
1.	А. Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм	5	35,7	А.03. Спазмолітики, антихо- лінергічні препарати, стиму- люючі перистальтику А.05. Засоби для лікування захворювань печінки і жовчо- вивідних шляхів А.07. Антидіарійні препарати, засоби для лікування інфек- ційно-запальних хвороб кишечника А.11. Вітаміни А.16. Інші засоби, що впли- вають на травну систему	5 1 1 3 2	6,2 1,2 1,2 3,7 2,5	12	14,8
2.	В. Засоби, що впливають на систему крові і гемопоєз	3	75,0	В.01. Антитромботичні засоби В.02. Антигеморагічні (гемостатичні) засоби В.05. Кровозамінники і перфу- зійні розчини	4 2 5	4,9 2,5 6,2	11	13,6
3.	С. Засоби, що впливають на серцево-су- динну систему	8	88,8	С.01. Кардіологічні препарати С.03. Сечогінні препарати С.04. Периферичні вазодила- татори С.05. Ангіопротектори С.07. Блокатори бета-адрено- рецепторів С.08. Антагоністи кальцію С.09. Засоби, що діють на ре- нін-ангіотензинову систему С.10. Гіполіпідемічні засоби	2 3 1 2 1 2 3 2	2,5 3,7 1,2 2,5 1,2 2,5 3,7 2,5	16	19,8
4.	Г. Засоби, що впливають на сечостатеву систему і статеві гормони	1	25,0	Г.04. Засоби, які застосовують в урології	5	6,2	5	6,2
5.	Н. Препарати гормонів для системного застосування (крім статевих гормонів)	1	25,0	Н.02. Кортикостероїди для системного застосування	2	2,5	2	2,5

Продовження таблиці

Но- мер	Розділ		Підрозділ				Загальна кіль- кість лікарсь- ких засобів	
	загальний шифр, назва	повнота представ- лення за підрозді- лами		шифр, назва	кількість лікарських засобів		абс. ч.	%
		абс.	%		абс.	% від усіх		
6.	J. Протимікроб- ні засоби для системного застосування	2	33,3	J.01. Антибактеріальні засоби для системного застосування	21	26,0	22	27,2
				J.02. Протигрибкові засоби для системного застосування	1	1,2		
7.	L. Антинеоплас- тичні і імунемо- дулюючі засоби	2	50,0	L.01. Антинеопластичні засоби	2	2,5	3	3,7
				L.04. Імуносупресанти	1	1,2		
8.	M. Засоби, що впливають на опорно-рухо- вий апарат	2	33,3	M.01. Протизапальні і проти- ревматичні засоби	3	3,7	4	4,9
				M.02. Засоби місцевого засто- сування при суглобній і м'язо- вій болі	1	1,2		
9.	N. Засоби, що діють на нер- вову систему	2	28,5	N.02. Анальгетики	3	3,7	4	4,9
				N.06. Психоанальгетики	1	1,2		
10.	R. Засоби, що діють на рес- піраторну систему	1	16,7	R.03. Всі інші лікарські засоби	1	1,2	1	1,2
11.	V. Різні засоби	1	20,0	V.03. Всі інші лікарські засоби	1	1,2	1	1,2
	Всього	28	40,0		81	100,0	81	100,0

Із табл. 1 видно, що за кількістю підрозділів значне місце посідають засоби, що впливають на серцево-судинну систему (С), – 88,8 %, на систему крові і гемопоєз (В) і антинеопластичні та імунотулюючі засоби (L) – відповідно 75,0 і 50,0 %, на травну систему і метаболізм (А) – 35,7 %, протимікробні засоби для системного застосування (J) – 33,3 %, що впливають на сечостатеву систему і статеві гормони (G) – 25,0 %. Послідовність розділів за класифікаційною системою АТС відповідає змістовності методик лікування захворювань нирок.

За кількістю лікарських препаратів, за якими представлені підрозділи, розподіл загальних розділів дещо інший. Так, перше місце посідає розділ J. «Протимікробні засоби для системного застосування» – 27,2 %, далі – С. «Засоби, що впливають на серцево-судинну систему» – 19,8 %, А. «Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм» – 14,8 %, В. «Засоби, що впливають на систему крові і гемопоєз» – 13,6 % (рис. 1). Тому в по-

дальших дослідженнях вивчалась номенклатура лікарських препаратів у межах кожного загального розділу і підрозділу.

Обіг лікарських препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку знаходиться під

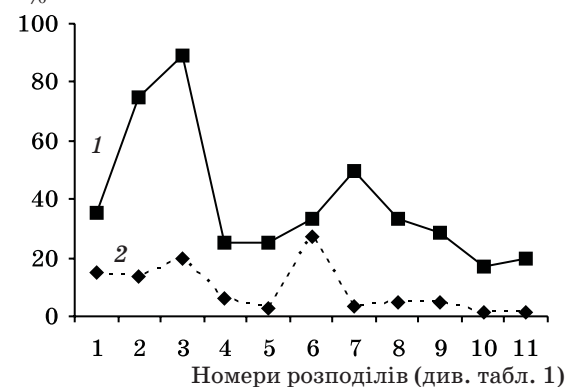


Рис. 1. Розподіл лікарських препаратів за кількістю представлених розділів (1) і загальною кількістю досліджених препаратів (2)

впливом певних чинників, які, у свою чергу, відбиваються на рівні і якості фармакотерапії хворих із захворюваннями нирок. Серед таких чинників виділені наступні: походження лікарського препарату за виробником (вітчизняний, закордонний), наявність синонімів і можливість їх використання у схемах лікування, ціна, терапевтична ефективність.

Встановлено, що додатково необхідно брати до уваги 240 їх синонімів, які зареєстровані до обігу на вітчизняному фармацевтичному ринку (табл. 2). Тому на наступному етапі досліджень проведений аналіз пропозицій виробників щодо цих лікарських препаратів на вітчизняному ринку.

Так, наприклад, на розчин папаверину (А03АД01), який належить до лікарських засобів, що впливають на травну систему і метаболізм, пропозиції надходять як від вітчизняних, так і закордонного (Білорусь) виробників, і тому їх ціна коливається (табл. 3).

Із табл. 3 видно, що ціна пропозицій коливається в широких межах відносно середнього значення ( $x$ ) – від 13,95 до 2,33 %, або у середньому 8,72 %. За таких обставин пропо-

зиція  $x_{\min}$  складає 0,37 ум. од. (вітчизняний виробник) і  $x_{\max} = 0,48$  ум. од. (закордонний виробник), тобто виникає різниця в ціні в 1,3 раза, що необхідно враховувати при обґрунтуванні шляхів оптимізації лікарського забезпечення хворих із захворюваннями нирок. Синоніми папаверину на вітчизняному фармацевтичному ринку відсутні.

Що стосується синонімів базових лікарських препаратів, то, наприклад, Енап по 10 мг № 20 в таблетках, який на вітчизняний ринок надходить від закордонного виробника із Словенії за ціною 1,91 ум. од., має 25 синонімів, з яких 10 зареєстровані до обігу (40,0 %) на вітчизняному фармацевтичному ринку. Усі вони надходять від іноземних і вітчизняних виробників за цінами, які наведені на рис. 2.

Із рис. 2 видно, що мінімальна ціна синонімів – 0,45 ум. од. (Енаприл-10) і 0,51 ум. од. (Еналаприл) і максимальна – 3,04 ум. од. (Ренітек швейцарського виробництва), а середнє їх значення 1,32 ум. од. Отже, 88,89 % препаратів-синонімів мають доступнішу ціну, ніж Енап (виключення складає № 4 Ренітек), що також необхідно брати до уваги при плану-

Таблиця 2. Номенклатура лікарських препаратів (ЛП) загального розділу А, які використовуються у схемах лікування захворювань нирок (приклад)

Шифр ЛП	Назва та форма	Синоніми в Україні	
		зареєстровані	не зареєстровані
А03ДА02	Ренальган по 5 мл № 5 в амп.	1. Триналгін 2. Максиган 3. Брал 4. Спазмалгон 5. Бралангін 6. Спазган 7. Спазмогард 8. Баралгінус 9. Ревалгін 10. Баралгетас	1. Баралгін 2. Баралгінус-Авант 3. Небалган 4. Реалгін 5. Спазгін
А03АД01	Розчин папаверину 2 % по 2 мл № 10 в амп.	–	–
А03АД02	Но-шпа 40 мг по 2 мл № 25 в амп.	1. Дротаверин 2. НО-Х-ША 3. Нош-бра	1. Пле-спа 2. Спазоверин 3. Спаковин

Таблиця 3. Коливання ціни пропозицій виробників на розчин папаверину 2 % по 2 мл № 10 в амп., ум. од.

Номер (виробник)	Вартість окремої пропозиції, $x$	Коливання вартості	
		$(x-\bar{x})$	%
1 (в)	0,37	-0,06	13,95
2 (в)	0,42	-0,01	2,33
3 (в)	0,46	+0,03	6,98
4 (з)	0,48	+0,05	11,63
$\bar{x}$	0,43	$\pm 0,038$	8,72

Примітка. в – вітчизняний виробник, з – закордонний.

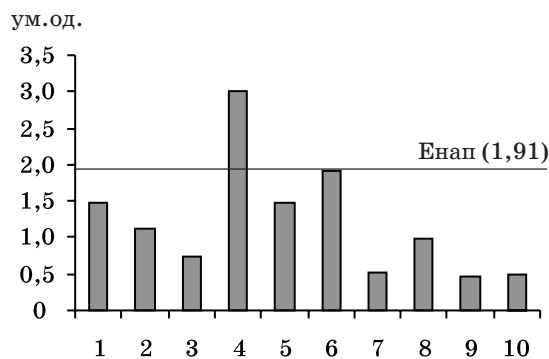


Рис. 2. Коливання ціни пропозицій на синоніми Енапу по 10 мг № 20 у таблетках:

1 – Берліприл; 2 – Інворил; 3 – Міоприл; 4 – Ренітек; 5 – Едніт; 6 – Енагексал; 7 – Енал-10; 8 – Енам; 9 – Енаприл-10; 10 – Еналаприл

ванні витрат на лікарське забезпечення хворих даної категорії.

Такий вплив ринкових чинників з'ясовано для кожного лікарського препарату і використано у подальших дослідженнях з оптимізації лікарського забезпечення хворих із захворюваннями нирок.

### Література

1. Алиев Р.А. Роль этиологических и других факторов в развитии хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ 2001; 3, 3: 358–364.
2. Березняков И.Г. Инфекции мочевых путей: диагностика, лечение, профилактика: Лекции для врачей. Харьков, 2002. 104 с.
3. Власов В.В. Доказательная медицина как средство продвижения лекарств. Ремедиум 2007; 4: 6–13.
4. Возианов О.Ф., Пасечников С.П., Сайдакова Н.О. Анализ работы урологической службы Украины. Урология 2005; 9, 1: 5–9.
5. Заліська О.М., Парновський Б.Л. Фармакоекономічні підходи до розвитку теорії та практики визначення потреби в лікарських засобах. Фарм. журн. 2003; 3: 25–31.
6. Кобяцкая Е.Е. Методы экономических оценок в практике здравоохранения (опыт фармакоэкономики). Экономика здравоохранения 2001; 9: 23–26.
7. Боржівський Ц.Ц., Боржівський О.А., Боржівський А.Ц. та ін. Вартість та економічна ефективність різних методів лікування хворих на уретеролітаз. Практ. медицина 2003; 9, 2: 131–136.
8. Гиляревский С.Р. Современные принципы анализа экономической эффективности медицинских вмешательств. Экономика здравоохранения 2001; 9: 19–22.
9. Гладун О.М. Проблемні питання при визначенні обсягу вибірки. Статистика України 2007; 1: 4–9.
10. Джессен Р. Методы статистических наблюдений. М.: Финансы и статистика, 1985. 478 с.
11. Компендиум 2005/20006 – лекарственные препараты. Под. ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. К.: МОРИОН, 2006. 1456 с.

### ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Т.И. Ермоленко

Изучены номенклатура лекарственных препаратов на отечественном рынке, которые используются в лечении больных с заболеваниями почек, их классификация (АТС), обосновано использование препаратов-синонимов в лечении больных с целью снижения затрат на их закупку.

**Ключевые слова:** лекарственный препарат, болезни почек, затраты, фармакоэкономический анализ, препараты-синонимы.

### INVESTIGATION OF MEDICINE PROVISION STATE OF PATIENTS WITH KIDNEY DISEASES ON MODERN STAGE OF DOMESTIC PHARMACEUTICAL MARKET DEVELOPMENT

Т.І. Yermolenko

It was studied the nomenclature of domestic pharmaceutical market medicines, which are used for treatment of patients with kidney diseases, those classification (ATS). It was based using of medicines-synonyms for treatment of patients to decrease expenditure for purchase.

**Key words:** medicine, kidney diseases, expenditure, pharmacoeconomic analysis, medicines-synonyms.

Поступила 26.11.08

## СТОМАТОЛОГІЯ

ВЛИЯНИЕ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ФОТООТВЕРЖДАЕМЫХ  
КОМПОЗИТНЫХ ПЛОМБИРОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ  
НА АМПЛИТУДУ СМЕЩЕНИЯ ЯДЕР КЛЕТОК  
БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ*Е.Н. Рябоконт, Т.В. Камина, Т.В. Колупаева**Харьковский национальный медицинский университет  
Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

Представлены результаты изучения влияния композитных пломбировочных материалов и их фторсодержащих соединений на амплитуду смещения ядер при электрофорезе клеток буккального эпителия. Установлено, что исследуемые пломбировочные материалы и их фторсодержащие соединения не оказывают негативного влияния на клетки полости рта и организм человека в целом.

**Ключевые слова:** фтор, композитные пломбировочные материалы, клетки буккального эпителия, амплитуда смещения ядер.

Живая клетка, являясь структурной единицей биологического объекта, незамедлительно реагирует на различное изменение состояния гомеостаза или в случае внешнего воздействия на макроорганизм. Уменьшение амплитуды смещения клеточного ядра при электрофорезе в сторону анода свидетельствует о неблагоприятном воздействии на живую ткань. Данный показатель поведения клеток буккального эпителия демонстрирует характер влияния, которое оказывается на организм, и, в частности, действие пломбировочного материала на гомеостаз полости рта.

На сегодняшний день фторсодержащие фотоотверждаемые композиты – очень перспективная группа пломбировочных материалов, особенности которых изучены недостаточно. Кариеспротекторный эффект фтористых соединений бесспорен и доказан множеством научных исследований [1, 2]. Качественные характеристики и свойства пломбировочного материала обусловлены его составом, соответственно каждый составной компонент материала участвует в обеспечении функциональной, эстетической и биологической состоятельности проведенной реставрации твердых тканей зуба [3, 4]. В этой связи появляется еще один критерий выбора реставрационного материала: в зависимости от клинической ситуации в полости рта и физиологического состояния пациента [5, 6].

Такой активный элемент, как фтор, и его соединения в составе пломбировочного материала призваны оказывать значимое общее воздействие на организм и местное влияние на окружающие ткани полости рта. Довольно часто при реставрации в полости рта затрагивается маргинальная десна, язык и слизистая щеки. Возможно также токсическое влияние соединений фтора на живую клетку и в целом на организм [7].

Определение характера воздействия различных пломбировочных материалов на физиологическое состояние человека представляет несомненный практический интерес [5, 6, 8, 9]. Высокоинформативным диагностически-прогностическим методом исследования взаимодействия пломбировочного материала и клеток живой ткани является определение амплитуды смещения клеток в сторону анода при электрофорезе пробы нативных клеток буккального эпителия. Достоинством данного метода является бескровность и безболезненность взятия пробы клеток, нативность исследуемого материала и скорость анализа, а главное, установление корреляции наблюдаемого показателя с физиологическим состоянием человека [10–15].

Целью исследования было оценить амплитуду колебания ядер клеток буккального эпителия пациента при их контакте с пломбами из фторсодержащих фотоотверждаемых микрогибридных композитов.

**Материал и методы.** Любой патологический процесс в организме или внешнее воздействие на него ведет к изменению заряда на поверхности живой клетки, соответственно корректируется амплитуда смещения ядра [5, 6, 16, 17]. Амплитуда смещения ядра (в норме) имеет определенные значения в каждом возрастном периоде [8–11].

В нашем исследовании приняло участие 30 доноров и 42 пациента, у которых изначально значения амплитуды смещения ядер буккального эпителия соответствовали норме. На первом этапе исследования получали культуру клеток буккального эпителия у доноров трех возрастных групп: 18–22 года (1-я), 29–34 года (2-я) и 51–55 лет (3-я). Брали три вида пломбировочных материалов – композиты фотополимеризуемые фторсодержащие: Стомазит LC (Стома), Charisma (Kulzer) и в качестве сравнения композиты фотополимеризуемые без фтора Latelux (Стома-Технология), Herculite (Keer). Контролем являлись культуры клеток в фосфатном буфере. Для большей наглядности эксперимента изготовили образцы из серебряной амальгамы, которая негативно влияет на процессы жизнедеятельности клетки [18]. Образцы используемых материалов были изготовлены в стерильных условиях в виде дисков диам. 6 мм, толщиной 2 мм [19].

На следующем этапе исследования проследили изменения амплитуды колебания ядер в клетках буккального эпителия пациентов двух групп, выделенных в зависимости от используемого при лечении пломбировочного материала. Пациентам 1-й группы пломбирование выполнено фторсодержащими композитами Charisma (Kulzer) и Стомазит LC (Стома), 2-й группы – фотоотверждаемыми композитами без фтора (Herculite (Keer) и Latelux (Стома-Технология). В каждой группе выделили три возрастные подгруппы.

Выполнен микроэлектрофорез пробы клеток с помощью оригинального прибора «Биотест» (Украина). В плоской камере в растворе 3,03 г фосфатного буфера (рН 7.0) с добавлением 2,85 мМ хлорида кальция при напряженности 30 В/см, ток в камере равен 0,1 мА. Частота смены полярности на электродах составляет 1 Гц. В однослойном мазке эпителиальных клеток, которые имеют отрицательный дзета-потенциал при увеличении 400 определяют величину амплитуды смещения ядра клетки при электрофорезе в сторону анода [13, 14].

В первой серии экспериментов по данной методике прослеживали влияние на амплитуду колебания ядер клеток исследуемых образцов полимеризованных фотоотверждаемых композитных пломбировочных материалов с фтором и без него, а также серебряной амальгамы. Для этого изготовленные образцы плом-

бировочных материалов помещали в чашку Петри с нативными клетками буккального эпителия здоровых доноров, по 3 диска на каждую чашку на расстоянии 25 мм от ее центра [19]. Инкубировали клетки в термостате при 37 °С. Время экспозиции в термостате – 5 мин, 1 ч, 24 ч и 7 сут. Затем вычисляли амплитуду смещения клеточных ядер.

Во второй серии экспериментов изучали влияние отдельно каждого пломбировочного материала непосредственно на макроорганизм. Пробы буккального эпителия пациентов брали непосредственно перед пломбированием, одновременно определяли соответствие биологического возраста паспортному, затем через одни сутки после пломбирования зубов исследуемыми материалами и через один месяц после постановки пломбы. Исследовали показатель амплитуды смещения ядер.

**Результаты и их обсуждение.** Данные, полученные при контакте пломбировочных материалов с клетками буккального эпителия здоровых доноров, приведены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, в культурах клеток, контактирующих с фторсодержащими пломбировочными материалами Charisma (Kulzer) и Стомазит LC (Стома) через 5 мин, 1 ч, 24 ч и 7 сут, не выявлено достоверного изменения показателей амплитуды смещения ядер клеток относительно фосфатного буфера (контроль). Они находятся в пределах нормы для каждой возрастной группы пациентов. Это позволило установить средние значения полученных результатов измерений (приведены в столбце «пломбы с фтором»), которые являются свидетельством биологической индифферентности исследуемых фторсодержащих фотоотверждаемых композитных пломбировочных материалов.

При анализе воздействия композитных материалов Herculite (Keer), Latelux (Стома-Технология) на культуру клеток выявили аналогичную тенденцию, что позволило установить средние значения полученных результатов измерений для каждой возрастной группы, которые приведены в столбце «пломбы без фтора» табл. 1. Нами отмечено благополучное соседство микрогибридных композитных пломбировочных материалов и культуры клеток буккального эпителия.

При контакте клеток буккального эпителия здоровых доноров с амальгамой наблюдалось значительное снижение амплитуды колебания ядер при экспозиции 24 ч и 7 сут ( $p < 0,05$ ) в 100 % препаратов культуры клеток. Снижение исследуемого показателя выявлено при контакте с очевидно токсичным пломбировочным материалом. Полученные данные свидетельствуют о нарушении биологических процессов и значительном на-

Таблиця 1. Амплітуда смещення клітинних ядер культури кліток буккального епітелія при контакті з пломбирівочними матеріалами

Група (норма)	Время інкубації	Амплітуда смещення ядер, (M±m) мкм			
		фосфатний буфер (контроль)	пломб. матеріал с фтором	пломб. матеріал без фтора	амальгама
1-я 18–22 года (10–11)	5 мин	10,2±0,9	10,4±0,7	9,8±1,0	8,6±0,9
	1 ч	10,0±1,6	10,5±1,2	10,3±1,1	8,3±1,2
	24 ч	11,5±1,4	10,8±1,1	10,6±1,4	6,5±1,4*
	7 сут	12,2±1,6	12,5±1,6	11,8±1,5	5,8±1,6*
2-я 29–34 года (14–15)	5 мин	14,3±0,5	14,1±0,8	13,5±1,1	12,7±0,5
	1 ч	14,6±0,9	13,7±1,2	14,8±0,9	11,3±1,2
	24 ч	15,2±1,5	15,9±1,6	15,6±0,7	8,4±1,5*
	7 сут	15,6±1,8	16,2±1,4	15,8±1,3	6,3±1,7*
3-я 51–55 года (7–8)	5 мин	7,4±0,6	7,0±0,5	6,6±1,0	5,8±1,0
	1 ч	7,1±1,2	7,3±1,6	6,8±1,2	5,3±1,2
	24 ч	7,8±1,4	8,4±1,3	7,3±1,0	4,2±1,5*
	7 сут	9,0±1,2	9,5±1,7	8,5±1,1	4,1±1,6*

Примечание. \* Вероятность отличия от контроля,  $p < 0,05$ .

