

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

РОЛЬ ЭОЗИНОФИЛОВ В РЕАКЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

Н.А. Клименко, Н.А. Шутова

Харьковский государственный медицинский университет

С помощью экспериментального воспроизведения эозинофилии исследована роль эозинофилов в реакции тучных клеток при воспалении. Установлено, что при воспалении на фоне эозинофилии наблюдается усиленная реакция тучных клеток по сравнению с таковой при естественном течении воспаления — большее снижение абсолютного количества тучных клеток, более интенсивная дегрануляция и регрануляция (соответственно высвобождение и синтез биологически активных веществ). Это свидетельствует о том, что в естественных условиях воспаления эозинофилы активируют тучные клетки, вызывая как их дегрануляцию, так и регрануляцию и таким образом обеспечивая продолжительную поставку медиаторов тучных клеток, что, видимо, филогенетически детерминировано как один из множества способов достижения оптимальной выраженности воспаления как защитно-приспособительной реакции.

Ключевые слова: воспаление, эозинофилы, тучные клетки.

Известно, что эозинофилы участвуют в патогенезе бронхиальной астмы, кожных аллергических реакциях и других аллергических заболеваниях, где количество их в крови увеличено. Считается, что эозинофилам принадлежит основная роль в защитных реакциях при гельминтозах [1, 2].

Роль эозинофилов при воспалении изучена менее детально. Эозинофильный лейкоцит принято считать регуляторной клеткой, играющей положительную роль, если рассматривать воспаление сугубо как патологический процесс, из-за выработки ферментов, разрушающих медиаторы, фагоцитоза гранул тучных клеток (ТК) и др. Вместе с тем эозинофилы содержат большой набор цитотоксических ферментов, способны образовывать активные формы кислорода и склонны к фагоцитозу микробов [3], благодаря чему могут считаться и эффекторными клетками [4]. Из сказанного следует, что роль эозинофилов при воспалении может быть намного больше, причем эффекторная функция может преобладать над регуляторной. Следовательно, роль эозинофилов в патогенезе воспаления нуждается в дальнейшем выяснении.

В предыдущих исследованиях было показано, что эозинофилы вовлекаются в патогенез не только иммунного воспаления, но и неиммунного, где играют активную, самостоятельную по отношению к нейтрофилам роль,

и что медиаторы воспаления, высвобождаемые ТК очага, стимулируют эозинофильную реакцию при воспалении: эмиграцию эозинофилов в очаг, эозинопоз, выход эозинофилов из костного мозга в кровь, эозинофилию и функциональную активность эозинофилов очага и периферической крови [5, 6].

В целях дальнейшего изучения взаимодействия ТК и эозинофилов в патогенезе воспаления исследовали роль эозинофилов в реакции ТК. Для этого изучали морфофункциональное состояние ТК очага при воспалении, вызванном на фоне эозинофилии.

Материал и методы. Работа выполнена в осенне-зимний период в утренние часы на 156 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Моделью воспаления служил острый асептический перитонит, воспроизводимый внутрибрюшинным введением 5 мг λ -карагинена («Sigma», США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [7].

Все болезненные и стрессовые процедуры проводили под легкой эфирной анестезией. В разные сроки воспаления животных декапировали под эфирным наркозом.

Подсчет и морфологическое изучение ТК перитонеальной жидкости проводили с помощью камеры Горяева при увеличении в 400 раз. Брюшную полость промывали 5 мл охлажденного раствора Тироде, содержащего гепарин (5 ЕД/мл) [8, 9].

О функциональной активности ТК судили по высвобождению их основного биохимического маркера — гистамина, содержание которого в центрифугате перитонеального смыва и крови определяли с помощью тест-системы «Histamine-ELISA» (Германия).

Эозинофилию вызывали путем внутривенного введения сефадекса G-200 в дозе 0,5 мг в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия. Воспаление вызывали на 4-е сутки после введения сефадекса, т. е. на пике эозинофилии [10].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При естественном течении воспаления абсолютное количество ТК по сравнению с исходным (интактный контроль) достоверно снижается уже к 5-й минуте воспаления и немного увеличивается

к 15-й минуте (рис. 1, а). Это, по-видимому, объясняется тем, что количество видимых вследствие окрашивания гранул ТК сначала в результате интенсивной дегрануляции уменьшается, но затем из-за включения усиленного синтеза биологически активных веществ увеличивается. К 6-му часу количество ТК вновь достоверно уменьшается, что совпадает с первым пиком накопления лейкоцитов, главным образом нейтрофилов, в очаге [11], биологически активные продукты которых (активные формы кислорода, лизосомальные ферменты и др.) оказывают активирующее, цитотоксическое и цитолитическое действие (вторичная альтерация), в том числе и на ТК [7]. Это подтверждается максимальным уменьшением относительного количества ТК к 6-му часу (рис. 1, б). К 12-му часу абсолютное количество ТК заметно увеличивается, приближаясь к исходному, по-видимому, вследствие усиленного синтеза в ранее дегранулирован-

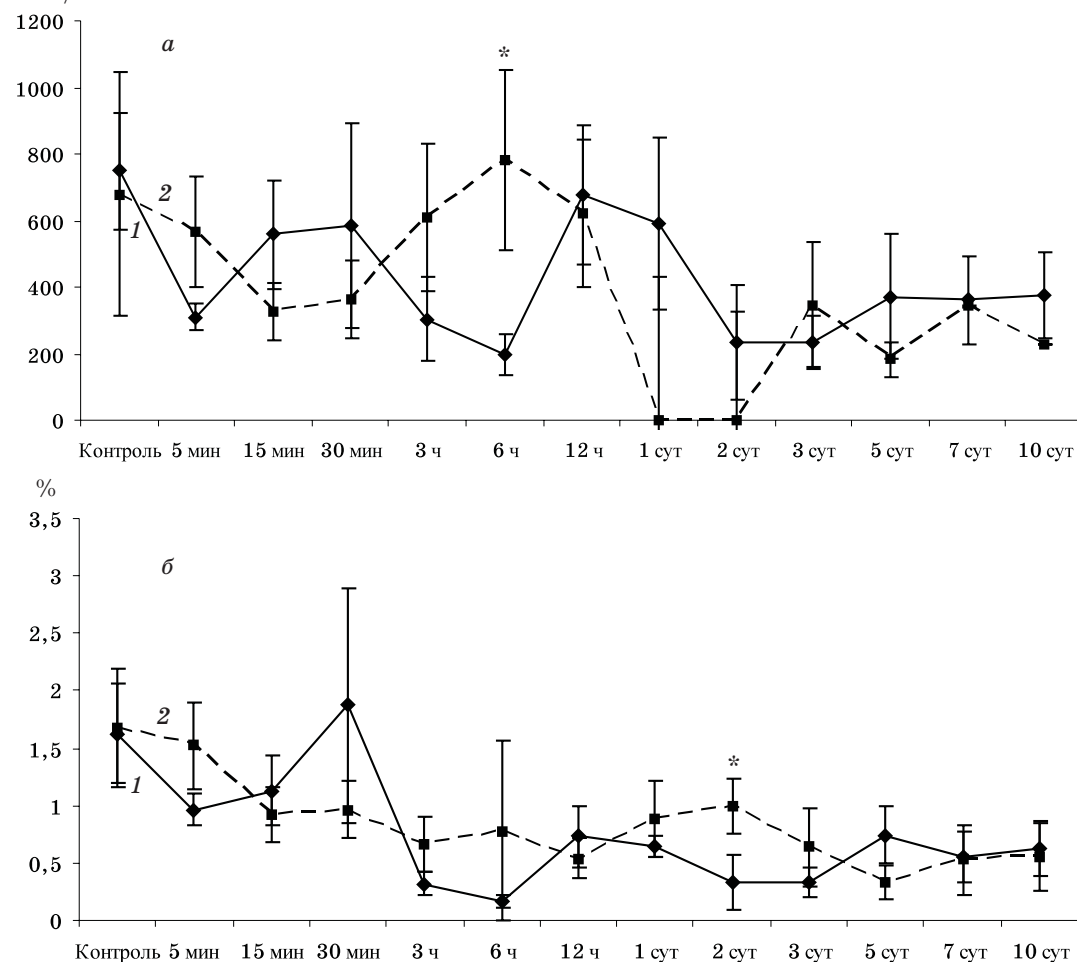


Рис. 1. Абсолютное (а) и относительное (б) количество тучных клеток в брюшной полости крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном течении воспаления (1) и на фоне эозинофилии (2). Здесь и на последующих рисунках звездочками отмечены достоверные различия между показателями при естественном течении воспаления и на фоне эозинофилии в соответствующем сроке воспаления: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

ных, но оставшихся жизнеспособными клетках, а также поступления костномозговых клеток. На это указывает восстановление относительного количества ТК в данный срок исследования несмотря на продолжающееся накопление лейкоцитов в очаге (рис. 1, б). На 2–3-и сутки абсолютное и относительное количество ТК вновь снижается, что, по-видимому, связано с пиком накопления моноцитов-макрофагов в очаге в это время, также являющихся источником активных форм кислорода (а также окиси азота), лизосомальных ферментов и др. В последующие сроки исследования (5, 7 и 10-е сутки) происходит некоторое восстановление абсолютного и относительного количества ТК, которые являются постоянными и заметно сниженными относительно исходных.

При воспалении на фоне эозинофилии абсолютное количество ТК по сравнению с исходным (контроль на эозинофилию) имеет первую тенденцию к снижению на 15–30-ю минуту, практически восстанавливается на 3–6-й час, затем значительно снижается вплоть до их отсутствия у части крыс на 1–2-е сутки и восстанавливается на 3–10-е сутки (рис. 1, а). Относительное количество ТК характеризуется постепенно нарастающей тенденцией к снижению к 12-му часу, восстанавливается к 1–2-м суткам, достоверно снижается к 5-м суткам и вновь повышается на 7–10-е (рис. 1, б).

По сравнению с таковым при естественном ходе воспаления абсолютное количество ТК имеет тенденцию к превышению на 5-ю минуту и 3-й час, достоверно больше на 6-й час и характеризуется тенденцией к отставанию на 15-ю и 30-ю минуту, 1, 2, 5 и 10-е сутки. В целом обращает на себя внимание более заметное, чем при естественном течении, снижение количества ТК (рис. 1, а).

Установлено, что при естественном ходе воспаления количество недегранулированных

ТК прогрессивно уменьшается (т. е. дегрануляция нарастает) к 30-й минуте и затем удерживается на достоверно сниженном близком уровне до 10-х суток с небольшим увеличением к 3-му часу и 1-м суткам, по-видимому, в связи с поступлением костномозговых клеток (рис. 2). При воспалении на фоне эозинофилии количество недегранулированных ТК достоверно снижается к 5-й минуте и особенно к 3-му часу, но затем изменяется волнообразно, практически восстанавливаясь к 6-му часу, 2, 5 и 10-м суткам, снижаясь на 12-й час и характеризуясь заметной тенденцией к уменьшению на 3-и и 7-е сутки (рис. 2). По сравнению с таковым при естественном течении воспаления оно меньше на 5-ю минуту и 3-й час и больше на 6-й час, 2-е и 5-е сутки (рис. 2). Это отражает большую активацию ТК в отношении как дегрануляции, так и синтеза биологически активных веществ, по-видимому, в связи с усиленным поступлением эозинофилов из крови в очаг, а также, вероятно, сдвиги в динамике притока костномозговых клеток.

При изучении интенсивности дегрануляции ТК установлено, что при воспалении на фоне эозинофилии количество ТК I (наименьшей) степени дегрануляции на 5-ю минуту достоверно больше, чем при естественном воспалении, имеет тенденцию к превышению на 30-ю минуту, к отставанию — на 6-й, 12-й час, 1, 2 и 10-е сутки и достоверно меньше на 3-и, 5-е и 7-е сутки (рис. 3, а), т. е. вначале больше, но в основном меньше. Количество ТК II (средней) степени дегрануляции характеризуется тенденцией к превышению на 5-ю минуту и 3-й час, к отставанию — на 30-ю минуту, 7-е и 10-е сутки и достоверно меньше на 6-й час, 1, 2 и 5-е сутки (рис. 3, б), т. е. опять-таки вначале немного больше, в том числе на 3-й час, но в основном меньше. Количество ТК III (наибольшей) степени дегрануляции, напротив, имеет тенденцию к отставанию на 5-ю,

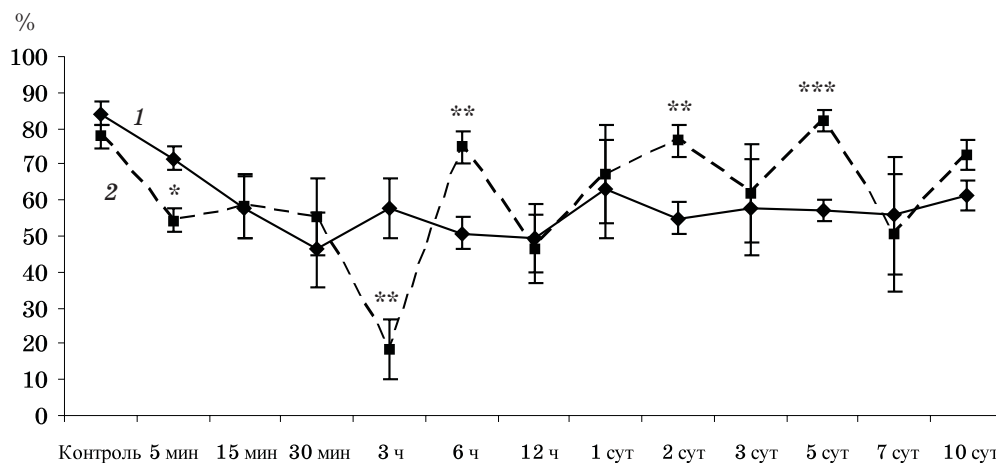


Рис. 2. Количество интактных тучных клеток в брюшной полости крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном течении воспаления (1) и на фоне эозинофилии (2)