рушении гомеостаза, которые привели к стойкой мембранной патологии.

Фотополимерные композиты с фтором и без него не вызывают существенных изменений исследуемых показателей относительно контроля фосфатного буфера (табл. 1). Ртутная амальгама негативно влияет на амплитуду смещения ядер клеток буккального эпителия, которые обнаружены через 24 часа экспозиции препаратов.

Изучали реакцию организма пациентов, которым были проведены реставрации композитными пломбирівочными матеріалами с фтором по показателю амплитуды колебания ядер буккального эпителия. В каждую из трех групп сравнения входили пациенты аналогичного возраста и пола, которым были проведены реставрации фотополимерным композитным матеріалом, не содержащим фтористых

соединений. Специфичность данного исследования состояла в том, что использовались живые клетки буккального эпителия макроорганизма, которые в обычных условиях непосредственно контактируют с пломбами из предлагаемых пломбирівочных матеріалов.

При исследовании местного влияния пломб, выполненных фторсодержащими композитными пломбирівочными матеріалами Charisma (Kulzer) и Стомазит LC (Стома) через 1 сутки и 30 суток, в трех возрастных группах не отмечали значимого изменения энергетического состояния клеток буккального эпителия в сравнении с исходным уровнем. Это позволило установить средние значения полученных результатов измерений, которые приведены в столбце «пломбы с фтором» табл. 2 и являются свидетельством биологической ин-

Таблиця 2. Амплітуда смещення клітинних ядер буккального епітелія пацієнтів до і після постановки пломб

Група (норма)	Время інкубації	Амплітуда смещення ядер, (M±m) мкм			
		пломбы без фтора		пломбы с фтором	
		до пломбирования	после пломбирования	до пломбирования	после пломбирования
1-я 18–22 года (10–11)	24 ч	12,3±0,6	12,7±1,1	12,6±0,8	12,9±1,5
	30 сут		14,1±0,7		13,6±0,9
2-я 29–34 года (14–15)	24 ч	14,6±1,1	15,7±1,3	14,1±1,0	15,6±1,1
	30 сут		15,2±1,8		16,0±1,4
3-я 51–55 лет (7–8)	24 ч	6,9±0,9	6,9±0,7	6,5±1,3	6,8±2,1
	30 сут		7,3±1,2		7,1±0,8

дифферентности фторсодержащих фотоотверждаемых композитных пломбирочных материалов.

Использование для лечения материалов без фторсодержащего наполнителя Herculite (Keer), Latelux (Стома-Технология) через 1 сутки и 30 суток выявило аналогичные тенденции. Результаты наблюдений приведены в столбце «пломбы без фтора» табл. 2 и свидетельствуют, что пломбирочные материалы не оказывают негативного влияния на гомеостаз полости рта и макроорганизм в целом.

Таким образом, использование фотоотверждаемых композитных пломбирочных материалов не нарушает биоэнергетические процессы и гомеостаз клеток эпителия полости рта. Фтористые соединения в составе данного вида материалов не оказывают корректирующего влияния на амплитуду смещения клеточных ядер.

### Литература

1. Кузьмина Э.М., Смирнова Т.А., Бень В.Н. Фториды в клинической стоматологии. М.: МГМСУ, 2001. 32 с.
2. Хамадаева А.М., Литвинов С.Д. Мы и фторсодержащие зубные пасты. Стоматология для всех 2005; 2: 32–33.
3. Боровский Е.В., Леус П.А. Кариез зубов. М.: Медицина, 1979. 156 с.
4. Макеева И.М. Восстановление зубов светоотверждаемыми пломбирочными материалами. М.: Стоматология, 1997. 72 с.
5. Белоклицька Г.Ф., Новикова М.А. Експрес-діагностика хронічного катарального гінгівіту: Зб. наук. праць співробітників КМАПО. К., 2000; 9: 582–585.
6. Белоклицькая Г.Ф., Горбань Я.С. Влияние зубной пасты «Пародонтас с фтором» на ткани пародонта и функциональную активность клеток буккального эпителия. Современ. стоматол. 2005; 2: 71–74.
7. Гафаров В.Г., Мирзагулов Н.Х. Факторы риска в возникновении некариозных поражений зубов и их профилактика. Стоматол. детск. возраста и профилактика 2006; 3–4: 26–31.
8. Журавлев А.И. Субстраты и механизмы эндогенной химической генерации возбужденных электронных состояний и сверхслабого свечения в тканях. Сверхслабое свечение в биологии. М., 1972: 17–31.
9. Колупаева Т.В., Григорова И.А., Шкорбатов Ю.Г. и др. Оценка тяжелого состояния больных ишемическим инсультом головного мозга по показателю электроотрицательных клеточных ядер. Мед. экол. и гигиена производств. и окруж. среды. Харьков, 1995: 76–80.
10. Колупаева Т.В., Мезенцев С.А., Шахбазов В.Г. Новые диагностические подходы к оценке уровня здоровья человека. Биоэлектрические свойства клеточного ядра и состояние организма. Харьков, 1989. 18 с.
11. Колупаева Т.В., Шахбазов В.Г. Изменения биоэлектрических свойств клеточных ядер, как показатель возраста и физиологического состояния организма Молекулярные и функциональные механизмы онтогенеза: Тез. докл. Всесоюз. симпоз. Харьков, 1987: 93–94.
12. Шахбазов В.Г., Григорова И.А., Носатенко П.Е. и др. Оценка состояния здоровья населения с использованием новых биофизических интегральных методов. Мед. экол. и гигиена производств. и окруж. среды. Харьков, 1995: 136–138.
13. Шахбазов В.Г., Колупаева Т.В., Набоков А.Л. Новый метод определения биологического возраста человека. Лаб. дело 1986; 7: 404–407.
14. Шахбазов В.Г., Колупаева Т.В., Гончаренко М.С. Суточный ритм изменений электрокинетических свойств клеточных ядер человека. Биохимические механизмы регуляции генетической активности: Тез. докл. Республ. симпоз. К., 1987: 160–161.
15. Шкорбатов Ю.Г. Структурні та електрокінетичні властивості ядер клітин буккального епітелію людини у зв'язку з дією фізико-хімічних факторів та зміною функціонального стану організму: Автореф. дис. ... докт. біол. наук. К. Нац. ун-т ім. Т. Шевченка, 2005. 40 с.
16. Белоклицькая Г.Ф., Волик Н.А. Метод оценки ЭКС КБЭ как критерий эффективности лечения заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта: Матер. доп. Всеукр. науч.-практ. конф. лікарів-стоматологів. Полтава, 1996: 106.
17. Белоклицькая Г.Ф., Новикова М.А., Волик Н.А. Динамика электрокинетических свойств клеток буккального эпителия при заболеваниях пародонта, леченных антиоксидантами. Сб. тез. Республ. конф. К., 1998: 23–24.
18. Авт. свид. 158158. Способ определения биологической индифферентности стоматологических материалов. М.А. Нападов, В.Г. Шахбазов, Т.В. Колупаева. 1989. Бюл. № 84.

### Выводы

1. Применение фотоотверждаемых композитных пломбирочных материалов с фторсодержащим компонентом и без него не приводит к достоверному изменению в амплитуде колебаний ядер живой клетки на протяжении всего периода наблюдений, что является свидетельством биологической лояльности использованных материалов.

2. Снижение амплитуды колебаний ядер живой клетки произошло при контакте со ртутьсодержащим пломбирочным материалом. Данное наблюдение является свидетельством негативного влияния пломбирочного материала на живую ткань.

3. Композиты с фторсодержащим компонентом не вызывают снижения амплитуды колебания ядер живой клетки, как и фотополлимерные композиты без фтора и фосфатный буфер.

---

19. Тюгашкіна Е.Г., Суховий К.Ф. Оценка противомикробного действия некоторых пломбирочных материалов. Укр. мед. альманах 2006; 9, 4: 143.

**ВПЛИВ ФТОРВМІСНИХ ФОТОТВЕРДНУЧИХ КОМПОЗИТНИХ ПЛОМБУВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ НА АМПЛІТУДУ ЗМІЩЕННЯ ЯДЕР КЛІТИН БУКАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІЮ**

**Є.М. Рябоконт, Т.В. Каміна, Т.В. Колупаєва**

Наведені результати вивчення впливу композитних пломбувальних матеріалів і їх фторвмісних складових на амплітуду зміщення ядер при електрофорезі клітин букального епітелію. Встановлено, що досліджені пломбувальні матеріали та їх фторвмісна складова не впливають негативно на клітини порожнини рота та організм людини в цілому.

**Ключові слова:** фтор, композитні пломбувальні матеріали, клітини букального епітелію, амплітуда зміщення ядер.

**INFLUENCE FLUORINECONTAINING PHOTOSOLIDIFICATED COMPOSITE FILLING MATERIALS ON AMPLITUDE OF DISPLACEMENT NUCLEUS OF BUCCAL EPITHELIUM**

**Ye.N. Ryabokon, T.V. Kamina, T.V. Kolupaeva**

The results of influence studying of composite filling materials and them fluorinecontaining components on amplitude of displacement of nucleus at electrophoresis of buccal epithelium cells are submitted. Is established, that the investigated filling materials and them fluorinecontaining components do not render negative influence on cells of an oral cavity and an organism of the person.

**Key words:** fluorine, composite filling materials, buccal epithelium cells, amplitude of displacement of nucleus.

*Поступила 10.12.08*

## КЛИНИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ФОТОПОЛИМЕРИЗАТОРОВ НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ПОЛОСТИ РТА И ПУЛЬПУ ЗУБА

**Ю.В. Фоменко**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования  
Харьковский национальный медицинский университет*

Получены результаты, свидетельствующие о наличии негативного эффекта воздействия галогенового полимеризатора UFL-112 на пульпу зуба и слизистую оболочку полости рта. В то же время воздействие света фотополимеризатора Translux практически не отражается на показателях электровозбудимости пульпы и активности клеток буккального эпителия. Разработаны практические рекомендации, направленные на профилактику возможных осложнений после воздействия светового потока на органы и ткани полости рта.

**Ключевые слова:** фотополимеризатор, слизистая оболочка губы, пульпа, электроодонтодиагностика, буккальный эпителий.

Современная стоматология имеет в своем распоряжении большой арсенал приборов для фотополимеризации и светолечения [1–4]. Они отличаются источниками, мощностью, а также спектрами излучения. Однако широкое применение световых технологий в стоматологии на сегодняшний день происходит без фундаментальных исследований их результатов и возможного повреждающего действия на живую ткань. Клинические требования, предъявляемые к приборам фотополимеризации, имеют зачастую коммерческую направленность и касаются прежде всего адекватной полимеризации композита [5–8]. Сроки облучения тканей полости рта регламентируют не клиницисты и морфологи, а фирмы-производители пломбировочных материалов.

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение результатов клинического воздействия светового потока галогенового (с использованием различных световых фильтров) и светодиодного фотополимеризаторов на пульпу зуба и слизистую оболочку полости рта.