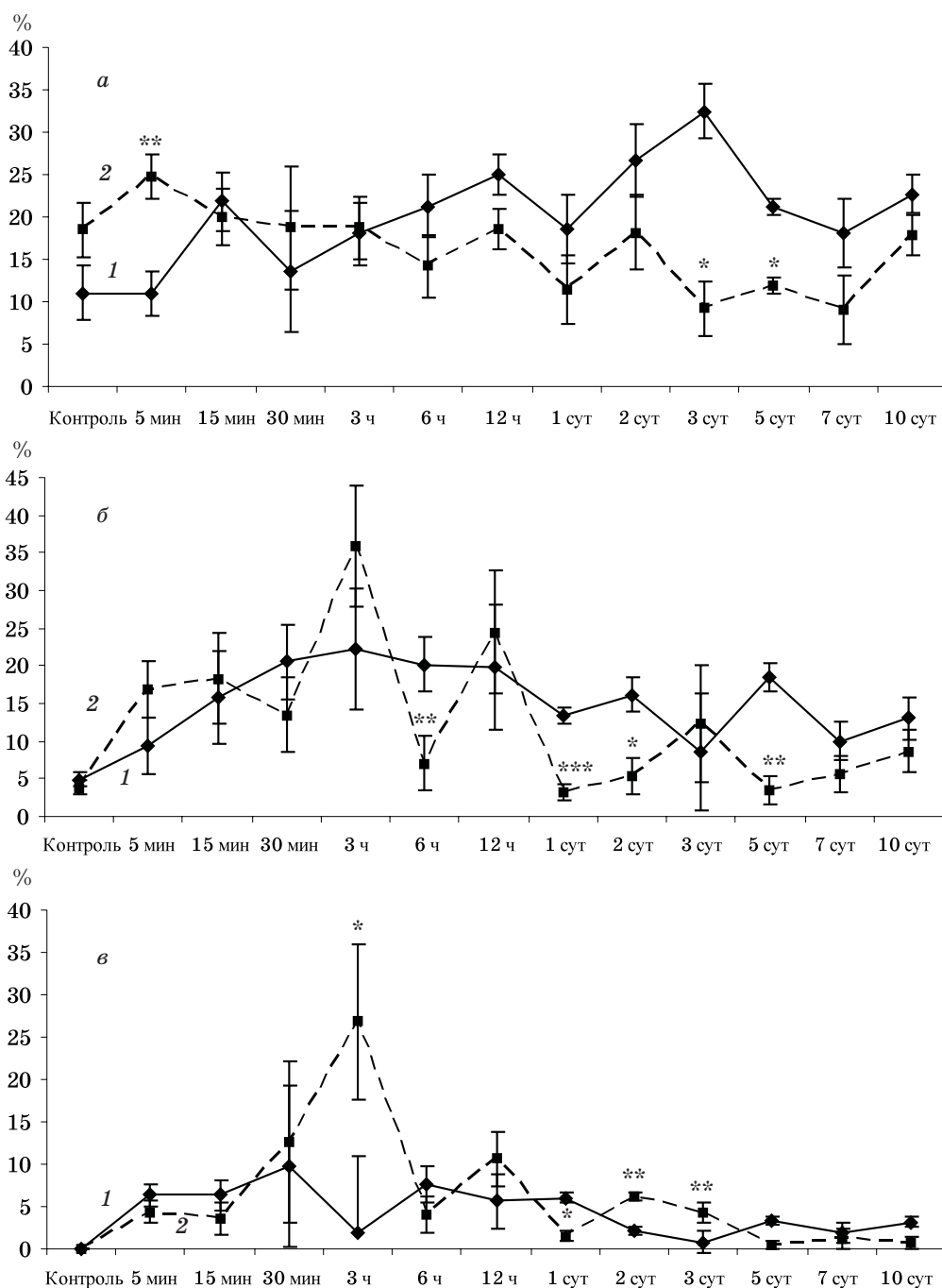


Рис. 3. Количество тучных клеток I (а), II (б) и III (в) степени дегрануляции в брюшной полости крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном течении воспаления (1) и на фоне эозинофилии (2)

15-ю минуту, 5-е и 10-е сутки, достоверно меньше на 1-е сутки, но многократно больше на 3-й час, достоверно на 2-е и 3-и сутки и немного — на 30-ю минуту и 12-й час (рис. 3, в), т. е. вначале немного меньше, но в основном больше. В совокупности это говорит о том, что интенсивность дегрануляции ТК при воспалении на фоне эозинофилии в целом больше, чем при естественном ходе воспаления, только

вначале выражена дегрануляция I–II степени, а позже — II–III степени, особенно на 3-й час, что, по-видимому, связано с накоплением лейкоцитов в очаге в этот период, в том числе большого количества эозинофилов в условиях эозинофилии, и с их дегранулирующим действием на ТК.

При изучении содержания свободного гистамина в экссудате установлено, что в естест-

венных условиях воспаления в первые минуты происходит резкое его повышение, как видно, вследствие интенсивной дегрануляции ТК (рис. 4, *a*). Однако уже к 30-й минуте количество гистамина возвращается к контрольному значению, по-видимому, в результате снижения интенсивности дегрануляции ТК, с одной стороны, и расходования гистамина на связывание со специфическими рецепторами, инактивации гистаминазой, связывания с белками (аминопексия) и поступления в кровь — с другой. К 6-му часу наблюдается второй пик увеличения содержания свободного гистамина в экссудате, по-видимому, в связи с повторным усилением дегрануляции ТК под влиянием продуктов лейкоцитов. Как указывалось, именно в это время наблюдается первый пик накопления лейкоцитов в очаге воспаления. В 1–7-е сутки количество гистамина снижено по сравнению с таковым на 6-й час, но остается выше контрольного значения, и еще больше оно снижается к 10-м суткам.

Количество гистамина в экссудате при воспалении на фоне эозинофилии в первые 5 мин резко увеличивается, как и при обычном развитии воспаления. Однако в последующем, до 3-х суток, оно остается практически на том же

высоком уровне. На 7–10-е сутки количество гистамина уменьшается. По сравнению с таковым при обычном течении воспаления количество свободного гистамина в экссудате достоверно меньше уже в контроле, что можно объяснить усиленной его инактивацией под действием избытка гистаминазы эозинофилов, которых больше выходит в ткани у крыс с эозинофилией, чем у интактных крыс, а также на 6-й час, больше — на 15-ю и 30-ю минуту, 1-е и 3-и сутки и не отличается в остальные сроки (рис. 4, *a*), т. е. в целом содержание свободного гистамина больше, что соответствует более интенсивной дегрануляции ТК.

При изучении количества гистамина в крови при обычном течении воспаления можно отметить, что начиная с 5-й минуты оно резко повышается с первым пиком к 15-й минуте, на 6-й час и 1-е сутки возрастает еще больше, достигая максимума, и остается выше контрольного в последующие сроки исследования (рис. 4, *b*), что соответствует изменениям дегрануляции ТК очага воспаления и, следовательно, поступления гистамина из очага в кровь.

Содержание гистамина в крови при воспалении на фоне эозинофилии в первые 5–30 мин

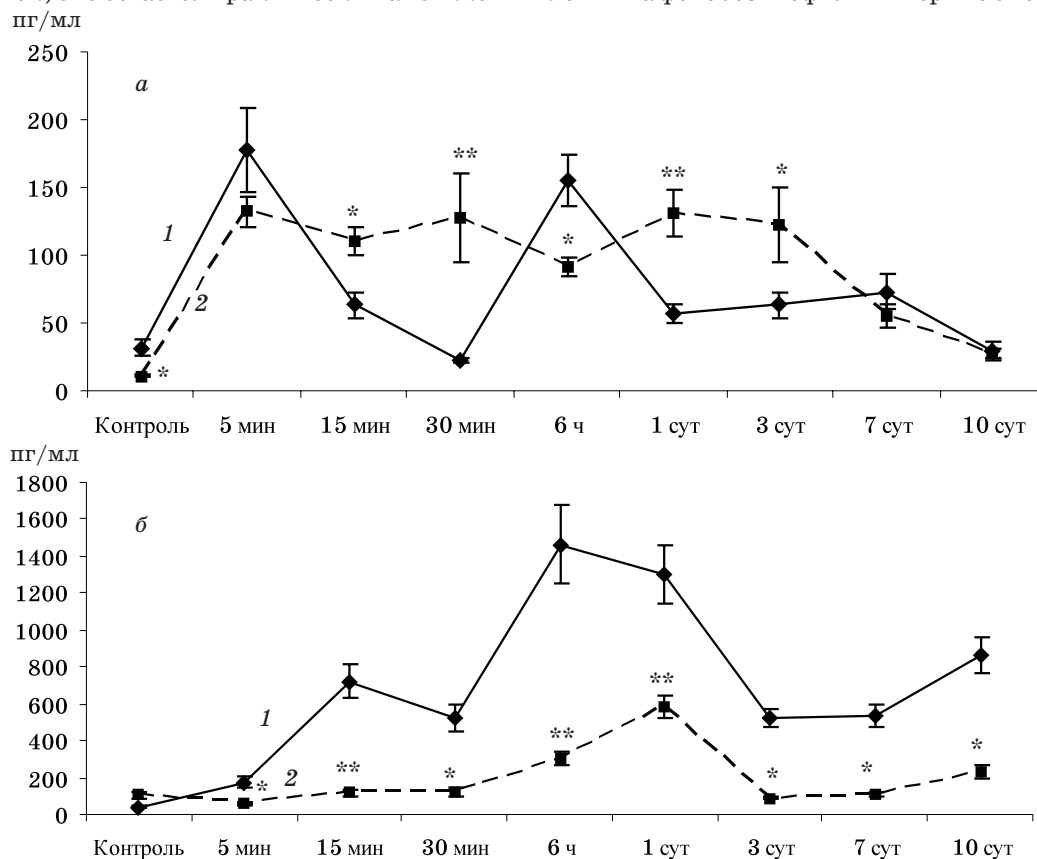


Рис. 4. Содержание свободного гистамина в перитонеальном смыве (*a*) и периферической крови (*b*) крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном течении воспаления (1) и на фоне эозинофилии (2)

колеблется незначительно и практически не отличается от контрольного (рис. 4, б). На 6-й час и 1-е сутки можно наблюдать увеличение количества гистамина в крови с пиком на 1-е сутки. К 3-м суткам количество гистамина снижается и приближается к контрольному, к 10-м суткам отмечается незначительное увеличение количества гистамина в крови. По сравнению с таковым при обычном ходе воспаления содержание гистамина в крови при воспалении на фоне эозинофилии значительно меньше во все сроки исследования (рис. 4, б), что может объясняться его инактивацией гистаминазой эозинофилов.

Таким образом, при воспалении на фоне эозинофилии наблюдается усиленная реакция ТК по сравнению с таковой при обычном течении воспаления — большее снижение абсолютного количества ТК, более интенсивная дегрануляция и регрануляция (соответственно высвобождение и синтез биологически активных веществ).

Это свидетельствует о том, что в естественных условиях воспаления эозинофилы активируют ТК, вызывая как их дегрануляцию, так и регрануляцию и таким образом обеспечивая продолжительную поставку медиаторов ТК, что, видимо, филогенетически детерминировано как один из множества способов достижения оптимальной выраженности воспаления как защитно-приспособительной реакции.

Механизмы влияния эозинофилов на ТК, по-видимому, связаны с выработкой эозинофилами, как и другими фагоцитами, активных форм кислорода и целого спектра цитотоксических ферментов, таких как главный основной белок, эозинофильный катионный белок, эозинофильная пероксидаза и эозинофильный нейротоксин, вызывающих умерщвление и лизис микробов и повреждение тучных и других клеток; с продукцией эозинофилами нецитотоксических (действующих через специфические рецепторы) медиаторов — лейкотриенов, фактора, активирующего тромбоциты, простагландинов, модулирующих функции тучных и других клеток [12, 13]. Кроме того, ферменты эозинофилов способны нейтрализовать гистамин, лейкотриены, фактор, активирующий тромбоциты, продуцируемые ТК, и, таким образом, усиливать дегрануляцию ТК и синтез этих медиаторов через отмену механизма ауторегуляции ТК [14–16]. С этой точки зрения и гистаминаза эозинофилов необходима для нейтрализации высвободившегося гистамина не только в целях предупреждения его избытка при массивной дегрануляции ТК и дальнейшего необычного развития воспаления, но, прежде всего, в целях поддержания оптимальных синтеза и секреции гистамина и выполнения воспали-

тельной реакцией своей защитно-приспособительной функции.

Как вытекает из наших предыдущих [5, 6] и полученных в данном исследовании результатов, а также данных литературы, в целом ТК и эозинофилы при воспалении взаимно активируют друг друга.