**Материал и методы.** Было проведено обследование и лечение 98 пациентов. В первую основную группу (45 чел.) вошли лица с кариозным поражением твердых тканей зубов. При проведении реставрационных работ по восстановлению дефектов твердых тканей зубов у больных данной группы применяли галогеновый фотополимеризатор UFL-112 с оптическим светофильтром разного цвета, в зависимости от которого группа была разделена на следующие подгруппы: красный – I-K, 12 чел.; оранжевый – I-O, 11 чел.; зеленый – I-З, 10 чел.; голубой – I-Г, 12 чел. С помощью фотополимеризатора проводили освещение зубов и слизистой оболочки щеки с последую-

щим определением электровозбудимости пульпы до и после освещения, а также определяли функциональную активность клеток буккального эпителия. Зубы освещали до препарирования кариозного дефекта. Вторую основную группу (28 чел.) составили лица с кариозными поражениями, которым при восстановлении зубов и освещении слизистой оболочки щеки применяли светодиодный фотополимеризатор Translux (II-т). Группу сравнения составили 25 практически здоровых лиц, которых подвергали действию фотополимеризатора.

Обследование стоматологического статуса больных проводили до и после лечения. Из исследования исключали случаи повторной санации твердых тканей зуба. У больных тщательно обследовали зубы, выявляли кариес и его осложнения, наличие зубных отложений, съемных и несъемных протезов, разнородных материалов в полости рта. Дополнительно проводили электроодонтометрию с помощью аппарата ЭОМ-3 и определяли функциональную активность клеток буккального эпителия с использованием прибора «Потенциал-1».

**Результаты и их обсуждение.** Электроодонтометрические измерения показали, что интактные зубы в группе контроля реагировали на силу тока ( $3,72 \pm 0,092$ ) мкА. В ходе исследований выявили, что в основных группах до освещения зубы, имеющие кариозный дефект средней глубины, реагировали на электрический ток силой от 10,84 до 18,20 мкА.

Изменения значений электровозбудимости пульпы в основных группах варьировали в зависимости от цвета светофильтра. При воздействии красного цвета пораженные кариесом зубы реагировали на силу тока ( $30,75 \pm 0,37$ ) мкА, при оранжевом – ( $34,45 \pm 0,28$ ) мкА, при зеленом – ( $13,60 \pm 0,22$ ) мкА, при голу-

бом –  $(14,75 \pm 0,25)$  мкА. При использовании фотополимеризатора Translux показатели электровозбудимости были наиболее приближены к соответствующим показателям группы контроля и составили  $(9,25 \pm 0,15)$  мкА. Различие показателей между указанными группами по отношению к контролю является достоверным ( $p < 0,001$ ). Поскольку наличие кариозного процесса средней глубины во всех исследуемых наблюдениях должно приблизительно в равной мере снижать уровень электровозбудимости пульпы, существенные различия полученных показателей в группах с разными светофильтрами позволяют заключить, что повреждающее воздействие на пульпу зависит не столько от глубины патологического процесса, сколько от типа избранного светофильтра.

Наиболее резкие отличия получены в подгруппах при освещении оранжевым и красным светом галогеновой лампы UFL-112, что можно объяснить наибольшим пропусканием данными светофильтрами инфракрасного излучения. Показатели электровозбудимости пульпы в подгруппах голубого и зеленого светофильтров по результатам воздействия занимают промежуточное положение. Это можно объяснить уменьшенной проникаемостью данных светофильтров для теплового излучения и уменьшением мощности светового потока при прохождении сквозь них. При облучении зубов светодиодным полимеризатором Translux получены наиболее благоприятные клинические результаты. Это происходит вследствие того, что в спектре данной лампы полностью отсутствует инфракрасное излучение. Кроме того, невысокая мощность излучения, которая, тем не менее, позволяет адекватно полимеризовать пломбирочный материал, минимально влияет на физиологию пульпы зуба.

Изучение функциональной активности клеток буккального эпителия показало следующее.

Наибольшее количество клеток буккального эпителия с активными ядрами отмечалось в группе контроля –  $(64,92 \pm 40)$  %, количество неактивных клеток составляло  $(35,08 \pm 0,40)$  %.

При освещении слизистой оболочки щеки красным и оранжевым светом показатели активности клеток буккального эпителия были наиболее низкими и составили: для красного –  $(34,33 \pm 0,51)$  %,  $p < 0,001$ , для оранжевого –  $(25,27 \pm 0,27)$  %,  $p < 0,001$ . Соответственно в данных подгруппах значительно увеличилось количество неактивных клеток: до  $(65,67 \pm 0,51)$  % для красного и до  $(74,73 \pm 0,27)$  % для оранжевого,  $p < 0,001$ .

Как и при электроодонтодиагностике, зеленый и голубой светофильтры по показате-

лям активности буккального эпителия занимали промежуточное положение. Количество активных клеток при освещении зеленым светом варьировало в пределах  $(52,60 \pm 0,31)$  %, неактивных –  $(47,40 \pm 0,31)$  %,  $p < 0,001$ . При освещении голубым светом количество активных клеток составило  $(44,42 \pm 0,36)$  %, неактивных –  $(55,58 \pm 0,36)$  %,  $p < 0,001$ .

Оптимальными явились показатели активности клеток буккального эпителия в группе, где слизистую оболочку щеки освещали при помощи светодиодного фотополимеризатора Translux. Так, количество активных клеток колебалось в пределах  $(63,68 \pm 0,20)$  %, неактивных –  $(36,32 \pm 0,20)$  %,  $p < 0,001$ .

Наихудшие показатели получены в группах облучения оранжевым и красным светом, промежуточное положение занимают показатели, полученные при воздействии зеленым и голубым светом фотополимеризатора UFL-112. Различия показателей активности буккального эпителия между группами контроля и фотополимеризатора Translux не достоверны ( $p > 0,05$ ). Это означает, что после воздействия светодиодного источника излучения физиологическое состояние слизистой оболочки щеки практически не изменяется, что позволяет сделать заключение о наибольшей физиологичности светодиодного фотополимеризатора Translux по сравнению с галогеновым фотополимеризатором UFL-112.

При воздействии на слизистую оболочку щеки и пульпу красного и оранжевого светофильтра фотополимеризатора UFL-112 показатели электроодонтодиагностики и активности клеток буккального эпителия достоверно отличались от показателей группы контроля и были наихудшими среди сравниваемых групп. Это можно объяснить мощным потоком излучения и присутствием в нем инфракрасного спектра, что в совокупности приводит к повреждающему воздействию фотополимеризатора UFL-112 как на пульпу зуба, так и на слизистую оболочку полости рта.

При воздействии на слизистую оболочку щеки и пульпу голубого и зеленого светофильтра фотополимеризатора UFL-112 показатели электроодонтодиагностики и активности клеток буккального эпителия достоверно отличались от показателей контрольной группы и занимали промежуточное положение между сравниваемыми группами. Данное наблюдение можно объяснить снижением мощности излучения UFL-112 вследствие меньшего пропускания света голубым и зеленым светофильтрами, а также меньшим присутствием в нем инфракрасного излучения.

При воздействии на слизистую оболочку щеки и пульпу голубого света фотополимеризатора Translux достоверного отличия показа-

телей электроодонтодиагностики и активности клеток буккального эпителия от соответствующих показателей группы контроля не выявлено, что происходит в результате сниженной мощности излучения фотополимерной лампы Translux, а также полного отсутствия в ее спектре инфракрасного диапазона.

#### Выводы

Полученные результаты клинических исследований позволяют определить общую направленность процессов в пульпе зуба и слизистой оболочке губы при воздействии видимого света фотополимеризаторов UFL-112 и Translux. Сравнительные клинические исследования показали достоверные различия между состоянием пульпы и слизистой оболоч-

ки щеки в зависимости от мощности и спектра источника оптического излучения. Удлинение времени экспозиции светового потока галогенового фотополимеризатора UFL-112 в связи с большими реставрационными работами, а также возможными повторными реставрациями может привести к ухудшению состояния пульпы зуба и слизистой оболочки щеки. Применение галогеновых ламп требует более внимательного отношения к экспозиции полимеризации. Для защиты пациента необходимо в 100 % случаев использовать коффердам, при объемных реставрационных работах делать паузы при освещении зубов, а также применять пломбировочные материалы, которые полимеризуются при минимальных сроках воздействия светового потока.

#### Список литературы

1. Грудянов А.И., Шошенський А.М. Нові прилади для світлової терапії в стоматології. Новое в стоматологии 1999; 4: 19–23.
2. Грютцнер А. СмартЛайт ПС – фотополимеризационная лампа на светодиодах в стиле ручки. ДентАрт 2005; 1: 41–49.
3. Зазулевская Л.Я. Светобиоптронотерапия в стоматологии. ДентАрт 2001; 2: 61–63.
4. Кабинетное фотоотбеливание зубов – новое направление в эстетической стоматологии. Совр. стоматол. 2004; 2: 16.
5. Борисенко А.В., Неспрядько В.П. Композиционные пломбировочные и облицовочные материалы. М.: Книга плюс, 2002. 224 с.
6. Удод А.А. Экспериментальное обоснование выбора метода полимеризации фотокомпозиционных материалов. Вісник стоматол. 2007; 6: 31–36.
7. Макеева И.М. Восстановление зубов светоотверждаемыми композитными материалами. М.: Стоматология, 1997. 72 с.
8. Йоффе Е. Светополимеризация композитных материалов. Новое в стоматологии 1996; 3: 13–15.

#### КЛІНІЧНИЙ ВПЛИВ ФОТОПОЛІМЕРИЗАТОРІВ НА СЛИЗОВУ ОБОЛОНКУ ПОРОЖНИНИ РОТА І ПУЛЬПУ ЗУБА

Ю.В. Фоменко

Отримано результати, що свідчать про ушкоджуючий ефект галогенового полімеризатора UFL-112 на пульпу зуба й слизову оболонку порожнини рота. Водночас вплив світла фотополімеризатора Translux практично не відбивається на показниках електробудження пульпи й активності клітин буккального епітелію. Розроблено практичні рекомендації щодо профілактики можливих ускладнень після застосування фотополімерної технології.

**Ключові слова:** фотополімеризатор, слизова оболонка губи, пульпа, електроодонтодіагностика, буккальний епітелій.

#### CLINICAL INFLUENCE OF THE PHOTOCURING LAMPS LIGHTS AT THE ORAL CAVITY MUCOUS MEMBRANE AND TOOTH PULP

Yu.V. Fomenko

The results of halogen photopolymerization reactor UFL-112 negative influence at the tooth pulp and the lip mucous membrane were obtained. At the same time the most neutral results were marked at the index of pulp electrical excitability and buccal epithelium cells activity after the influence of Translux photopolymerization light stream. Practical recommendations for dentists directed at possible complications prophylactic after light irradiation influence at oral cavity organs and tissues were developed.

**Key words:** photopolymerizator, lip mucous membrane, pulp, buccal epithelium.

Поступила 10.12.08

## ПРОБЛЕМА СООТВЕТСТВИЯ ПРОТЕЗНОМУ ЛОЖУ, ПРОЧНОСТИ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ ИНДИФФЕРЕНТНОСТИ ПРОТЕЗОВ ИЗ АКРИЛОВЫХ ПЛАСТМАСС

*Г.Г. Гришанин, Н.В. Кричка, М.В. Кажоцина*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Предложен способ полимеризации полиметилметакрилата, что является хорошим началом для дальнейшего усовершенствования существующих и разработки новых методов протезирования, с помощью которых решается проблема фиксации и стабилизации съемных протезов на протезных ложах беззубых челюстей, в том числе при значительных степенях атрофии протезных лож.

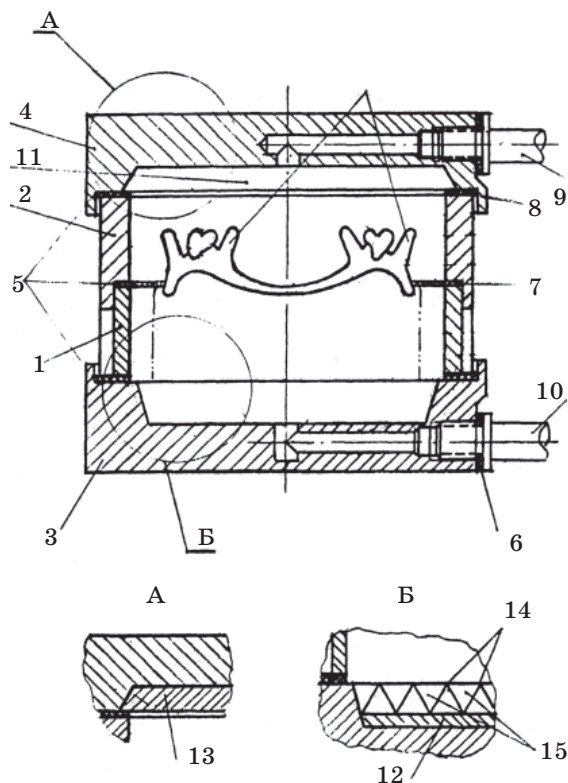
**Ключевые слова:** *пластиночные протезы, фиксация и стабилизация протезов.*

Распространенность полных адентий все еще остается высокой. Так, согласно данным авторов [1], 18,6 % больных не пользуются полными протезами при полной адентии. В работе [2] опубликованы следующие результаты ортопедического лечения больных при полной адентии: в течение десяти лет автором было проведено ортопедическое лечение 350 полными съемными протезами и в 80 % случаев получен положительный результат, в 20 % случаев – неудовлетворительный. По данным [3], 24,85 % больных не пользуются полными съемными протезами, так как довольно часто возникают аллергические и воспалительные процессы слизистой оболочки протезного ложа (СОПЛ), а также неудовлетворительная фиксация протезов, особенно на протезных ложах беззубых нижних челюстей. Общеизвестно, что одним из факторов фиксации является адгезия, которая зависит от точности соответствия микро- и макрорельефа протезного ложа на поверхности базиса, прилегающего к СОПЛ. Наиболее точно клиническим и технологическим требованиям, предъявляемым к базисным материалам, отвечает полимеризат полиметилметакрилата (ПММА), являющийся основным базисным материалом для изготовления съемных протезов как в нашей стране, так и за рубежом. При этом основополагающим требованием к качеству полимеризата является режим его полимеризации [4]. Кроме положительных свойств, этот полимеризат имеет и отрицательные. Так, наиболее уязвимым для соответствия протезному ложу, прочности и биологической индифферентности базисов протезов из ПММА являются полимеризационная объемная и линейная усадка [1]. Различные неточности в отношении формы базиса и прилегания к протезному ложу могут значительно уменьшить силы фиксации и привести к травме слизистой обо-

лочка [5]. Классический способ изготовления пластмассовых протезов на беззубые челюсти при полимеризации базисов на водяной бане не всегда обеспечивает их необходимое качество. Так, переломы базисов съемных протезов из акриловых материалов составляют 60–80 % [4]. После починки и реставрации отмечаются повторные переломы базисов в том же самом месте. В базисе протеза имеется остаточный мономер от 0,3–0,5 %, что приводит к осложнениям в виде воспалительных реакций СОПЛ, а также к парестезиям в виде жжения, онемения и др. [3]. Повышенное водопоглощение и наличие пор в базисе протеза снижает его биологическую индифферентность, гигиенические свойства и точность размеров базиса [6]. Кроме того, в процессе полимеризации базисы протезов деформируются.

Следовательно, базис протеза из ПММА, полимеризованный в соответствии с ТУ 64237–81 и инструкцией завода-изготовителя, не всегда отвечает всем требованиям, предъявляемым к конструкционным пластмассам, в том числе прочности, биологической индифферентности и соответствия протезному ложу из-за полимеризационной усадки, что приводит к несоответствию поверхности базиса протеза микро- и макрорельефу СОПЛ, которым можно объяснить патогенетическую основу воспалительных и аллергических реакций слизистой оболочки. В связи с этим нами было выполнено сравнительное изучение физико-механических и химических свойств ПММА, полимеризованного на водяной бане согласно ТУ 64237–81 и инструкции завода-изготовителя и в воздушной среде на границе перепада давления [7–9].

**Материал и методы.** Применили устройство (рисунок), которое содержит корпус 1 с крышкой 2, электронагреватель 3, размещенный в корпусе, элементы ввода 4, вывода 5 и



Устройство для изготовления зубных протезов из акриловых пластмасс и кювета для его осуществления

контроля 6 давления сжатого воздуха, при этом корпус выполнен в виде двух камер 7 и 8, разделенных перфорированной перегородкой 9, снабженной уплотнительной перегородкой 10 и фиксаторами 11 для закрепления зуботехнической кюветы 12.

Способ изготовления зубных протезов осуществляется следующим образом.

После выплавления восковой репродукции зубного протеза из пресс-формы удаляли свободную воду. При этом с кюветы удаляли крышки, фиксаторами плотно фиксировали на перфорированной перегородке в гнезде для кюветы с уплотнительной прокладкой. Корпус герметически закрывали крышкой. Через элементы ввода в камеру подавали сжатый воздух, который проходил через пористые стенки гипсовых пресс-форм. Под воздействием сжатого воздуха через 20 мин свободная вода полностью удалялась из пресс-форм. После этого подачу воздуха прекращали, открывали элемент вывода, снимали крышку и извлекали кювету из камеры. Сухую пресс-форму покрывали изоляционным лаком «Изокол», заполняли ее полимер-мономерной композицией и прессовали. Затем кювету без крышек закрепляли на перфорированной перегородке, корпус герметически закрывали крышкой. Через элементы ввода подавали в камеру сжа-

тый воздух давлением 405 Па, а в камере 7, в которую обращена поверхность пластмассы, прилегающая к СОПЛ, создавали давление 152 Па. Термический режим полимеризации устанавливали в соответствии с инструкцией используемой пластмассы (этакрил-02). После полимеризации и полного охлаждения кюветы из камеры выпускали сжатый воздух через элементы вывода воздуха, снимали крышку и извлекали кювету, разрушали гипсовую пресс-форму и готовый протез подвергали обычной обработке. Таким образом, на протяжении всего периода полимеризации пластмассы противоположная поверхность базиса протеза подвергается повышенному и пониженному давлению сжатого воздуха, причем поверхность базиса, прилегающая к микро- и макрорельефу протезного ложа, находится в зоне пониженного давления, а его противоположная поверхность – в зоне повышенного давления (рисунок, А, 13; Б, 14 и 15). Нами в виде эксперимента также изготавливались протезы в данном устройстве с целью изучения направления усадки кюветы. На разрезе четко видна полимеризационная усадка поверхности базиса, контактирующей с зоной повышенного давления (рисунок, А). Следовательно, осуществляется пролонгированная пневмоформовка, что и обеспечивает полимеризационную усадку полимеризата, находящегося в зоне повышенного давления (рисунок, Б), а его противоположная поверхность, находящаяся в зоне пониженного давления, усадке практически не подвергается. Таким образом, осуществляется целенаправленная полимеризационная усадка, и на базисе протеза образуется точная копия микро- и макрорельефа СОПЛ. Кроме того, повышается прочность протезов из акриловых пластмасс, что достигается благодаря отсутствию контакта полимер-мономерной композиции с водой, которая удалялась из гипсовых пресс-форм перед заполнением их пластмассовым тестом, и полимеризация проводилась на границе среды сжатого воздуха, что в конечном итоге повышает эффективность ортопедического лечения и улучшает фиксацию и стабилизацию съемных протезов на беззубых челюстях.

Физико-механические и химические свойства пластмассы Этакрил-02, выпускаемой АО «СТОМА», изучали в ЦЗЛ Харьковского завода медицинских пластмасс и стоматологических материалов. Для этого отбирали образцы без трещин, пор и дефектов, изготовленные из пластмассового теста, полученного при смешивании порошка и жидкости в соотношении 2:1. Длину, ширину и толщину образцов измеряли микрометром с точностью до 0,01 мм, взвешивали на аналитических весах с точностью до 0,0001 г.

**Результаты.** Анализ физико-механических и химических свойств ПММА свидетельствует, что образцы, полимеризованные по предлагаемой технологии, превосходят образцы, полимеризованные по ТУ 64237–81. Так, удельная вязкость первых выше на 8,13 %, разрушающее напряжение при статическом изгибе – на 9 %, микротвердость – на 24,6 %, водопоглощение снизилось на 14,3 %, количество остаточного мономера уменьшилось в 2,8 раза. Очевидно, улучшение названных свойств связано с отсутствием контакта полимер-мономерной композиции с парами воды, уплотнением и упорядочением структуры в процессе полимеризации под давлением сжатого воздуха до 405 Па на всем протяжении термической обработки. То есть осуществляется пролонгированная пневмоформовка, которая обеспечивает целенаправленную полимеризационную объемную усадку. Последняя предупреждает линейную усадку. Прилегающая поверхность базиса воспроизводит как микро- и макрорельеф СОПЛ, так и его линейные размеры.

Из 16 больных, обратившихся на лечение с жалобами на жжение слизистой оболочки нёба, у 11 протезы изготавливались неоднократно. В анамнезе срок пользования полными протезами из ПММА у 9 больных – в течение 6 месяцев и у 7 больных – 1 год. Объективно: СОПЛ верхней челюсти гиперемирована (красная, как «свекла»). Диагноз: «протезный» стоматит. Назначения: протезами не пользоваться. Через неделю слизистая оболочка приобрела цвет нормы. Нами этим больным изготовлены протезы из ПММА с полимеризацией пластмассы в гипсовых пресс-формах с удалением свободной воды на границе перепада давления до 405 Па, сжатого воздуха при 100 °С в течение часа. При наблюдении данных больных воспалительных процессов не проявлялось до трех лет.