Как известно, воспаление всегда начинается с «территории» соединительной ткани, т. е. соединительная ткань является пусковой эффекторной системой воспаления, а ее компоненты — начальными эффекторами процесса [17]. Среди последних ТК наиболее реактивны и уязвимы при действии флогогена [11]. Высвобождающиеся при активации (дегрануляции) ТК медиаторы среди множества других свойств обладают способностью привлекать в очаг эозинофилы и усиливать эозинофильную реакцию в целом [5, 6]. ТК продуцируют специальные для привлечения эозинофилов вещества — семейство эозинофильных хемотаксических факторов, для которых на поверхности эозинофилов имеются специфические рецепторы. Хемотаксическими свойствами в отношении эозинофилов (как и других лейкоцитов) обладают также лейкотриены, фактор, активирующий тромбоциты, и другие тучноклеточные медиаторы [18, 19]. Поступая в ходе эмиграции в очаг, эозинофилы с помощью своих медиаторов (цитотоксических и нецитотоксических), как показывают наши данные, вызывают (усиливают) дегрануляцию ТК, что, в свою очередь, интенсифицирует аккумуляцию эозинофилов, т. е. между ТК и эозинофилами устанавливается взаимосвязь (рис. 5) как один из компонентов автоматизма (самостоятельного развертывания, поддержания и стихания) воспаления, что филогенетически детерминировано целесообразностью этого процесса как защитно-приспособительной реакции организма [20]. Это взаимодействие, как и вся воспалительная реакция, прежде всего направлено на кооперацию в борьбе с флогогеном (киллинг и лизис микробов).

Одновременно ТК и эозинофилы, возможно, осуществляют механизмы контроля функций друг друга [21], предупреждающие недостаточность или избыточность реакций этих клеток и, следовательно, возможную их причастность к необычному течению воспаления или развитию его осложнений. Среди множества других, универсальных, механизмов особое значение, по-видимому, имеет специфический для взаимодействия ТК и эозинофилов механизм — гистамин–гистаминаза, эволюционно закрепленный в том, что ТК (базофилы) являются единственным или основным источником гистамина, а эозинофилы — гистаминазы. Из опытов *in vitro* известно, что гистамин через H_2 -рецепторы на эозинофилах угнетает

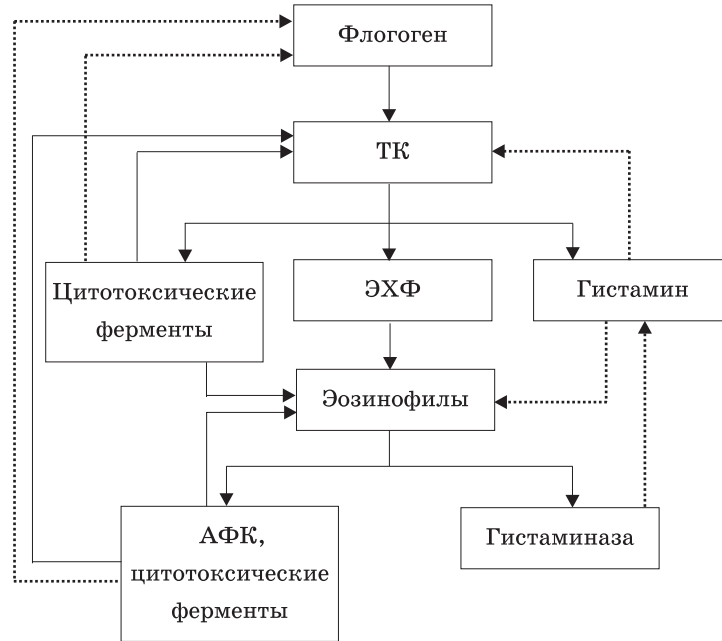


Рис. 5. Взаимодействие ТК и эозинофилов в патогенезе воспаления:
АФК — активные формы кислорода; ЭХФ — эозинофильные хемотаксические факторы;
— — стимуляция; — угнетение

дегрануляцию последних [21, 22], т. е. высвобождение гистаминазы, а также собственное высвобождение (по механизму ауторегуляции — ТК содержат на клеточной мембране рецепторы к гистамину [16]). Гистаминаза инактивирует гистамин в среде и таким образом усиливает дегрануляцию и эозинофилов, и ТК.

В патогенетической противовоспалительной терапии возможные за счет влияний друг на друга ТК и эозинофилов подходы укладываются в общие ее принципы [20]. При гиперергическом, бурном, альтеративном воспалении целесообразно угнетение ТК и эозинофилов, применение антагонистов их продуктов.

Из клинической практики известна особая эффективность антигистаминов при анафилактическом воспалении, при котором основными эффекторами являются ТК и для которого характерна эозинофилия. При гиперергическом, вялом, пролиферативном воспалении целесообразна стимуляция ТК и эозинофилов, применение агонистов.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении состоят в конкретизации механизмов взаимодействия эозинофилов и ТК, а также в выявлении взаимодействия эозинофилов с другими клетками-эффекторами воспаления.

Список литературы

1. Meijer R.J., Postma D.S., Kauffman H.F. et al. Accuracy of eosinophils and eosinophil cationic protein to predict steroid improvement in asthma. Clin. Exp. Allergy 2002; 32, 7: 1096–1013.
2. Gleich G.J., Adolphson C.R. The eosinophil leukocyte: structure and function. Adv. Immunol. 1986; 39: 177–210.
3. Fernvik E. Eosinophilic inflammation in asthma. Allergy 1996; 51, 10: 697–705.
4. Weller P.F. The immunobiology of eosinophils. N. Engl. J. Med. 1991; 324: 1110–1118.
5. Клименко Н.А., Шутова Н.А. Эозинофильная реакция при остром асептическом воспалении. Эксперим. і клін. медицина 2006; 1: 8–12.
6. Клименко Н.А., Шутова Н.А. Роль тучных клеток в эозинофильной реакции при воспалении. Эксперим. і клін. медицина 2007; 2: 18–23.
7. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции ТК очага воспаления. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1993; 116, 9: 249–253.
8. Клименко Н.А. К методу морфологического изучения и подсчета ТК смывов серозных полостей. Физиол. журн. 1977; 23, 5: 705–707.
9. Клименко Н.А., Татарко С.В. Морфологические критерии интенсивности дегрануляции свободных и фиксированных тканевых базофилов в зависимости от ее типа. Морфология 1997; 110, 1: 100–103.
10. Lemanske R.F., Kaliner M.A. The experimental production of increased eosinophils in rat late-phase reactions. J. Immunol. 1982; 45: 561–568.

11. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1992. 276 с.
12. Randa I., Abu-Ghazaleh G., Gerald J. Gleich, Franklyn G. Interaction of eosinophil cationic proteins with synthetic lipid bilayers: mechanisms for toxicity. *J. Immunol.* 2004; 89, 1, P. 2: 288.
13. Venge P. Eosinophil proteins. Eosinophil granule proteins as markers of eosinophil activity in vivo. *Resp. Med.* 2001; 94, 10: 1016–1017.
14. Gienbycz M.A., Lindsay M.A. Pharmacology of the eosinophil. *Pharmacol. Rev.* 1999; 21: 213–339.
15. Sorbo J., Jakobsson A., Norrby K. Mast-cell histamine is angiogenic through receptors for histamine 1 and histamine 2. *Int. J. Exp. Pathol.* 1994; 75: 43–50.
16. Ohkubo T., Shibata M., Inoue M. et al. Autoregulation of histamine release via the histamine H₃ receptor on mast cells in the rat skin. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1994; 328: 307–314.
17. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 272 с.
18. Metcalfe D.D., Baram D., Mekori Y. Mast cells. *Physiol. Rev.* 1997; 77: 1033–1079.
19. Клименко Н.А. Медиаторы патологии. *Експерим. і клін. медицина* 2001; 1: 6–10.
20. Клименко Н.А. Общие принципы противовоспалительной терапии. *Харьков. мед. журн.* 1997; 9, 1: 5–11.
21. Ezeamuzie C.J., Philips E. Histamine H₂ receptors mediate the inhibitory effect of histamine on human eosinophils degranulation. *Brit. J. Pharmacol.* 2000; 131: 482–483.
22. Costa J.J., Weller P.F., Galli S.J. The cells of the allergic response: mast cells, basophils, and eosinophils. *JAMA* 1997; 278: 1815–1822.

РОЛЬ ЕОЗИНОФІЛІВ У РЕАКЦІЇ ТУЧНИХ КЛІТИН ПРИ ЗАПАЛЕННІ

М.О. Клименко, Н.А. Шутова

За допомогою експериментального відтворення еозинофілії досліджено роль еозинофілів у реакції тучних клітин при запаленні. Встановлено, що при запаленні на тлі еозинофілії спостерігається посилена реакція тучних клітин в порівнянні з такою при звичайному перебігу запалення — більше зниження абсолютної кількості тучних клітин, інтенсивніша дегрануляція і регрануляція (відповідно вивільнення і синтез біологічно активних речовин). Це свідчить про те, що за природних умов запалення еозинофіли активують тучні клітини, викликаючи як їх дегрануляцію, так і регрануляцію і таким чином забезпечуючи тривале постачання медіаторів тучних клітин, що, мабуть, філогенетично детерміновано як один з безлічі способів досягнення оптимальної вираженості запалення як захисно-приспосувальної реакції.

Ключові слова: запалення, еозинофіли, тучні клітини.

THE ROLE OF EOSINOPHILS IN MAST CELL REACTION AT THE INFLAMMATION

N.A. Klimenko, N.A. Shutova

By the experimental reproducing of eosinophilia the role of eosinophils is studied in mast cells reaction at the inflammation. It was established, that at inflammation on a background of eosinophilia there is the increased reaction of mast cells as compared to such at the natural course of inflammation. A decrease of absolute number of mast cells is greater, their degranulation and regranulation is more intensive (accordingly, release and synthesis of biologically active substances is more intensive too). It was indicated, that in the natural course of inflammation eosinophils activate mast cells, causing both their degranulation and regranulation and providing long delivery of mediators of mast cells, that, apparently, is phylogenetically determined as one of great number of methods to obtain the optimum expressed inflammation as the defence adjustment reaction.

Key words: inflammation, eosinophils, mast cells.

Поступила 05.06.07

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТКАНЕВЫХ БАЗОФИЛОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ

Н.А. Клименко, М.В. Лупырь

Харьковский государственный медицинский университет

На модели подкожного карагиненового асептического гранулематозного воспаления мягких тканей подлопаточной области у крыс изучены закономерности морфофункционального состояния тканевых базофилов (ТБ) очага хронического воспаления с 6-го часа до 28-х суток. Показано, что ТБ вовлекаются в патогенез хронического воспаления, о чем свидетельствуют изменения их количества и усиление дегрануляции. При этом реакция ТБ является фазной, по крайней мере двухфазной, в течение исследованного периода воспаления. Первая фаза — кратковременная, более интенсивная — наблюдается след за воспроизведением воспаления и характеризуется выраженной дегрануляцией ТБ и снижением их количества. Пик ее в нашем исследовании отмечен на 6-й час, продолжительность первой фазы — одни сутки. Вторая фаза — менее интенсивная, продолжительная, постоянная (без выраженного пика), характеризующаяся повторным умеренным усилением дегрануляции ТБ одновременно с увеличением их количества, — наблюдалась с 14-х до 28-х суток. На 3-и и 7-е сутки отмечался переходный период, характеризующийся снижением дегрануляции ТБ, которая остается усиленной относительно показателя в первой фазе, и началом восстановления количества ТБ.

Ключевые слова: хроническое воспаление, тканевые базофилы.

Медицинская и социальная значимость воспалительных заболеваний с каждым годом возрастает во всем мире, что связано с ухудшением экологической ситуации и изменением общей и иммунологической реактивности организма под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды. Возрастает количество первично хронических воспалительных заболеваний. Острые воспалительные процессы все чаще принимают затяжное течение. Вместе с тем механизмы хронического воспаления изучены недостаточно. Общая патология хронического воспаления в целом исследуется меньше, чем острого.

Одним из пусковых клеточных эффекторов воспаления служат тканевые базофилы (ТБ), являющиеся источником большого количества начальных медиаторов-модуляторов воспаления. К последним относятся такие вещества, как гистамин, серотонин (у мелких грызунов), гепарин, цистеиниловые лейкотриены, простагландин D₂, фактор, активирующий тромбоциты, многочисленные ферменты и др. В связи с этим продукты ТБ во многом определяют дальнейшие события в медиаторном каскаде и межклеточные взаимодействия в очаге [1].

Роль ТБ изучена преимущественно в патогенезе острого воспаления. Показано, что в очаге острого воспаления происходит массовая интенсивная дегрануляция ТБ, цитотоксическая или нецитотоксическая в зависимости от этиологии воспаления вплоть до полного исчезновения ТБ [2, 3]. Установлены закономерности дегрануляции, регрануляции и репопуляции ТБ на месте острого воспаления

[2, 4]. Показана роль ТБ и их взаимодействия с другими клетками в сосудистых, экссудативно-инфильтративных и репаративных явлениях при остром воспалении [2, 5].

Роль ТБ в патогенезе хронического воспаления изучена мало. Имеются данные о том, что в очаге хронического воспаления количество ТБ увеличено, усилена их дегрануляция. В последнее время исследована роль ТБ в патогенезе аутоиммунных заболеваний. При экспериментальном аллергическом энцефаломиелите (модели рассеянного склероза) наблюдается активация ТБ с повышением их дегрануляции и возрастанием активности протеолитических ферментов (триптаза) в спинномозговой жидкости. У мышей W/W^v с отсутствием ТБ экспериментальный аллергический энцефаломиелит развивается медленнее и протекает легче. Мыши W/W^v резистентны к развитию артрита под действием антител к глюкозо-6-фосфатизомеразе, но введение предшественников ТБ индуцирует у них тяжелый артрит. Скопления ТБ найдены в пораженных конечностях мышей при коллагениндуцированном артрите; сальбутамол, предупреждающий дегрануляцию ТБ, высокоэффективен при коллагениндуцированном артрите. Хематрактанты, вырабатываемые ТБ, обнаруживаются в содержимом пузырей при буллезном пемфигоиде. Активированные при аутоиммунных заболеваниях ТБ могут вырабатывать простагландины, лейкотриены, интерлейкины 3, 4, 5, 6, 10, 13, 14, MiP-1 α , MCP-I, лимфотактин, ФНО- α [6].

Вместе с тем закономерности морфофункционального состояния ТБ при хроническом

воспалении практически не изучены, что и стало целью данной работы.

Материал и методы. Опыты выполнены на 48 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Все болезненные и стрессовые процедуры выполняли под эфирным наркозом. Подкожное карагиненовое асептическое гранулематозное воспаление мягких тканей подлопаточной области вызывали по методу предварительного создания «воздушного мешка». Для этого подкожно вводили 12 мл стерильного воздуха. Через 24 ч в воздушный мешок вводили 2 мл 0,5 % раствора λ -карагинена (Sigma, США) в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида [7]. Животных забивали декапитацией в разные сроки воспаления. Морфофункциональное состояние ТБ оценивали в гистологических препаратах при окрашивании толуидиновым синим [8]. Подсчитывали количество ТБ в 100 полях зрения микроскопа при увеличении в 400 раз, из них — количество дегранулированных, распределяя их по степеням дегрануляции [9].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерной программы Stadia-6.0 и t-критерия Стьюдента, а также с помощью пакетов прикладных программ [10].

Результаты и их обсуждение. Общее количество ТБ в очаге воспаления достоверно снижено во все сроки исследования. Оно значительно уменьшается (в 1,8 раза) к 6-му часу после воспроизведения воспаления, является минимальным на 1-е сутки (в 2,2 раза меньше исходного), постепенно восстанавливается с 3-х по 28-е сутки, но на 28-е сутки еще остается ниже такового в контроле — в 1,2 раза (таблица). Соответственно, дегрануляция ТБ также резко усилена к 6-му часу. Количество интактных ТБ уменьшается в 8,3 раза, более 90 % клеток дегранулированы. Количество ТБ I степени дегрануляции увеличивается в 1,7 раза, II степени — в 8 раз, III степени — в

38,7 раза. На первые сутки отмечается максимум дегрануляции. Содержание интактных клеток является минимальным (в 13,3 раза меньше исходного), дегранулированных клеток II и III степеней — максимальным (соответственно в 10,2 и 44,1 раза больше, чем в контроле). В то же время количество дегранулированных клеток I степени снижается по сравнению с 6-м часом до уровня контроля, что свидетельствует о стихании первой фазы дегрануляции ТБ. Возможно, что в дальнейшем (после 28-х суток) количество ТБ будет выше исходного, о чем свидетельствуют данные литературы, показывающие увеличение количества ТБ в очаге хронического воспаления, что объяснимо, так как хроническое воспаление является пролиферативным по сосудисто-тканевой реакции, т. е. характеризуется разрастанием соединительной ткани, обязательным компонентом которой являются ТБ.

До 7-х суток на фоне постепенного восстановления общего количества ТБ отмечается стабилизация в состоянии ТБ. Содержание интактных клеток и ТБ I степени дегрануляции остается практически постоянным, причем ТБ I степени дегрануляции — на уровне контроля; количество дегранулированных клеток III степени снижается по сравнению с первыми сутками; на 7-е сутки несколько возрастает количество дегранулированных клеток II степени.

С 14-х суток на фоне продолжающегося восстановления общего количества ТБ происходит постепенное восстановление количества интактных клеток, снижение содержания ТБ II и III степеней дегрануляции и увеличение количества дегранулированных клеток I степени, которое вновь становится достоверно больше контроля, что указывает на вторую фазу активации ТБ. При этом дегрануляция ТБ менее выражена, чем в первой фазе, — меньше общее количество дегранулированных клеток, ТБ II и III степеней дегрануляции; число дегранулированных клеток I сте-

ТБ очага подкожного карагиненового гранулематозного воспаления у крыс ($M \pm t$)

Срок исследования	Количество в 100 полях зрения	Интактные ТБ, %	Дегрануляция ТБ, %		
			I степень	II степень	III степень
Контроль	992,00±34,56	80,33±2,20	14,83±1,99	4,00±0,77	0,83±0,40
6-й час	550,00±46,49 [#]	9,67±0,76 [#]	25,83±2,27*	32,33±3,95 [#]	32,17±2,09 [#]
1-е сутки	446,50±46,14 [#]	6,00±1,095 [#]	16,17±2,18	41,17±2,70 [#]	36,67±2,09 [#]
3-е сутки	480,60±54,07 [#]	14,50±1,65 [#]	17,17±1,22	40,67±2,29 [#]	26,67±3,46 [#]
7-е сутки	546,00±26,14 [#]	10,83±1,97 [#]	16,00±1,57	53,33±3,06 [#]	19,83±1,74 [#]
14-е сутки	620,70±20,97 [#]	18,33±1,26 [#]	27,33±1,48 [#]	41,50±3,39 [#]	12,83±1,14 [#]
21-е сутки	724,20±28,83 [#]	27,83±2,02 [#]	30,50±2,94 [#]	26,33±2,03 [#]	15,33±1,89 [#]
28-е сутки	809,70±15,56 [#]	33,830±2,725 [#]	31,50±4,59*	24,00±1,93 [#]	12,33±1,54 [#]

Примечания: 1. Достоверно при сравнении с контролем: * $p \leq 0,01$; [#] $p \leq 0,001$. 2. $n=6$.

пени примерно такое же, как и на высоте первой фазы (на 6-й час воспаления). Иными словами, усиление дегрануляции во второй фазе выражается в преобладании среди дегранулированных клеток ТБ I степени дегрануляции. Кроме того, количество ТБ разных степеней дегрануляции стабилизируется в дальнейшей динамике воспаления — незначительно колеблется с 14-х по 28-е сутки.

Таким образом, ТБ действительно вовлекаются в патогенез хронического воспаления, о чем свидетельствуют изменения их количества и усиление дегрануляции. При этом реакция ТБ является фазной, по крайней мере двухфазной, в течение исследованного периода воспаления. Первая фаза — кратковременная, более интенсивная — наблюдается вслед за воспроизведением воспаления и характеризуется выраженной дегрануляцией ТБ и снижением их количества. Пик ее в нашем исследовании отмечен на 6-й час, продолжалась она в течение одних суток. Вторая фаза — менее интенсивная, продолжительная, постоянная (без выраженного пика), характеризующая повторным умеренным усилением дегрануляции ТБ одновременно с увеличением их количества — наблюдалась с 14-х суток до конца исследования. На 3–7-е сутки наблюдался переходный период, характеризующийся снижением дегрануляции относительно таковой в первой фазе, которая, однако, остается больше, чем в контроле, и началом восстановления количества ТБ.

Первая фаза реакции ТБ, очевидно, связана с началом хронического воспаления, которое вначале всегда интенсивнее, «острее», чем в дальнейшем, вторая — больше отражает морфофункциональное состояние ТБ, характерное для сформировавшегося хронического воспаления, и направлена, по-видимому, на постоянное, продолжительное, усиленное, но умеренное (по сравнению с острым воспалением и первой фазой) высвобождение биологически активных продуктов ТБ в очаге хронического воспаления.

Как известно из исследований острого воспаления, ТБ играют дуалистическую роль в патогенезе воспаления, вызывая наряду с провоспалительными сосудисто-экссудативными эффектами противовоспалительные клеточные. Тучноклеточные продукты, особенно гистамин и серотонин, являются одними из основных медиаторов немедленной фазы повышения проницаемости сосудов очага воспаления. Через лейкоциты ТБ принимают уча-

стие в регуляции проницаемости сосудов в замедленной фазе ее повышения [2, 3, 11]. Установлено модулирующее влияние ТБ на инфилтративные и репаративные явления при воспалении. ТБ угнетают нейтрофилы и стимулируют моноциты и фибробласты, в механизмах этого влияния имеют значение главным образом гистамин, а также серотонин и гепарин; при этом гистамин действует на нейтрофилы в основном через H_2 -рецепторы, на моноциты — через H_1 -рецепторы, на фибробласты — через H_1 - и H_2 -рецепторы [12–15]. ТБ также стимулируют лимфоциты и эозинофилы [16, 17]. При этом лейкоциты оказывают на ТБ регулирующее влияние, в механизмах которого играют роль лизосомальные ферменты, активные формы кислорода, циклооксигеназные и липоксигеназные эйкозаноиды [5, 18–21]. Тучные клетки и лейкоциты взаимодействуют в регуляции воспалительных явлений [5].

Из сказанного вытекает, что активация ТБ, по-видимому, имеет существенное значение в патогенезе хронического воспаления, усиливая функциональную активность «клеток хронического воспаления» — макрофагов, лимфоцитов, фибробластов, эозинофилов — и тормозя активность основных эффекторов острого воспаления — нейтрофилов.

Выводы

1. Развитие хронического воспаления характеризуется выраженной реакцией тканевых базофилов очага, состоящей в уменьшении количества тканевых базофилов, а затем в его увеличении и в усилении дегрануляции тканевых базофилов.

2. Реакция тканевых базофилов очага хронического воспаления является фазной. Первая фаза — кратковременная, более интенсивная — наблюдается в течение одних суток после воспроизведения воспаления и характеризуется выраженной дегрануляцией тканевых базофилов и снижением их количества. Вторая фаза — менее интенсивная, продолжительная, «постоянная» — отмечена с 14-х суток до конца исследования (28-х суток) и характеризуется повторным умеренным усилением дегрануляции тканевых базофилов одновременно с увеличением их количества. Интерфазный период, отмеченный на 3–7-е сутки, характеризуется снижением интенсивности дегрануляции тканевых базофилов относительно таковой в первой фазе и началом восстановления количества тканевых базофилов.

Список литературы

1. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1992. 276 с.
2. Липшиц Р.У., Клименко Н.А. Освобождение гистамина и серотонина и проницаемость сосудов в очаге острого асептического воспаления. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1977; 84, 12: 660–664.
3. Клименко М.О., Павлова О.О. Тучні клітини у вогнищі карагієнового гострого асептичного запалення. Фізіол. журн. 1997; 43, 1–2: 83–88.

4. Клименко Н.А., Татарко С.В. Репопуляция и регрануляция тканевых базофилов на месте острого воспаления. *Морфология* 1996; 109, 1: 51–56.
5. Клименко Н.А., Козырева Г.Ф. Механизмы регулирующего влияния лейкоцитов на тучные клетки при воспалении. I. Роль лизосомальных протеиназ. *Эксперим. і клін. медицина* 2001; 1: 6–10.
6. Клименко Н.А. Взаимодействие тучных клеток с лейкоцитами в повышении проницаемости сосудов очага воспаления. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1992; 113, 1: 28–31.
7. Benoist C., Mathis D. Mast cells in autoimmune disease. *Nature* 2002; 420, 6917: 875–878.
8. Jiang Qing, Blount Ben C., Ames B.N. 5-chlorouracil, a marker of DNA damage from hypochlorous acid during inflammation. *J. of Biol. Chem.* 2003; 278, 35: 32834–32840.
9. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Л.: Медгиз, 1961. 340 с.
10. Кулаичев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows STADIA. М.: Информатика и компьютеры, 1999. 341 с.
11. Клименко М.О., Татарко С.В. Тучні клітини у вогнищі гострого інфекційного запалення. *Фізіол. журн.* 1992; 38, 1: 64–68.
12. Клименко Н.А., Дыгай А.М., Абрамова Е.В. Роль тучных клеток в реакциях системы крови при воспалении. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1991; 112, 9: 305–307.
13. Клименко М.О., Пишинов Г.Ю. Роль тучных клеток в инфилтративных явищах при запаленні. *Фізіол. журн.* 1997; 43, 3–4: 33–39.
14. Клименко Н.А., Татарко С.В. Роль тучных клеток в репаративных явлениях при воспалении. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1995; 119, 3: 262–265.
15. Клименко Н.А., Татарко С.В. Механизмы стимулирующего влияния тканевых базофилов на репаративные процессы при воспалении. *Морфология* 1997; 111, 2: 69–72.
16. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Клименко Н.А. и др. Влияние тучных клеток на Т-лимфоцитарные механизмы регуляции гемопоэза при воспалении. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1993; 116, 9: 249–253.
17. Клименко Н.А., ШUTOVA Н.А. Роль тучных клеток в эозинофильной реакции при воспалении. *Эксперим. і клін. медицина* 2007; 2: 18–23.
18. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1993; 116, 9: 249–253.
19. Клименко Н.А., Козырева Г.Ф. Механизмы регулирующего влияния лейкоцитов на тучные клетки при воспалении. II. Роль активных форм кислорода. *Эксперим. і клін. медицина* 2001; 4: 11–14.
20. Клименко Н.А., Козырева Г.Ф. Механизмы регулирующего влияния лейкоцитов на тучные клетки при воспалении. III. Роль эйкозаноидов. *Эксперим. і клін. медицина* 2002; 2: 11–18.
21. Клименко Н.А., Татарко С.В. Морфологические критерии интенсивности дегрануляции свободных и фиксированных тканевых базофилов в зависимости от ее типа. *Морфология* 1997; 111, 1: 100–103.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНИЙ СТАН ТКАНИННИХ БАЗОФІЛІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ

М.О. Клименко, М.В. Лупир

На моделі підшкірного карагієнового асептичного грануломатозного запалення м'яких тканин підлопаткової ділянки у щурів вивчено закономірності морфофункціонального стану тканинних базофілів (ТБ) вогнища хронічного запалення з 6-ї години до 28-ї доби. Показано, що ТБ залучаються до патогенезу хронічного запалення, про що свідчать зміни їхньої кількості і посилення дегрануляції. При цьому реакція ТБ є фазною, принаймні двофазною, протягом досліджуваного періоду запалення. Перша фаза — короткочасна, більш інтенсивна — спостерігається услід за відтворенням запалення і характеризується вираженою дегрануляцією ТБ і зниженням їхньої кількості. Пік її у нашому дослідженні відмічено на 6-ту годину, тривалість першої фази — одна доба. Друга фаза — менш інтенсивна, тривала, постійна (без вираженого піка), яка характеризується повторним помірним посиленням дегрануляції ТБ одночасно зі зростанням їхньої кількості, — спостерігалась з 14-ї до 28-ї доби. На 3-тю і 7-му добу відмічався перехідний період, який характеризувався зниженням дегрануляції ТБ, що залишалася посиленою відносно показника у першу фазу, і початком відновлення кількості ТБ.