### Литература

1. Черный Л.Я., Иванова Е.Т., Рожков В.И. Улучшение качества акриловых пластмасс для зубных протезов. Профилактика и лечение стоматологических заболеваний: Сб. научн. тр. Харьков, 1989: 95–98.
2. Заблоцкий Я.В. Повышение биологической индифферентности съемных зубных протезов из акриловых пластмасс. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Львов, 1990. 16 с.
3. Василенко З.С. Диагностика, лечение и профилактика протезных стоматитов. К., 1980: 27.
4. Харченко С.В., Нападов М.А. Анализ поломки съемных пластиночных протезов, изготовленных из акрилатов и пути их устранения: Сб. научн. тр. Ин-та усоверш. врачей. Харьков, 1970: 209–214.
5. Авт. свид. 938986. Способ изготовления зубных протезов и устройство для его осуществления. Л.Я. Черный, В.И. Рожков, М.А. Нападов. 1982.
6. Макаров К.А., Штейнгатт М.З. Сополимеры в стоматологии. М.: Медицина, 1983: 78–82.
7. Варес Э.Я. Восстановление полной утраты зубов. Донецк: Медицина, 1993. 240 с.
8. Кіндій Д.Д. Порівняльна характеристика методів полімеризації базисних пластмас. Питання ортопедичної стоматології: Зб. наук. праць. Полтава, 1997: 45–48.
9. Воронов А.П., Лебеденко И.Ю., Воронов И.А. Ортопедическое лечение больных с полным отсутствием зубов. М.: Медпресс-Информ, 2006. 320 с.

Изложенное позволяет утверждать, что «протезные» стоматиты могут возникать в результате механической травмы. А травма, как известно, возникает из-за полимеризационной усадки протеза из ПММА, а также наличия остаточного мономера. Применение новой технологии полимеризации пластмасс акрилового ряда является основополагающим для повышения качества ортопедического лечения съемными пластиночными протезами, в том числе и для улучшения фиксации и стабилизации протезов вследствие адгезии. Вместе с тем до конца не обеспечивается достаточная фиксация и стабилизация протезов на протезных ложах беззубых челюстей, особенно нижней, при значительной атрофии альвеолярного отростка. Эту проблему можно решить путем разработки новых методик изготовления пластиночных протезов на клинко-лабораторных этапах ортопедического лечения и комбинирования их с общеизвестными методиками, в частности: получение оттисков в условиях функции речи, определение центрального соотношения челюстей, конструирование зубных рядов с учетом индивидуальных анатомо-функциональных ориентаций протетических поверхностей большого и др.

### Выводы

Разработанный способ полимеризации ПММА позволяет изготавливать протезы с высокой степенью соответствия их протезному ложу, улучшать биологическую индифферентность, повышать прочность базисов. Этот способ может служить хорошим началом для дальнейшего совершенствования существующих и разработки новых методов протезирования, с помощью которых будет решена проблема фиксации и стабилизации съемных протезов на протезных ложах беззубых челюстей, в том числе при значительных степенях атрофии протезного ложа.

**ПРОБЛЕМА ВІДПОВІДНОСТІ ПРОТЕЗНОМУ ЛОЖУ, МІЦНОСТІ ТА БІОЛОГІЧНІЙ ІНДИФЕРЕНТНОСТІ ПРОТЕЗІВ ІЗ АКРИЛОВИХ ПЛАСТМАС*****Г.Г. Грішанін, Н.В. Кричка, М.В. Кажоцина***

Запропонований спосіб полімеризації поліметилметакрилату, що служить хорошим початком для подальшого удосконалення існуючих і розробки нових методів протезування, за допомогою яких вирішується проблема фіксації і стабілізації знімних протезів на протезних ложах беззубих щелеп, у тому числі при значних ступенях атрофії протезних лож.

***Ключові слова:*** пластинкові протези, фіксація та стабілізація протезів.

**PROBLEM OF THE CORRESPONDENCE TO PROSTHETIC LOGE, TOUGHNESS AND BIOLOGICAL INDIFFERENCE PROSTHETIC DEVICE FROM ACRYLIC PLASTIC*****G.G. Grishanin, N.V. Krichka, M.V. Kazhotzina***

The offered way for polymerization of PMMA is a good beginning for the further improvement existing and development of the new methods of prosthesis with the help of which dares the problem an fixation and stabilizations with drawable prosthetic device on prosthetic loge of the toothless jaws, including, under significant degree of the atrophies prosthetic loges.

***Key words:*** plastic false tooth, fixation and stabilization of prosthesis.

*Поступила 27.02.09*

## ГІГІЕНА

ФОРМУВАННЯ ЕКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНОГО ПІДХОДУ  
ДО ВИЗНАЧЕННЯ ОЦІНКИ РИЗИКУ ЗДОРОВ'Ю  
НА КОРПОРАТИВНІЙ ОСНОВІ

*М.Г. Щербань, Т.В. Козуля\*, О.О. Шевченко*

*Харківський національний медичний університет*

*\* Національний технічний університет «ХПІ»*

Обґрунтований еколого-гігієнічний підхід до впровадження концепції оцінки ризику здоров'ю населення як об'єкта дослідження корпоративної екологічної системи і показана її структура. Визначено математичні підходи щодо характеристики стану корпоративної екологічної системи з позицій теорії ймовірності стану системи і теорії ризику; обґрунтована доцільність використання позитивного екологічного ризику в якості комплексного критерію визначення стану цієї системи і критерію оцінки рівня здоров'я населення в залежності від умов навколишнього середовища.

**Ключові слова:** корпоративна екологічна система, ризик здоров'ю, навколишнє середовище, гігієнічна регламентація.

У науковому відношенні оцінка ризику здоров'ю – це системний і поступовий розгляд усіх аспектів впливу факторів навколишнього, виробничого та побутового середовища на здоров'я людини [1, 2]. У науково-практичному аспекті головна задача оцінки ризику є одержання і узагальнення інформації про можливий вплив цих факторів на стан здоров'я людини. Обсяг цієї інформації повинний бути достатнім для еколого-гігієнічного обґрунтування оптимальних управлінських рішень з проблеми ліквідації або зниження рівнів ризику, оптимізації контролю (регуляції та моніторингу) рівнів ризику. У практичному відношенні оцінка ризику здоров'ю людини – це кількісна та/або якісна характеристика шкідливих ефектів, що можуть виникнути внаслідок впливу різних факторів середовища на конкретну групу людей.

Використання методології оцінки ризику здоров'ю в якості науково-практичного інструменту санітарно-епідеміологічної та екологічної експертизи дозволяє не тільки обґрунтувати ефективні управлінські рішення, але й розробити, одержати та встановити широке коло еколого-гігієнічних профілактичних заходів і пріоритетів соціально-гігієнічного моніторингу від розробки механізмів і стратегії ряду регулюючих рішень з проблеми зниження ризику здоров'ю до удосконалення системи еколого-гігієнічної регламентації безпечних рівнів впливу хімічних забруднень на здоров'я населення.

В Україні концепція ризику при оцінці впливу факторів довкілля на здоров'я населення на практиці використовується недостатньо [3]. Провідні гігієністи та екологи держави на основі системного аналізу закордонного досвіду, а також власних методичних рекомендацій та розробок дійшли висновку, що методологія оцінки ризику здоров'ю людини повинна стати невід'ємним елементом державного санітарного та екологічного нагляду [1–6].

Методологія аналізу ризику здоров'ю включає в себе оцінку ризику, управління ризиком та інформування про ризик.

Метою даної роботи було формування еколого-гігієнічного запровадження корпоративного підходу до визначення оцінки ризику здоров'ю на основі використання результатів гігієнічної регламентації хімічних речовин у воді водойм.

**Результати та їх обговорення.** Аналіз методології оцінки ризику здоров'ю в інших країнах і, зокрема, в Росії [7–16] дозволяє зробити висновок, що ця концепція ґрунтується виключно на критеріях, що відтворюють і визначають безпосередній вплив хімічного забруднення на здоров'я найбільш чутливих груп населення. Звісно, що в усіх варіантах визначення здоров'я людини присутні такі показники, як функціональний стан її організму, тривалість життя, фізична та розумова працездатність, самопочуття, функція відтворення здорового потомства та ін. Тому ймовір-

но припустити, що величина здоров'я (ВЗ) може бути розрахована на основі використання еколого-гігієнічного корпоративного підходу за формулою

$$ВЗ = \frac{P_{\phi}}{P_e} \cdot K_n + \frac{P_{\phi}}{P_e} \cdot K_p + \frac{C_{\phi}}{C_e} \cdot K_c + \frac{V_{\phi}}{V_e} \cdot K_b,$$

де  $P_{\phi}$  – середня вірогідність тривалості життя;  $P_e$  – інтеграл фізичної і розумової працездатності за життя (визначається шляхом вилучення із загальної кількості працездатних днів тих, що пов'язані з захворюванням);  $C_{\phi}$  – інтеграл морально-психологічного комфорту чи самопочуття (визначається шляхом опитування чи анкетування у вигляді поперечного зрізу);  $V_{\phi}$  – відтворення населення, яке наводиться у вигляді коефіцієнтів природного приросту чи у вигляді нетто-коефіцієнтів відтворення населення;  $P_e, P_e, C_e, V_e$  – еталонні показники, які відповідають максимально досягнутому рівню чи найкращим показникам в країнах для даного відрізка часу;  $K_n, K_p, K_c, K_b$  – коефіцієнти соціальної значущості показника, які визначаються методом експертних оцінок за 100-бальною шкалою [17].

Усі отримані фактичні значення показників формуються під впливом зовнішніх еколого-економічних і соціальних факторів. Коливання рівнів цих показників залежить від вірогідності порушень у середовищі перебування людини, тобто наявності ризику втрати благополуччя, ризику появи дії негативних факторів довкілля та ін.

В Україні запропонована схема визначення ризику здоров'ю населення відповідно до загальної системи екологічної безпеки. У цьому випадку даний параметр розглядається як ризик смертності, що розраховується з використанням основ актуарної математики (моделі Гомпертца, Мейкхама, закону Гомперца).

Для інформаційного забезпечення даного методологічного підходу в базу даних внесени дев'ять сфер екологічної безпеки, які представлені 21 показником, що є необхідними для оцінки екологічного ризику [18, 19].

Методологія аналізу – метод головних компонентів – нормовані лінії комбінації виділивих змінних

$$Y_i = \sum_{j=1}^m a_{ij}^2 x^{(j)}, \text{ якщо } \sum_{j=1}^m a_{ij}^2 = 1 \text{ при } j=\bar{i}, \bar{m}$$

$$\text{cov}[X(i) Y(j)] = 0; i, j = 1, \bar{m}; i \neq j,$$

а дисперсія  $V[Y(1)] > V[Y(2)] \geq \dots \geq V[Y(m)]$ , де  $X(j)$  – показник,  $j = 1, \bar{m}$ ; ( $m$  – кількість показників);  $Y(j)$  – головні компоненти,  $i = 1, m$ ;  $V[Y(1)] \dots V[Y(m)]$  – дисперсія компонент. Значення  $Y(1)$  визначається за умови максимальної дисперсії серед усіх нормованих комбінацій  $X(i)$ ,  $i = 1, m$ ; значення  $Y(2)$  визначається за умови максимальної дисперсії серед нормованих комбінацій  $X(i)$ ,  $i = 1, \bar{m}$ , коли вони не корелюють з  $Y(1)$  і т. д.

У випадку корпоративної екологічної системи (КЕС) пропонується оцінку ризику порушення в макросистемі характеризувати інтегральним показником, який би враховував зміни в кожній підсистемі та величину екологічного ризику для кожної з підсистем – екологічної (природної), соціальної та економічної. Величина такого показника ризику відображала б ризик відхилення від нормативного стійкого стану й сприяла прийняттю такого управлінського рішення, яке б залишало право кожної системи на розвиток зі збереженням балансу як усередині себе, так і в КЕС у цілому. Для визначення ризику екологічної безпеки для кожного регіону пропонуються наступні оцінки.

Оцінка ризику матеріальних втрат (економічних) виходячи з відношення

$$C_{Nj} = C_{HCj} / N_j,$$

де  $C_{Nj}$  – відносний збиток у регіоні внаслідок надзвичайних ситуацій;  $C_{HCj}$  – матеріальний збиток у регіоні внаслідок надзвичайних ситуацій;  $N_j$  – кількість населення  $j$ -регіону.

Для порівняння вводиться нормований матеріальний збиток

$$C_{Nj} = C_{Nj} / N_{jmax}.$$

Оцінка соціального ризику – індивідуальний і нормований ризик смерті в рік для надзвичайних ситуацій природного й техногенного характеру

$$q_j = n_j / N_j; q_{Nj} = q_j / q_{max},$$

де  $n_j$  – кількість загиблих у надзвичайних ситуаціях [3].

З метою впровадження наведеного корпоративного підходу та застосування його у системі гігієнічної регламентації нами використана в якості аналога праця [20], у якій автори рекомендують використання методології оцінки ризику здоров'ю при перегляді та обґрунтуванні ГДК хімічних речовин на прикладі тих, що характеризуються канцерогенною дією. Такий підхід заслуговує високої позитивної оцінки, тим більше що методологія оцінки канцерогенного ефекту хімічних речовин у системі гігієнічної регламентації розроблена досконало і цілком відповідає концепції оцінки ризиків здоров'ю.

Задача використання методології оцінки ризику здоров'ю для перегляду та обґрунтування ГДК для води водойм, які мають інші лімітуючі ознаки шкідливості (органолептичну чи санітарну), на наш погляд, може бути вирішена на основі використання еколого-гігієнічного підходу на корпоративній основі.

Для проведення відповідних розрахунків з використанням методології оцінки ризиків по результатах обґрунтованого ГДК необхідно формалізувати одержані матеріали досліджень за наступним алгоритмом: досліджені концентрації, ефекти впливу, особливості ефектів, кількість проявів.

Розрахунки величин ризику проводяться згідно з трьохрівневою системою ідентифікації ефектів, а ГДК буде відповідати найменшому рівню ризику.

Дослідження буде продовжено у напрямку розробки ГДК блоксополімерів у воді водойм з використанням методології оцінки ризиків здоров'я населення.

### Література

1. *Качинський А.Б., Сердюк А.М.* Методологічні основи аналізу ризику в медико-екологічних дослідженнях та його значення для екологічної безпеки України. Лік. справа 1995; 3–4: 5–15.
2. *Сердюк А.М., Качинський А.Б., Черніченко І.О., Журавльов Є.П.* Проблема ризику в медико-біологічній безпеці (огляд літератури). Журн. АМН України 2003; 9, 4: 768–779.
3. Гігієна та екологія: Підручник. Під ред. В.Г. Бардова. К., 2006. 780 с.
4. *Качинський А.Б.* Концентрація ризику у світлі екологічної безпеки України. К., 1993. 49 с. (Препринт / Нац. ін-т стратегічн. досліджень; № 14)
5. *Качинський А.Б.* Антропогенні навантаження та екологічна безпека в системі «Пестициди – навколишнє середовище – здоров'я населення на основі аналізу ризику». К., 1994. 30 с. (Препринт / Нац. ін-т стратегічн. досліджень; № 26)
6. *Москаленко В.Ф.* Фактори ризику для здоров'я населення і шляхи їх усунення. Експерим. і клініч. медицина 2003; 1: 179–184.
7. *Киселев А.В.* Оценка риска здоровью в медико-экологических исследованиях и практике управления качеством окружающей среды. СПб.: Дейта, 1996. 68 с.
8. *Киселев А.В., Фридман К.В.* Оценка риска здоровью. Подходы к использованию в медико-экологических исследованиях и практике управления качеством окружающей среды: Метод. изд. СПб., 1997. 104 с.
9. *Гундаров И.А., Глазунов И.С., Лисицын В.Ю. и др.* Методологические проблемы учения о факторах риска с позиций профилактической медицины. Вестн. АМН СССР 1988; 2: 34–41.
10. *Новиков С.М., Авалиани С.Л., Андрианова М.М., Пономарева О.В.* Окружающая среда. Оценка риска для здоровья. Основные элементы методологии (Пособие для семинаров). Консультативный центр по оценке риска. Гарвардск. ин-т междунар. развития. Ин-т устойчивых сообществ. М., 1998. 119 с.
11. Постановление главного государственного санитарного врача РФ № 25 от 10.11.97 г. «Об использовании методологии оценки риска для управления охраной окружающей среды и здоровья населения в Российской Федерации».
12. Информ. письмо «О возможности использования методологии оценки риска здоровью в деятельности Госсанэпидслужбы РФ» № 23 ФЦ/2611 от 23.07.98 г.
13. *Большаков А.М., Крутько В.Н., Пуццлло Е.В.* Оценка и управление рисками влияния окружающей среды на здоровье населения. М., 1999. 254 с.
14. *Елохин А.Н.* Анализ и управление риском: теория и практика. М.: СГ Лукойл, 2000. 186 с.
15. *Рахманин Ю.А., Новиков С.М., Иванов С.И.* Современные научные проблемы совершенствования методологии оценки риска здоровью населения. Гигиена и санитария 2005; 2: 7–10.
16. *Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А. и др.* Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Под ред. Ю.А. Рахманина, Г.Г. Онищенко. М.: НИИЭС и ГОС, 2002. 408 с.
17. Современные проблемы экогигиены. К.: Хрещатик, 1993. Ч. 1. 174 с., Ч. 2. 153 с.
18. *Риахи Р., Безносик Ю.А., Бугаева Л.Н., Статюха Г.А.* Прогнозирование экологических рисков с использованием анализа иерархий и теории нечетких множеств. Вісн. Вінницьк. політехн. ін-ту 2006; 5: 114–118.
19. *Тихомиров Н.П., Потравный И.М., Тихомирова Т.М.* Методы анализа и управления эколого-экономическими рисками. М.: ЮНИТИ, 2003. 350 с.
20. *Черниченко И.А., Сердюк А.М., Литвиченко О.Н., Баленко Н.В.* Гигиеническое регламентирование и риск. Гигиена и санитария 2006; 1: 30–32.

### ФОРМИРОВАНИЕ ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ОЦЕНКИ РИСКА ЗДОРОВЬЮ НА КОРПОРАТИВНОЙ ОСНОВЕ

*Н.Г. Щербань, Т.В. Козуля, Е.А. Шевченко*

Обоснован еколого-гігієнічний підхід к впровадженню концепції оцінки ризику здоров'ю населення як об'єкта дослідження корпоративної екологічної системи і показана її структура. Визначені математичні підходи характеристики стану системи з позицій теорії ймовірності і теорії ризику, а також обґрунтована цілесобразність використання позитивного екологічного ризику в якості комплексного критерію визначення стану системи і критерію оцінки рівня здоров'я населення в залежності від умов оточуючої середовища.

**Ключевые слова:** корпоративная экологическая система, риск здоровью, окружающая среда, гигиеническая регламентация.

**FORMATION OF ECOLOGICAL AND HYGIENIC APPROACH TO ESTIMATION OF HEALTH RISK  
ON CORPORATIVE BASE*****N.G. Scherban, T.V. Kozulya, E.A. Shevchenko***

It was validated ecological and hygienic approach to implementation of concept of health risk estimation of population as an object of study of corporate ecological system and its structure was shown as well. Mathematical approaches for characterization of state of the system based on theory of probability and theory of risk were determined. Besides, expediency of use of positive ecological risk as complex criterion for determining of the state of system and criterion of estimation of health level of population depending on environment condition was validated.

***Key words:*** *corporate ecological system, health risk, environment, hygienic regulation.*

*Поступила 13.11.08*

## АНАТОЛІЙ ЯКОВИЧ ЦИГАНЕНКО. ДО 80-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ



25 червня 2009 року виповнюється 80 років з дня народження і 55 років наукової та педагогічної діяльності почесного ректора Харківського національного медичного університету, завідувача кафедри мікробіології, вірусології та імунології, заслуженого працівника вищої школи УРСР, академіка, доктора медичних наук, професора Анатоля Яковича Циганенка.

Анатолій Якович Циганенко народився 25 червня 1929 року в селі Кочубеївка Чутівського району Полтавської області. У 1948 р. після закінчення Миргородської середньої школи він поступив до Харківського медичного інституту, який закінчив з відзнакою і з яким зв'язав усе своє життя.

З 1954 по 1956 р. навчався в аспірантурі на кафедрі мікробіології, з 1956 р. працював асистентом, з 1959 р. – доцентом. З 1971 р. по теперішній час А.Я. Циганенко є завідувачем кафедри мікробіології, вірусології та імунології Харківського національного медичного університету.

Великий організаторський талант і прогресивні ідеї щодо розвитку навчального процесу дозволили Анатолію Яковичу протягом багатьох років плідно працювати на найвищих посадах у ВНЗ. З 1964 по 1986 р. він був проректором з навчальної роботи, а з 1986 по 2005 р. – ректором Харківського державного медичного університету, з 2005 р. – почесний ректор ХНМУ.

Науковим керівником А.Я. Циганенка був чл.-кор. АМН СРСР, докт. мед. наук, проф. Василь Степанович Деркач – засновник проблемної лабораторії вірусів і антибіотиків (1963 р.), під керівництвом якого Анатолій Якович розпочав вивчати комбіновану дію антибіотиків на різні властивості мікроорганізмів. У подальшому він першим з вітчизняних мікробіологів розкрив глибокі біохімічні механізми впливу антибіотиків на фагоцити, висловив важливу думку про прямий зв'язок між зміною активності ферментів лейкоцитів і зміною проникаючої здатності мембран лізосом під впливом антибіотиків.

Співробітниками кафедри під керівництвом професора А.Я. Циганенка виконано серію наукових робіт з вивчення комбінованої дії антибіотиків і біостимуляторів при гнійних інфекціях; виявлено в експерименті активні комбінації антибіотиків і біостимуляторів, які знайшли практичне застосування в хірургічних відділеннях лікарень м. Харкова.

А.Я. Циганенко є провідним фахівцем у галузі створення лікарських препаратів на основі штучних ліпідних везикул – ліпосом. Під його керівництвом уперше отримано ліпосомальні форми антибіотиків – рифампіцину, гентаміцину, тетрацикліну, віброміцину, а також синьогнійного анатоксину; розроблено оригінальні методи кріоконсервації ліпосом і їх тривалого зберігання. Анатолієм Яковичем уперше було доведено високу терапевтичну ефективність ліпосомальних антибіотиків як в експерименті, так і в клінічних умовах, встановлено виражені радіопротективні та радіотерапевтичні властивості контактних фосфатидилетаноламінових ліпосом і виражена захисна дія ліпосомальної форми синьогнійного анатоксину.