Ключові слова: хронічне запалення, тканинні базофіли.

THE MORPHOFUNCTIONAL STATUS OF TISSUE BASOPHILS AT CHRONIC INFLAMMATION

N.A. Klimenko, M.V. Lupyr

On the model of hypodermic aseptic granulomatous inflammation of subscapular soft tissues in rats, we studied the regularities of morphofunctional status of tissue basophils (TB) in the focus of chronic inflammation from the 6th hour up to 28th days. It was shown, that TB were involved in pathogenesis of chronic inflammation; to what changes in their quantity and strengthening of degranulation testified. Thus, TB reaction was a phase; at least, it was biphasic during the investigated period of inflammation. The first phase was short-term, more intensive; it was observed after reproduction of inflammation and characterized by expressed TB degranulation and quantity reduction. In our research, its peak was noted on the 6th hour, and it was proceeded within one day. The second phase was less intensive, long, constant (without the expressed peak), characterized by repeated moderate strengthening of TB degranulation simultaneously with an increase in their quantity. This phase was observed from the 14th up to 28th days. On the 3rd and the 7th days it was marked a transition period, described by the reduction of TB degranulation in comparison with the first phase, which remained strengthened, and the beginning of restoration of TB quantity.

Key words: chronic inflammation, tissue basophils.

Поступила 12.06.07

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МЕТАКРУКСА

М.В. Савохина

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Антиэкссудативное действие метакрукса изучено на моделях асептического воспаления лапок крыс, вызванного субплантарным введением различных флогогенных агентов: карагинена, каолина, формалина, гистамина и декстрана. Установлено, что метакрукс в эффективной дозе угнетает развитие воспалительного отека после введения различных флогогенных агентов, проявляя антиэкссудативную активность, сопоставимую с активностью диклофенака и превосходящую таковую у ацетилсалициловой кислоты.

Ключевые слова: метакрукс, акридин, противовоспалительная активность.

Важной задачей современной экспериментальной фармакологии является создание более эффективных и более безопасных лекарственных препаратов для лечения пациентов с воспалительными заболеваниями, являющимися наиболее частой патологией. При проведении фармакотерапии воспалительного процесса ведущее место занимают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [1–4].

Несмотря на высокую терапевтическую эффективность НПВС, оказываемые ими побочные явления и осложнения (аллергические реакции, желудочно-кишечные кровотечения, язвы, задержка жидкости в организме и т. д.) ограничивают возможность применения данных средств [4–6]. В связи с этим создание и внедрение новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов с противовоспалительной активностью являются актуальным [7–10].

В качестве источника потенциальных лекарств синтетического происхождения широкую распространенность получили производные акридина. В последние годы уделяется внимание дальнейшему проведению целенаправленного синтеза новых биологически активных веществ в ряду замещенных акридина [11].

На основании проведенного фармакологического скрининга для доклинического изучения отобрана пиперидиновая соль 4-метокси-6-метил-акридинил-9-тиоуксусной кислоты (условное название «Метакрукс»), оказывающая выраженное противовоспалительное, анальгетическое и диуретическое действие.

Целью исследования было изучение противовоспалительной активности метакрукса в соответствии с методическими рекомендациями по экспериментальному (доклиническому) исследованию нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ [12].

Материал и методы. Противовоспалительную активность метакрукса изучали в опытах на белых беспородных крысах массой 160–180 г на модели острого воспалительного оте-

ка, вызванного субплантарным введением в заднюю лапку крысы 0,1 мл 1 % водного раствора карагинена, 10 % суспензии каолина, 0,1 % раствора гистамина, 6 % раствора декстрана и 2 % раствора формалина [13–15]. Объем лапки измеряли на онкометре до начала опыта и в момент максимального развития отека (4 ч). Исследуемое вещество вводили внутривенно в дозе 0,02 ЛД₅₀ за 30 мин до введения флогогенного агента [12, 16]. Степень угнетения отека рассчитывали по формуле

$$\% \text{ угнетения} = \frac{V_k - V_o}{V_k} \cdot 100,$$

где V_k и V_o — объем лапки в контроле и в опыте соответственно.

Результаты и их обсуждение. Результаты изучения антиэкссудативного действия метакрукса на модели карагиненового отека у крыс представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Анализ полученных данных показывает, что метакрукс в дозе 7,5 мг/кг уменьшает выраженность воспалительной реакции в течение 4 ч после введения карагинена на 33,6–54,7 %. Ингибирующий эффект диклофенака натрия был ниже и находился в интервале от 29,9 до 48,6 %, а ацетилсалициловой кислоты — от 22,3 до 47,3 %.

Анализ экспериментальных данных показал, что действие метакрукса характеризуется дозозависимым антиэкссудативным эффектом. Антиэкссудативное действие метакрукса через 4 ч после введения флогогенного агента достоверно превосходило действие ацетилсалициловой кислоты и диклофенака натрия. Эффективная доза (ЕД₅₀) метакрукса, рассчитанная по методу Б.М. Штабского и др. [17], по данным, полученным на 4-й час, составляет 8,5 мг/кг.

Известно, что экспериментальное воспаление, вызванное карагиненом, связано с высвобождением таких медиаторов воспаления, как гистамин и серотонин (в ранней фазе воспаления — от 0,5 до 1,5 ч), брадикинин в интервале между 1,5 и 2,5 ч, простагландины в интер-

Таблиця 1. Антиексудативная активность метакрукса, диклофенака натрия и ацетилсалициловой кислоты на модели карагиненового отека

Препарат	Доза, мг/кг	Объем лапки, мл				
		исходный	1 час	2 часа	3 часа	4 часа
Метакрукс	2,5	1,41±0,08	1,25±0,11	1,14±0,07*	1,10±0,06*	1,07±0,07*
	5,0	1,29±0,06	0,98±0,08*	0,91±0,09*	0,86±0,08*	0,76±0,06*
	7,5	1,37±0,10	0,91±0,09*	0,77±0,10*	0,72±0,07*	0,62±0,09*
	10,0	1,38±0,09	0,96±0,07*	0,82±0,08*	0,78±0,09*	0,75±0,08*
	12,5	1,40±0,07	1,12±0,06*	0,91±0,06*	0,87±0,10*	0,78±0,11*
Диклофенак натрия	8,0	1,44±0,09	1,01±0,04*	0,90±0,11*	0,84±0,05*	0,740±0,012*
Ацетилсалициловая кислота	100,0	1,39±0,07	1,08±0,08*	0,94±0,06*	0,86±0,07*	0,76±0,13*

Примечания: Здесь и в табл. 2–6: 1. n=7. 2. * p<0,05 при сравнении с исходным объемом лапки.

Угнетение отека, %

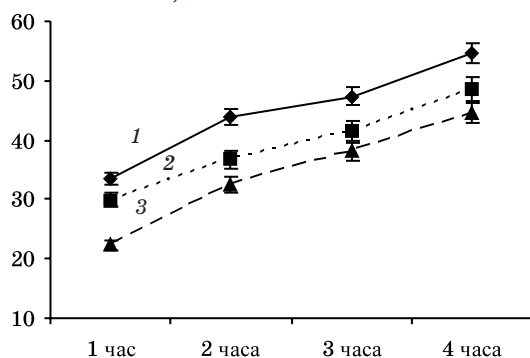


Рис. 1. Антиексудативная активность метакрукса в дозе 7,5 мг/кг (1), диклофенака натрия в дозе 8 мг/кг (2) и ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг/кг (3) на модели карагиненового отека

вале между 2,5 и 5,5 ч [18]. По-видимому, метакрукс оказывает выраженное ингибирование медиаторов воспаления.

Таким образом, антиексудативная активность метакрукса превышает активность диклофенака натрия и ацетилсалициловой кислоты. По широте терапевтического действия метакрукс превосходит ацетилсалициловую кислоту в 2,82 раза (табл. 2).

Антиексудативную активность метакрукса изучали также на модели каолинового отека. Полученные результаты представлены в табл. 3 и на рис. 2, а.

Таблиця 2. Антиексудативная активность, острая токсичность и терапевтический индекс метакрукса, диклофенака натрия и ацетилсалициловой кислоты

Препарат	ЕД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг	Терапевтический индекс	Относительный терапевтический индекс к ацетилсалициловой кислоте
Метакрукс	8,5	360	42,4	2,82
Диклофенак натрия	8,0	320	40,0	2,67
Ацетилсалициловая кислота	100,0	1500	15,0	—

Установлено, что метакрукс ингибирует каолиновый отек через 4 ч после введения каолина на 48,3 %, диклофенак натрия — на 44,1 %, а ацетилсалициловая кислота — на 38,6 %.

Таким образом, метакрукс при моделировании каолинового отека превосходит антиексудативный эффект диклофенака натрия и ацетилсалициловой кислоты.

Флогогенное действие формалина обусловлено взаимодействием его с аминокислотными группами белков, в результате чего высвобождаются свободные аминокислоты, нарушающие ионо- и изотонию в месте введения [19]. Полученные результаты представлены в табл. 4 и на рис. 2, б.

Анализ полученных экспериментальных результатов показывает, что метакрукс также угнетает развитие отека, вызванного формалином. Максимальное ингибирование воспалительного процесса наблюдалось через 4 ч после введения флогогенного агента и составило 47,8 %, в то время как для диклофенака натрия — 42,6 % и для ацетилсалициловой кислоты — 35,2 %.

В результате взаимодействия гистамина с рецепторами эндотелиальных клеток происходит контракция клеток, что влечет за собой выход белоксодержащей жидкости в межклеточное пространство через образовавшиеся межэндотелиальные щели.

Таблиця 3. Антиексудативная активность метакрукса, диклофенака натрия и ацетилсалициловой кислоты на модели каолинового отека

Препарат	Доза, мг/кг	Объем лапки, мл				
		исходный	1 час	2 часа	3 часа	4 часа
Метакрукс	8,5	1,43±0,07	1,08±0,07*	0,94±0,09*	0,81±0,08*	0,74±0,11*
Диклофенак натрия	8,0	1,45±0,08	1,20±0,06*	1,08±0,08*	0,89±0,09*	0,81±0,09*
Ацетилсалициловая кислота	100,0	1,40±0,09	1,19±0,08*	1,09±0,06*	1,01±0,07*	0,86±0,08*

Таблиця 4. Антиексудативная активность метакрукса, диклофенака натрия и ацетилсалициловой кислоты на модели формалинового отека

Препарат	Доза, мг/кг	Объем лапки, мл				
		исходный	1 час	2 часа	3 часа	4 часа
Метакрукс	8,5	1,38±0,07	1,12±0,07*	1,02±0,08*	0,86±0,06*	0,72±0,11*
Диклофенак натрия	8,0	1,41±0,06	1,17±0,06*	1,09±0,07*	0,92±0,08*	0,81±0,12*
Ацетилсалициловая кислота	100,0	1,42±0,09	1,21±0,08*	1,14±0,09*	1,02±0,09*	0,92±0,06*

Угнетение отека, %

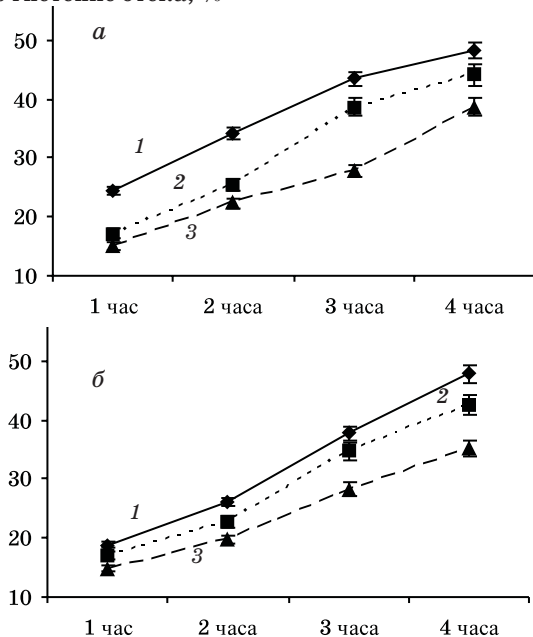


Рис. 2. Антиексудативная активность метакрукса (1), диклофенака натрия (2) и ацетилсалициловой кислоты (3) на модели каолинового (а) и формалинового (б) отека

При моделировании гистаминового отека метакрукс оказывал выраженный антиэкссудативный эффект (табл. 5, рис. 3).

Анализ полученных данных показал, что на модели гистаминового отека метакрукс оказывал антиэкссудативный эффект в течение всего эксперимента, выраженное действие было отмечено на 2-м часу наблюдения. Ингибирующий эффект метакрукса превышал эффект диклофенака натрия на 8,1 % и ацетилсалициловой кислоты — на 13,1 %. Полученные результаты коррелируют с антиэкссудативным

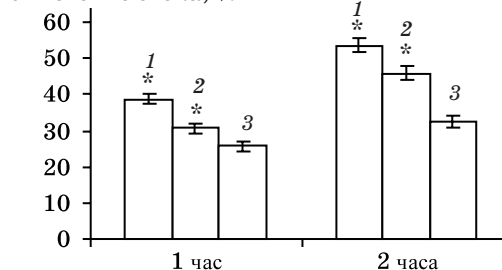


Рис. 3. Антиексудативная активность метакрукса (1), диклофенака натрия (2) и ацетилсалициловой кислоты (3) на модели гистаминового отека: * p<0,05 при сравнении с показателем активности ацетилсалициловой кислоты

Таблиця 5. Антиексудативная активность метакрукса на модели гистаминового отека

Препарат	Доза, мг/кг	Объем лапки, мл		
		исходный	1 час	2 часа
Метакрукс	8,5	1,34±0,07	0,82±0,09*	0,62±0,11*
Диклофенак натрия	8,0	1,37±0,06	0,95±0,07*	0,74±0,09*
Ацетилсалициловая кислота	100,0	1,36±0,08	1,01±0,06*	0,92±0,08*

эффектом метакрукса на модели карагиненового отека (1–2 ч). Известно, что в первые 1,5 ч после введения карагинена экссудативные явления обусловлены повышением выхода гистамина, который расширяет капилляры и увеличивает проницаемость их стенок. Можно предположить, что антигистаминный эффект метакрукса на ранних этапах проявления воспалительного процесса связан с наличием у данного препарата антигистаминных свойств.

Учитывая тот факт, что механизм развития экспериментального отека, вызванного введением декстрана, основан на дегрануляции тучных клеток в результате образования комплекса антиген–антитело, нами в опытах на крысах изучено влияние метакрукса на течение декстранового отека [12]. Выделившиеся при этом медиаторы воспаления повышают проницаемость сосудов (прежде всего венул, а также капилляров) [18].

Метакрукс в дозе 8,5 мг/кг вводили внутривенно за 0,5 ч до введения декстрана. Полученные данные представлены в табл. 6 и на рис. 4.

Таблица 6. Антиэкссудативная активность метакрукса, диклофенака натрия и ацетилсалициловой кислоты на модели декстранового отека

Препарат	Доза, мг/кг	Объем лапки, мл				
		исходный	1 час	2 часа	3 часа	4 часа
Метакрукс	8,5	1,31±0,06	0,98±0,05*	0,83±0,07*	0,78±0,09*	0,71±0,08*
Диклофенак натрия	8,0	1,34±0,07	1,12±0,08*	0,98±0,05*	0,89±0,07*	0,80±0,11*
Ацетилсалициловая кислота	100,0	1,35±0,09	1,14±0,05*	1,02±0,06*	0,94±0,08*	0,91±0,12*

Анализ данных показал, что метакрукс проявил высокую антиэкссудативную активность в течение всего периода наблюдения, которая находилась в интервале от 25,2 до 45,8 %. Диклофенак натрия был менее активен, и максимальный ингибирующий эффект его через 4 ч составил 37,3 %. Антиэкссудативный эффект метакрукса в течение всего периода достоверно превосходил таковой диклофенака натрия и ацетилсалициловой кислоты.

Список литературы

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Универсум Паблишинг, 1997: 280–283.
2. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология; В 2 т.; Пер. с англ. М.–СПб.: Бином–Невский Диалект, 1998; 1. 612 с.; 2. 670 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства; В 2 т. М.: Новая Волна, 2000. 540 с.
4. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в медицине в начале 21-го века. Русск. мед. журн. 2003; 11, 7: 375–378.
5. Горячев Д.В., Балабанова Р.М., Бабадаева Н.М. Нимесулид — начало эпохи селективных ингибиторов ЦОГ-2. Русск. мед. журн. 2003; 11, 23: 273–278.
6. Дзяк Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые представления о механизме действия и новые возможности. Лечение и диагностика 1997; 3: 12–16.
7. Викторов А.П. Селективная ингибция изоформ циклооксигеназы: новый подход к изысканию эффективных и безопасных нестероидных противовоспалительных средств. Врач. дело 1997; 5: 106–111.

Угнетение отека, %

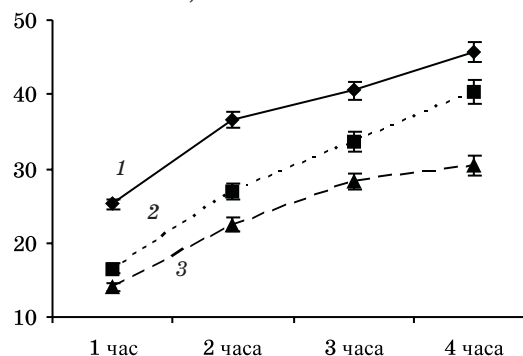


Рис. 4. Антиэкссудативная активность метакрукса (1), диклофенака натрия (2) и ацетилсалициловой кислоты (3) на модели декстранового отека

Выводы

1. На экспериментальных моделях острых отеков установлено антиэкссудативное действие метакрукса, который угнетает карагиненовый отек на 44 %, каолиновый — на 48 %, декстрановый — на 46 %, гистаминовый — на 52 %, формалиновый — на 48 %.

2. Антиэкссудативный механизм, по-видимому, связан с ингибированием медиаторов воспаления, и антиэкссудативное действие метакрукса связано со снижением проницаемости сосудистой стенки капилляров и венул.

3. Совокупность фармакологических свойств, широта терапевтического действия делает метакрукс перспективным для доклинического изучения в качестве потенциального противовоспалительного лекарственного препарата.

8. Елагин Р.И. Фармакология трамадола и опыт его клинического применения при остеоартрозе. Русск. мед. журн. 2003; 5, 2: 28–34.
9. РЛС-Энциклопедия лекарств; Под ред. Г.Л. Вышковского. М.: РЛС-2005, 2004. 1438 с.
10. *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.
11. *Мартыновский А.А.* 9-тиоакридины — основа для поиска биологически активных веществ. Современные аспекты создания, исследования и апробации лекарственных средств: Тез. докл. республ. научн. конференции. Харьков, 2001. 166 с.
12. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ; Под ред. Ф.П. Тринуса. М.: Управление по внедр. нов. лек. средств и мед. техники, ФЖ МЗ СССР, 1983. 11 с.
13. *Александров П.Н., Сперанская Т.В., Бобков Ю.Г. и др.* Динамика процесса воспаления, вызванного введением карагинена, при экспериментальной терапии. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1986; 101, 2: 149–151.
14. *Brestel E.D., Meclain E.D., Gastrakova V.* Carrageenan stimulates reduction of nitroblue tetrazolium by human neutrophils without membrane depolarization, mieloperoxidase secretion, or increased oxygen consumption. Inflammation 1986; 10, 4: 425–434.
15. *Hatmi M., Randon J., Faili A., Vargaftig B.B.* Carrageenan-induced human platelet activation is phospholipase C-dependent. The 8th Int. Conference of Prostaglandins and related compounds, Montreal, Canada, July 26–31, 1992. Montreal, 1992: 64.
16. *Стефанов О.В.* Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. К.: Авіцена, 2001. 528 с.
17. *Штабский Б.М., Гжегоцкий М.И., Гжегоцкий М.Д. и др.* К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ. Санитария и гигиена 1980; 10: 49–51.
18. Воспаление: Руководство для врачей; Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995. 640 с.
19. *Чернух А.М., Гомазков О.В.* О регуляторной и патогенетической роли калликреин-кининовой системы в организме. Патол. физиология и эксперим. терапия 1989; 1: 5–11.

ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ МЕТАКРУКСУ

М.В. Савохіна

Антиексудативна дія метакруксу вивчена на моделях асептичного запалення лапок щурів, викликаного субплантарним введенням різних флогогенних агентів: карагінену, каоліну, формаліну, гістаміну і декстрану. Встановлено, що метакрукс в ефективній дозі пригнічує розвиток запального набряку після введення різних флогогенних агентів, виявляючи антиексудативну активність, зіставлену з активністю диклофенаку і перевершуючу таку у ацетилсаліцилової кислоти.

Ключові слова: метакрукс, акридин, протизапальна активність.

ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF METACRUCS

M.V. Savokhina

The antiexudative influence of metacrucs was studied on models of the aseptic inflammation of rats' paws, which inducted by subplantar introduction of various phlogogenic agents: carrageenan, kaolin, formalinum, histaminum and dextran. It was determined, that metacrucs in effective dose introduction of various phlogogenic agents, showing antiexudative activity comparable with a diclofenac and superior those at acetylsalicylic acid.

Key words: metacrucs, acridine, anti-inflammatory activity.

Поступила 16.04.07

ОСОБЕННОСТИ АРХИТЕКТониКИ ИНТЕРНЕЙРОНОВ ЗЕРНИСТОГО СЛОЯ КОРЫ МОЗЖЕЧКА КРЫСЫ

А.Ю. Степаненко

Харьковский государственный медицинский университет

Изучены особенности расположения крупных интернейронов зернистого слоя в коре мозжечка крысы. Установлены четыре зоны локализации крупных интернейронов зернистого слоя и различия их расположения в филогенетически разных отделах коры мозжечка.

Ключевые слова: *мозжечок, кора мозжечка, интернейроны, неocerebellum, палеocerebellum, архииcerebellum.*

Зернистый слой коры мозжечка человека и животных образован зернистыми нейронами и сравнительно немногочисленными крупными интернейронами (КИЗС), которые впервые были описаны в 1874 г. Камилло Гольджи и ранее традиционно назывались его именем — клетками Гольджи (название предложено Густавом Ретциусом в 1892 г.) [1–4].

В последние десятилетия на основе локализации и характера ветвления их отростков — аксодендритной арборизации — среди КИЗС выделено несколько типов нейронов: собственно клетки Гольджи, клетки Лугаро, униполярные кисточковые и канделябровые клетки, различающиеся своим местом в схеме функциональных взаимоотношений в коре мозжечка [4, 5]. Клетки Гольджи — звездчатые интернейроны, аксоны которых формируют сплетения в зернистом слое и устанавливают контакты на телах и дендритах зернистых нейронов [4, 6]. Клетки Лугаро — биполярные, или веретеновидные, нейроны, часто располагающиеся под телами клеток Пуркинье. Их дендритная крона ветвится в горизонтальной плоскости параллельно наружной поверхности зернистого слоя [4, 7–10]. Униполярные кисточковые клетки — более крупные, чем зернистые нейроны, но более мелкие, чем другие КИЗС, нейроны. Их дендрит имеет характерное ветвление — в виде кисточки художника [11–12]. Клетки-канделябры — мелкие грушевидной формы нейроны, лежащие на границе молекулярного и зернистого слоев, часто вблизи или между тел клеток Пуркинье; нижний полюс клеток неглубоко погружается в зернистый слой. Геометрия их отростков противоположна таковой у клеток Пуркинье: аксон вертикально восходит в молекулярный слой, тогда как дендриты ветвятся в зернистом слое [4, 13–15].

По размерам тела КИЗС делятся на крупные, средние и мелкие клетки; по ряду морфологических показателей их рассматривают

как промежуточные между зернистыми нейронами и клетками Пуркинье [17, 18]. КИЗС вместе с клетками Пуркинье дифференцируются в эмбриогенезе из нейробластов перивентрикулярного матрикса в отличие от зернистых нейронов, образующихся в результате пролиферации нейронов эмбрионального наружного зернистого слоя мозжечка [16]. Таким образом, КИЗС можно рассматривать как единую группу нейронов.

Исследования КИЗС, как сказано выше, в большей мере посвящены геометрии аксонов и дендритов, иммуногистохимическим особенностям нейронов, тогда как количественные их исследования немногочисленны [4, 9, 19, 20].

В процессе эволюции нервной системы позвоночных общий план строения и клеточный состав мозжечка практически не изменялись, но в нем сформировались три филогенетически разных отдела: древний мозжечок, или архииcerebellum, старый, или палеocerebellum, и новый, неocerebellum, различающиеся характером связей с другими структурами мозга и функциональной специализацией [21]. Особенности структурной организации каждого отдела и их различия исследованы недостаточно [3].

Цель настоящего исследования — количественно изучить особенности расположения, размеры КИЗС и взаимоотношения их с другими компонентами зернистого слоя коры мозжечка в филогенетически разных отделах коры мозжечка.