Під керівництвом академіка А.Я. Циганенка науковцями кафедр мікробіології та дитячої хірургії останніми роками проводяться комплексні дослідження, спрямовані на мікробіологічне обґрунтування використання ліпіну (ліпосом) і антибіотиків з впровадженням їх у клініці при лікуванні гнійно-деструктивних пневмоній у дітей та експериментально-клінічне обґрунтування застосування внутрішньо-органного діадинамофорезу антибіотиків при лікуванні гідронефрозів та інших патологій у дітей.

Під керівництвом А.Я. Циганенка проводяться дослідження з вивчення механізмів імунного захисту організму людини, а саме ролі медіаторів імунної відповіді та імунних комплексів при інфекційних процесах.

Анатолій Якович одним з перших в Україні розпочав наукові дослідження з розшифрування молекулярно-генетичних механізмів колективної поведінки бактерій, які лежать в основі утворення бактеріальних асоціацій, що відіграють важливу роль в інфекційній патології; з роз-

робки універсальних підходів до створення хімічних сполук, які є інгібіторами автоіндукторів колективної поведінки бактерій; вивчення ролі біоплівки у формуванні стійких джерел внутрішньолікарняних інфекцій.

Професор А.Я. Циганенко бере активну участь у створенні вітчизняних антибактеріальних препаратів. Під його керівництвом проведено мікробіологічне обґрунтування таких препаратів, як офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, флуконазол, кетоконазол, еконазол, біфонагель. Усі ці препарати (18 нововведень) рішенням Фармакологічного центру МОЗ України дозволені для медичного застосування, і їх виробляє вітчизняна фармацевтична промисловість.

Анатолій Якович створив свою школу мікробіологів. Під його керівництвом виконано 3 докторських і 25 кандидатських дисертацій.

Він є автором близько 600 робіт, у тому числі 24 монографій, 139 авторських свідоцтв на винахід (патентів), 7 підручників, 30 методичних рекомендацій тощо. Він приймав участь у багатьох міжнародних і вітчизняних конгресах, симпозіумах, з'їздах, конференціях, де часто виступав з доповідями.

Дослідження і наукові праці професора А.Я. Циганенка мають велике науково-практичне значення, відзначаються глибиною, широко впроваджені в практичну медицину не лише України, але й країн ближнього і дальнього зарубіжжя. Анатолій Якович обраний дійсним членом Академії наук вищої освіти України (1995), Української академії наук (1993), Української екологічної академії наук, Міжнародної Академії комп'ютерних наук і систем (1993), Нью-Йоркської академії наук (1996), академіком Всесвітньої академії медичних наук ім. Альберта Швайцера (1999), почесним академіком Української медичної стоматологічної академії (1995), Польської академії медицини (1998).

Професор А.Я. Циганенко зробив видатний внесок у розвиток медичної науки і підготовки кадрів вищої кваліфікації. В центрі його уваги завжди було удосконалення навчального процесу.

А.Я. Циганенко – член Національного комітету боротьби із захворюванням на СНІД при Президенті України, член Президії Республіканського товариства мікробіологів, епідеміологів та паразитологів, член Президії Харківського обласного медичного товариства мікробіології і епідеміології, товариства імунологів, член редколегії республіканського мікробіологічного журналу, почесний редактор журналів «Експериментальна і клінічна медична», «Медицина сьогодні і завтра», радник комісії з радіаційного захисту населення України Верховної Ради України.

За видатні досягнення в розвитку вищої медичної освіти Анатолію Яковичу в 1979 р. присвоєно почесне звання Заслуженого працівника вищої школи України, нагороджено орденом «Знак Пошани». А.Я. Циганенко нагороджений Почесною відзнакою Президента України – орденом «За заслуги» III ступеня (1996), орденом «За заслуги» II ступеня (1999), орденом «За заслуги» I ступеня (2004), знаком «Відмінник освіти України», Почесною грамотою Президії Верховної Ради України, Почесною грамотою Кабінету Міністрів України, орденом «За розвиток науки і освіти», орденом «За трудові досягнення IV ступеня», золотою медаллю «10 років незалежності України», 6 медалями, визнаний Харків'янином XX століття та Харків'янином 2002 року. Анатолій Якович нагороджений також Великою золотою командорською медаллю ім. Альберта Швейцара.

Анатолій Якович відкритий і доступний для студентів, викладачів, академіків і професорів, усіх співробітників університету. До нього йшли й ідуть люди зі своїми проблемами, кожному він намагається допомогти, дати пораду. Усім своїм життям він здобув заслужений авторитет серед колег і учнів, повагу та любов.

Від імені усіх працівників Харківського національного медичного університету від щирого серця вітаємо Анатолія Яковича з ювілеєм, бажаємо йому міцного здоров'я, щастя та нових наукових і трудових досягнень на благо народу України.

*Ректорат Харківського національного  
медичного університету*

## ОЛЕКСАНДР ДАНИЛОВИЧ ПЕВЗНЕР. ДО 115-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ



Олександр Данилович Певзнер – перший завідувач і організатор клінічної бази кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету.

Народився Олександр Данилович 3 червня (21 травня) 1894 року в міщанській сім'ї. У 1915 році з золотою медаллю закінчив Таганрозьку гімназію і того ж року вступив до Харківського університету на медичний факультет. У 1921 році закінчив Харківську медичну академію зі стажуванням за фахом «педіатрія».

Трудову діяльність почав ординатором і головним лікарем 9-ї дитячої лікарні м. Таганрога. Працював завідувачем дитячої поліклініки м. Ахтирки. З 1930 по 1937 рік очолював 8-му дитячу інфекційну лікарню і працював асистентом клініки дитячих хвороб Харківського медичного інституту. Потім працював на посаді старшого наукового співробітника в Українському інституті експериментальної медицини (м. Харків). У 1940–1941 роках читав курс дитячих інфекцій при кафедрі Дитячі хвороби Другого харківського медичного інституту.

В роки Великої Вітчизняної війни був ординатором і незабаром начальником медичного відділення евакогоспіталю 1782 (Харків–Абакан).

У вересні 1945 року обраний на посаду завідувача кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського медичного інституту, яку очолював до вересня 1964 року.

Організаторська, педагогічна і науково-дослідна діяльність О.Д. Певзнера була спрямована на створення матеріально-технічної навчальної бази кафедри, теоретичне обґрунтування та розробку методів терапії хворих на дифтерію, скарлатину та поліомієліт на основі вивчення патогенезу цих захворювань.

У навчанні і вихованні студентів і наукових дослідженнях колективу кафедри важлива увага приділялася стану загальної реактивності організму і діяльності вегетативної ланки центральної нервової системи хворої дитини.

Рада професорів 1-го Харківського медичного інституту в квітні 1939 року присудила О.Д. Певзнеру вчений ступінь кандидата медичних наук. Тема кандидатської дисертації – «Круп і лікування його інтубацією».

ВАК Всесоюзного Комітету у справах Вищої школи при РНК СРСР затвердив О.Д. Певзнера вченому званні старшого наукового співробітника за фахом «педіатрія».

Під керівництвом Олександра Даниловича виконано дві кандидатських дисертації. Його перу належать більше 40 наукових статей і підручник для фельдшерських і акушерських відділень медичних училищ «Дитячі хвороби» (співавтор В.О. Білоусов). Підручник видано російською мовою, він витримав чотири видання (перше – 1969 р., останнє – 1974 р).

О.Д. Певзнер приймав активну участь у громадському житті клінічної лікарні, медичного інституту, міста Харкова й області. Був позаштатним лектором Харківського обкому ВКПБУ, добре володів французькою та німецькою мовами.

Відмінною рисою його характеру була людяність, скромність, поважне відношення до студентів, колег по роботі, велика ораторська майстерність. Тематичні лекції, які він читав, привертали увагу не тільки студентів, але й наукових співробітників, лікарів практичної охорони здоров'я.

Помер Олександр Данилович 7 липня 1970 року.

*Завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб ХНМУ професор С.В. Кузнєцов*

*Професор кафедри Є.А. Вашев*

## Авторам журнала

### Требования к оформлению статей

1. Журнал принимает к публикации оригинальные и обзорные статьи по различным проблемам клинической и экспериментальной медицины.

2. Объем оригинальной статьи — не менее 5 и до 12 страниц текста, обзорных — до 15 страниц.

3. Статья подается в редакцию в двух распечатанных экземплярах и на диске в виде текстового файла.

4. Текстовый файл на диске должен иметь формат редактора Word или .rtf. Имя файла (латинскими буквами) должно соответствовать фамилии первого автора. Весь материал статьи должен содержаться в одном файле.

5. Текст статьи должен быть распечатан шрифтом Times New Roman (или другим), кегль 14, межстрочный интервал — полуторный. Одна страница распечатанного текста должна вмещать 60–65 знаков в строке, 28–30 строк на странице.

6. Рукопись подписывается всеми авторами.

7. На титульном листе работы должна находиться отметка руководителя учреждения, в котором выполнена работа, о разрешении на публикацию (заверяется печатью). К статье прилагается официальное направление от руководителя учреждения.

8. Оригинальные статьи пишутся по следующей схеме:

Название статьи

Авторы (И.О. Фамилия)

Университет (институт, академия)

Вступление (заголовком не выделяется)

Материал и методы исследований

Результаты исследований

Обсуждение результатов исследований

Выводы

Перспективность исследования

Список литературы — не менее 7 источников (в порядке упоминания в тексте; если авторов более четырех — указываются три фамилии, а потом «и др.», если четыре — то все четыре фамилии; обязательно дается название журнальной статьи)

Резюме с названием и фамилией автора, а также ключевые слова обязательно на **трех** языках — украинском, русском, английском.

9. Статья может быть написана на украинском или русском языке.

10. Текст статьи может быть иллюстрирован таблицами, графиками, схемами, диаграммами любой степени сложности, фотографиями микропрепаратов. Таблицы должны иметь вертикальную ориентацию и создаваться с помощью мастера таблиц (опция «Таблица — вставить таблицу» редактора Word), заголовок и номер (если их не менее двух). Формулы создаются с помощью редактора формул MS Equation, графики и диаграммы — с помощью MS Graph, MS Excel). Фотографии и другие растровые изображения представлять в оригинале и/или отдельными файлами TIFF, Photoshop EPS с разрешением не менее 300 dpi.

11. Текст статьи и все относящиеся к статье материалы должны быть тщательно выверены; цитаты, таблицы, иллюстрации, формулы, сведения о дозировках должны быть завизированы авторами на полях.

12. Дополнительно авторам необходимо сообщить о себе следующие сведения: фамилию, имя, отчество, место работы, должность, научную степень, ученое звание, тему выполненной (выполняемой) научной работы, домашний адрес и контактные телефоны, e-mail (распечатываются на отдельном листе и вносятся в файл).

Все статьи, представленные в редакцию, проходят редактирование и рецензирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и корректировать текст статьи в части, не затрагивающей содержания работы. При необходимости статья может быть возвращена авторам для доработки или ответов на возникшие вопросы.

Журнал не принимает материалы, ранее опубликованные или поданные для публикации в другие печатные издания.

Адрес редакции: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4, ХГМУ, учебно-лабораторный корпус, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, к. 48.

Тел.: (057) 707-73-00.

e-mail: [ekm.kharkiv@mail.ru](mailto:ekm.kharkiv@mail.ru)