Материал и методы. Исследование выполнено на 15 взрослых лабораторных крысах обоего пола. Мозг животных фиксировали погружением в фиксирующий 10 % раствор формалина. Обработку морфологического материала проводили по стандартной методике [22].

Морфометрические исследования проведены на полутонких срезах, представляющих собой сагиттальные сечения коры червя мозжечка. Для исследования брали участки до-

лек червя мозжечка, относящихся к филогенетически разным отделам: верхнему старому (дольки I–V); новому (VI, VII), нижнему старому (VIII–IX); древнему (X).

Изображения полей зрения оцифровывали с помощью системы микроскоп — цифровая видеокамера — компьютер и далее проводили морфометрию с помощью программы UTHSCSA Image Tool for Windows. Анализировали величину нейронов, локализацию их в слое, взаимоотношения с другими нейрона-

ми и компонентами нейропиля. Размеры нейронов оценивали по величине их усредненного диаметра, который определяли по формуле $D = \sqrt{ab}$, где a — максимальный размер перикариона КИЗС; ab — минимальный. Статистический анализ распределения нейронов проводили в зависимости от их величины.

Результаты и их обсуждение. КИЗС выделяются на фоне зернистых нейронов большими размерами перикариона, четко видимым ободком цитоплазмы вокруг ядра (рис. 1, 2).

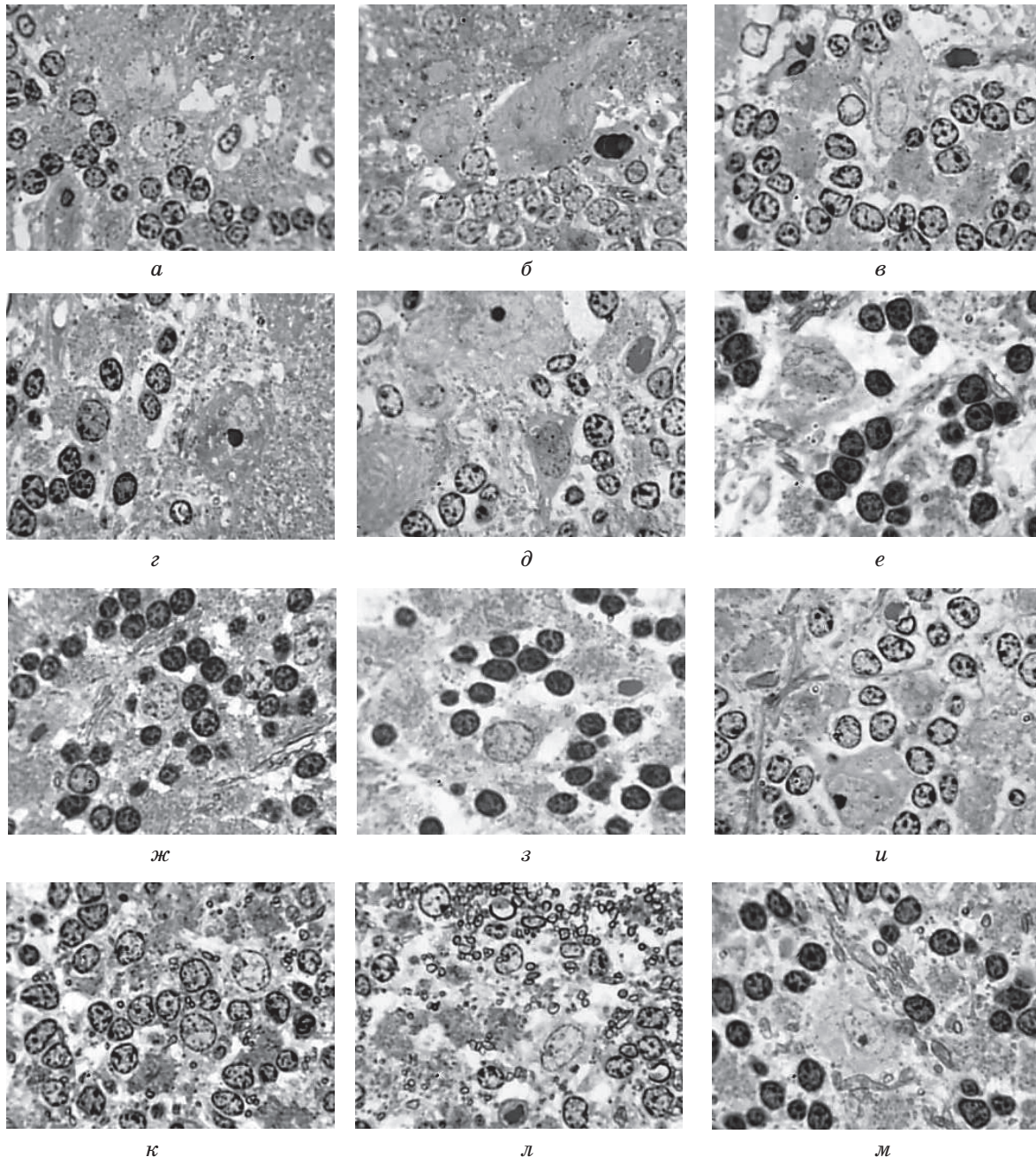


Рис. 1. Особенности расположения интернейронов зернистого слоя коры мозжечка крысы. Полутонкий срез, окраска метиленовым синим. Пояснения в тексте

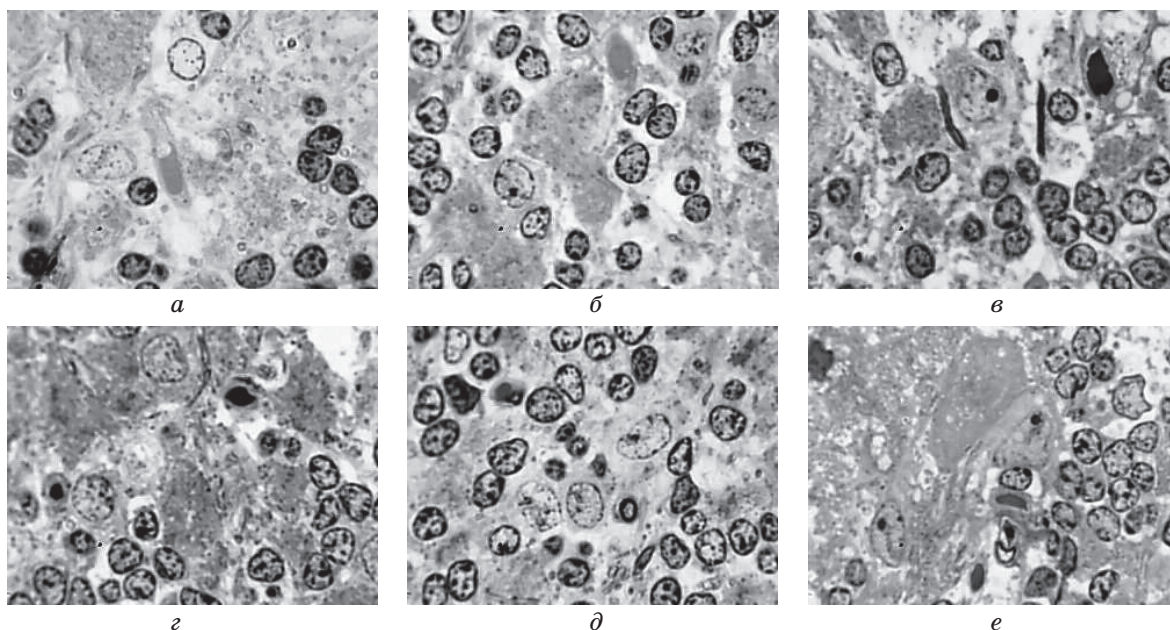


Рис. 2. Взаимоотношения интернейронов и других компонентов зернистого слоя. Пояснения в тексте

Для них характерно разнообразие формы тела и ядра; размеры их усредненного диаметра колеблются в пределах от 6 до 17 мкм (рис. 3).

По данным [18], по мере увеличения размеров КИЗС закономерно изменяется содержание и распределение ДНК и РНК в ядре.

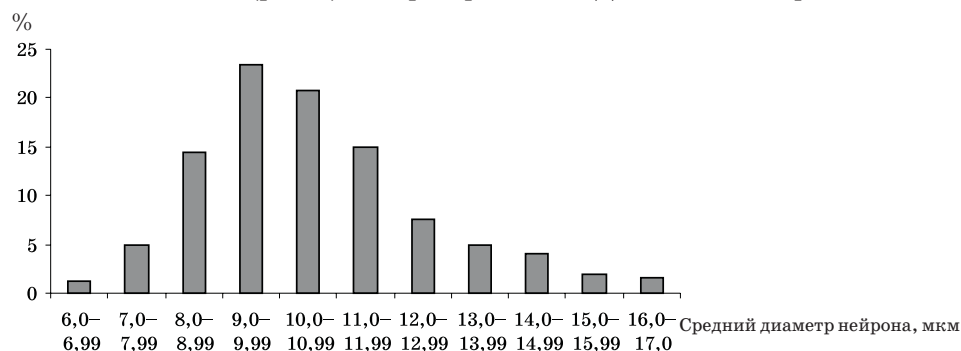


Рис. 3. Распределение интернейронов коры мозжечка крысы в зависимости от величины их диаметра

Среди КИЗС можно выделить мелкие — до 9 мкм (рис. 1, а, г, ж, к), средние — от 9 до 12 мкм (рис. 1, б, д, з, л) и крупные клетки — более 12 мкм (рис. 1, в, е, и, м). Мелкие КИЗС имеют округлую форму, в 1,5–2,0 раза крупнее зернистых нейронов, но отличаются от них наличием четко видимого ободка цитоплазмы вокруг светлого богатого зухроматином ядра. Клетки средней величины имеют отростчатую форму. Крупные КИЗС напоминают по форме тела клетки Пуркинье. В их ядрах видны крупные ядрышки.

Однако четкое разграничение групп КИЗС по размерам отсутствует (рис. 3). Наиболее велика доля клеток со средним радиусом от 8 до 13 мкм. Величины их среднего диаметра распределены по нормальному закону, средний радиус нейронов — $(10,5 \pm 0,1)$ мкм, стандартное отклонение (δ) — 1,95, таким образом, все значения укладываются в интервал ($M \pm 3\delta$).

Можно выделить четыре зоны локализации КИЗС (рис. 1). Большая группа нейронов располагается на наружной поверхности зернистого слоя, на границе зернистого и молекулярного слоев, так называемые поверхностно расположенные КИЗС (рис. 1, а–в; рис. 2, е). Их тела в большей или меньшей степени погружены в зернистый слой: либо полностью находятся на его поверхности, либо лежат между поверхностно расположенными зернистыми нейронами; они могут прилежать к телам клеток Пуркинье. В отличие от корзинчатых нейронов, занимающих глубокую треть молекулярного слоя, они располагаются под астроцитами молекулярного слоя (бергмановской глией) и контактируют с зернистыми нейронами. Вторая группа КИЗС располагается глубже, от поверхности зернистого слоя их отделяет 1–2 слоя зернистых нейронов, так называемые неглубоко расположенные КИЗС

(рис. 1, *z-e*). Эти клетки также часто встречаются вблизи тел клеток Пуркинье. Определенное количество КИЗС встречается в середине зернистого слоя, так называемые средне расположенные КИЗС (рис. 1, *ж-и*). Наконец, часть КИЗС располагается на внутренней поверхности зернистого слоя, его границе с белым веществом, так называемые глубоко расположенные КИЗС (рис. 1, *к-м*).

Выявлено, что количественное соотношение четырех типов КИЗС в зависимости от глубины их расположения различается в дольках червя мозжечка, относящихся к филогенетически разным отделам (рис. 4).

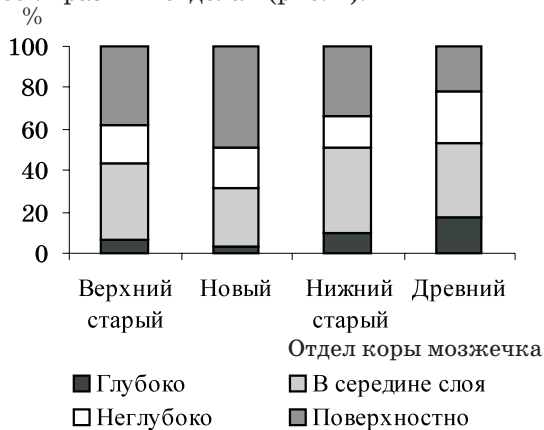


Рис. 4. Соотношение четырех основных типов КИЗС в зависимости от зоны их расположения в филогенетически разных отделах коры мозжечка крысы

Обращает на себя внимание высокая доля КИЗС, располагающихся в сравнительно небольшой зоне зернистого слоя — вблизи его наружной поверхности, т. е. собственно поверхностно и неглубоко. Расположенные так КИЗС преобладают в дольках верхней доли мозжечка, филогенетически старого (верхнего) и нового отделов коры, а в дольках нижней доли, филогенетически старого (нижнего) и древнего отделов, их ненамного меньше, чем КИЗС, расположенных в середине слоя и глубоко. Доля поверхностно расположенных нейронов наибольшая в новом отделе коры и уменьшается в последовательности «новый–старый–древний».

Распределение КИЗС в парах их вариантов расположения «поверхностно–глубоко» и «неглубоко–средне» носит противоположный характер. Доля поверхностно расположенных КИЗС наибольшая в филогенетически новом отделе коры мозжечка и уменьшается в последовательности «новый–старый–древний»; доля КИЗС, расположенных глубоко, соответственно, наибольшая в древнем отделе коры червя мозжечка и в приведенной последовательности уменьшается. Доля КИЗС, расположенных в зернистом слое неглубоко, наименьшая

в дольках старого отдела коры червя мозжечка и возрастает в последовательности «старый–древний–новый», тогда как КИЗС, расположенные в середине зернистого слоя, преобладают в дольках, относящихся к старому отделу коры, и их доля в приведенной последовательности уменьшается.

Результаты анализа величины нейронов по группам их локализации в зависимости от глубины расположения или филогенетического отдела свидетельствуют об отсутствии какой-либо связи между величиной КИЗС и преимущественной локализацией. Распределение нейронов разной величины в зернистом слое равномерное; крупные, средние и мелкие КИЗС встречаются во всех зонах зернистого слоя (рис. 1), равномерно распределены в дольках древнего, старого и нового отделов. Средняя величина диаметра КИЗС, лежащих поверхностно, — 10,2 мкм, неглубоко — 10,2 мкм, в середине слоя — 10,9 мкм, глубоко — 10,5 мкм, эти различия статистически недостоверны. Средняя величина КИЗС в дольках древнего отдела — 10,3 мкм, старого — 10,6 мкм, нового — 10,1 мкм.

Проанализировав взаимоотношения КИЗС и других структурных элементов зернистого слоя, мы установили, что большая часть КИЗС располагается в нейропиле зернистого слоя в тесном контакте с зернистыми нейронами: в среднем 79 % КИЗС соприкасаются с телами зернистых нейронов (рис. 1, 2). У нейронов, расположенных в толще слоя, этот показатель выше — 83–85 %, у нейронов, расположенных погранично, — меньше: у клеток, лежащих глубоко, — 80 %, у поверхностных клеток — 69 %. Две последних группы клеток из-за своего пограничного положения не всей своей поверхностью обращены к нейронам зернистого слоя (рис. 1, *a-b, u-m*).

В исследованиях, проведенных ранее [8–10, 12, 13, 19, 20], было показано, что КИЗС более часто встречаются в черве мозжечка, чем в парамедианной зоне и полушариях, в нижней доле — чаще, чем в верхней, и наиболее многочисленны в древнем отделе. Хотя многие авторы и подчеркивали, что исследуемые нейроны встречались на разной глубине зернистого слоя, количественные исследования до настоящего времени не проводились. Таким образом, полученные нами данные являются новыми и дополняют знания о локализации КИЗС.

Вариантов взаимоотношения зернистых нейронов и КИЗС множество: интернейрон может соприкасаться с телом только одного (рис. 1, *б; 2, a*) или нескольких зернистых нейронов, быть частично или полностью окружен их телами (рис. 1, *ж*); зернистые нейроны могут просто прилегать или вдаваться в тело

КИЗС, пропуская в промежутках между клетками отростки КИЗС (рис. 1, *и*).

Специфическими структурами нейропиля зернистого слоя коры мозжечка являются розетки — зоны синаптических контактов афферентов зернистого слоя — моховидных волокон с дендритами зернистых нейронов и отростками КИЗС. Установлено, что КИЗС могут прилегать к розеткам: в среднем каждый третий нейрон контактирует с ними. На границах слоя таких нейронов меньше — только каждый четвертый глубокий и каждый десятый поверхностный нейрон контактируют с розетками (рис. 1, *в*; 2, *б*).

Другие различимые в нейропиле структуры — миелиновые волокна. С миелиновыми волокнами контактируют в среднем 12 % КИЗС, причем среди глубоко расположенных нейронов этот показатель достигает 25 % (рис. 1, *е, к-м*), в середине слоя — 18 %, неглубоко — 12 %, у поверхностно расположенных КИЗС доля таких нейронов еще меньше — 7 %. Вероятно, такой характер распределения связан с прогрессивным уменьшением плотности миелинизированных волокон афферентов коры мозжечка по направлению к поверхности зернистого слоя: моховидные волокна постепенно заканчиваются в зернистом слое и только лазающие волокна доходят до его поверхности, продолжаясь в молекулярный слой (рис. 2, *в*).

В качестве сателлитов КИЗС могут являться клетки темной (олигодендроциты) или светлой (астроциты) глии. В среднем 11 % КИЗС контактируют с телами глиальных клеток. У поверхностных нейронов этот показатель выше — 16 %, по-видимому, из-за того, что на границе зернистого и молекулярного

слоев в большом количестве лежат тела клеток бергманновской (радиальной) глии (рис. 1, *в*); и лишь 7 % нейронов в середине слоя и 4 % глубоко расположенных контактируют с телами глиальных клеток.

Вплотную к телу КИЗС могут прилегать капилляры (рис. 2, *г*). Такое взаиморасположение наблюдается у 11 % поверхностно расположенных нейронов и 6 % нейронов, расположенных в середине слоя.

Иногда КИЗС контактируют с телом другого нейрона: 4 % поверхностно расположенных КИЗС — с телами клеток Пуркинье (рис. 1, *а*; 2, *е*), 7 % КИЗС в середине зернистого слоя — с другими КИЗС (рис. 2, *д*).

Выводы и перспективы дальнейших исследований

Впервые исследована архитектура крупных интернейронов зернистого слоя и установлены количественные особенности их расположения в филогенетически разных отделах мозжечка крысы. Перспективными направлениями дальнейших исследований могут быть изучение архитектуры крупных интернейронов зернистого слоя других млекопитающих и человека и установление закономерностей расположения этой группы нейронов.

Установлены особенности расположения крупных интернейронов зернистого слоя по отношению к другим компонентам зернистого слоя. Перспективным можно считать ультраструктурные исследования взаимоотношений крупных интернейронов зернистого слоя и зернистых нейронов, учитывая выявленную в данном исследовании большую частоту контактов тел этих нейронов.

Список литературы

1. Golgi C. Untersuchungen über den feineren Bau des zentralen und peripheren Nervensystem. Jena, G. Fisher, 1894: 39–45.
2. Cajal S.R. Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme et des Vertebres; Vol. II, Paris, Maloine, 1911.
3. Руководство по гистологии; В 2 т. Т. II. СПб.: СпецЛит, 2001: 573–580.
4. Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А. Кора мозжечка. М.: Наука, 2005. 319 с.
5. Geurts F.J., Timmermans J., Shigemoto R., De Schutter E. Morphological and neurochemical differentiation of large granular layer interneurons in adult rat cerebellum. *Neuroscience* 2001; 104 (2): 499–512.
6. Palay S.L., Chan-Palay V. Cerebellar cortex: Cytology and organization. В.: Springer, 1974. 344 p.
7. Lugaro E. Über die Verbindungen des nervösen Elementen der Klienhirnrinde unter einander mit allgemeinen Betrachtungen über die physiologische Bedeutung die Rapporte zwischen den nervösen Elementen. *Untersuch. Z. Natur. Mensch und Tiere (Giessen)* 1895; Bd. 15: 475–514.
8. Мелик-Мусян А.Б., Фанарджян В.В. Гистологическая идентификация клеток Лугаро в коре мозжечка кошки. *Морфология* 1997; 112, 4: 42–45.
9. Мелик-Мусян А.Б., Фанарджян В.В. Морфологические особенности клеток Лугаро коры мозжечка. *Морфология* 2003; 123: 42–47.
10. Калениченко С.Г., Охотин В.Е., Мотавкин П.А. NO-ергическая функция клеток Лугаро и Гольджи коры мозжечка кролика. *Цитология* 1997; 39, 2/3: 159–162.
11. Altman J., Bayer S.A. Time of origin and distribution of a new cell type in the rat cerebellar cortex. *Exp. Brain Res.* 1977; Aug. 31; 29 (2): 265–274.
12. Mugnaini E., Floris A. The unipolar brush cell: a neglected neuron of the mammalian cerebellar cortex. *J. Comp. Neurol.* 1994; Jan. 8; 339 (2): 174–180.
13. Laine J., Axelrad H. The candelabrum cell: a new interneuron in the cerebellar cortex. *J. Comp. Neurol.* 1994; Jan. 8; 339 (2): 159–173.

14. *Laine J., Axelrad H.* Extending the cerebellar Lugaro cell class. *Neuroscience* 2002; 115 (2): 363–374.
15. *Laine J., Axelrad H.* Morphology of the Golgi-impregnated Lugaro cell in the rat cerebellar cortex: a reappraisal with a description of its axon. *J. Comp. Neurol.* 1996; Nov. 25; 375 (4): 618–640.
16. *Оленев С.Н.* Конструкция мозга. Л.: Медицина, 1987. 208 с.
17. *Braak E., Braak H.* On three types of large nerve cells in the granular layer of the human cerebellar cortex. *Anat. Embryol.* 1983; 166: 67–86.
18. *Антонова А.А.* К вопросу классификации нейронов коры мозжечка. *Архив анатомии, гистологии, эмбриологии* 1969; 66, 5: 6–15.
19. *Lange E.* Cell number and cell densities in the cerebellar cortex of man and some other mammals. *Cell and tissue research* 1975; 157: 115–124.
20. *Palkovits M., Magyar P., Szentagothai J.* Quantitative histological analysis of the cerebellar cortex of the cat. II. Cell number and cell densities in the granular layer. *Brain research* 1971; 32: 15–30.
21. *Butler Ann B., Hodos W.* Comparative vertebrate neuroanatomy: evolution and adaptation. N.-Y.: Wiley-Liss, 1996. 514 p.
22. *Боголепов Н.Н.* Методы электронно-микроскопического исследования мозга. М., 1976. 72 с.

ОСОБЛИВОСТІ АРХІТЕКТОНІКИ ІНТЕРНЕЙРОНІВ ЗЕРНИСТОГО ШАРУ КОРИ МОЗОЧКА ЩУРА

О.Ю. Степаненко

Вивчено особливості розміщення великих інтернейронів зернистого шару в корі мозочка щура. Встановлено чотири зони локалізації великих інтернейронів зернистого шару і відмінності їхнього розміщення у філогенетично різних відділах кори мозочка.

Ключові слова: мозочок, кора мозочка, інтернейрони, неоцеребелюм, палеоцеребелюм, архіцеребелюм.

THE PECULIARITIES OF ARCHITECTONICS OF INTERNEURONES IN GRANULAR LAYER OF RAT CEREBELLAR CORTEX

А.Ю. Степаненко

The features of an arrangement of large interneurons in granular layer of rat cerebellar cortex are investigated. Four zones of localization of interneurons and distinction of an arrangement of them in different phylogenetic areas are established.

Key words: Cerebellar cortex, interneurons, neocerebellum, paleocerebellum, archicerebellum.

Поступила 20.02.07

УЛЬТРАСТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОМОРФОЗУ КЛІТИН РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ХВОРИХ З МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИМ ПРОЦЕСОМ ПІСЛЯ ХЕМОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ З ТАКСОТЕРОМ

С.М. Пушкар, О.П. Лукашова

*Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України, м. Харків
Харківська медична академія післядипломної освіти*

Вивчено патоморфоз ракових клітин на ультраструктурному рівні при неоад'ювантному хемопроменевому лікуванні з таксотером 19 хворих із заданим місцево-поширеним раком грудної залози. Встановлено, що хемопроменева терапія з таксотером приводить до вираженого патоморфозу ракових клітин аж до повного їх руйнування, що свідчить про виражену ефективність терапії, яку використовували. Лише в окремих випадках виявляються ракові клітини з незмінною ультраструктурою.

Ключові слова: рак грудної залози, хемопроменева терапія, таксотер, ультраструктура.

В останній час, незважаючи на деякі позитивні результати у ранній діагностиці раку грудної залози (РГЗ), які, зокрема, пов'язані з поширеним використанням мамографії, все ж відмічається стійка тенденція до збільшення за давнених форм цієї хвороби (ІІВ–ІІІВ стадії). Абсолютна кількість таких хворих зростає як в Україні та країнах СНД, так і в більшості держав Західної та Центральної Європи [1, 2]. Щорічно у світі реєструється майже 1 млн. нових випадків РГЗ. В Україні спостерігається неухильне зростання захворюваності на РГЗ — з 1992 по 2005 рік цей показник збільшувався на 1–2 % щорічно і у 2005 році становив 59–60 випадків на 100 тис. жіночого населення. При цьому смертність від злоякісних новоутворень грудної залози у нашій державі становить 27,0 випадків на 100 тис. жіночого населення, тоді як у світі в середньому 17,9 випадків на 100 тис. жінок. Зокрема, у Харківському регіоні за останні 10 років захворюваність на РГЗ збільшилась з 50 до 60 випадків на 100 тис. жіночого населення.

Велику занепокоєність викликає як зростання кількості пацієнток з уперше виявленими за давненими формами захворювання (35–40 % у 1993 році і 44,9 % у 2005-му), так і показники смертності цих пацієнток (30–36 випадків на 100 тис. жінок). При цьому спостерігається дуже великий відсоток летальності за перший рік — до 18 % від кількості осіб з уперше встановленим діагнозом [3].

Основним методом лікування пацієнток з цією патологією класично вважається хірургічний та його поєднання з променевою терапією. Неоад'ювантна променева терапія у кла-

сичному режимі спрямована на досягнення регресії пухлини, достатньої для проведення подальшого радикального хірургічного лікування та створення абластики [4].

Іонізувальна радіація у процесі променевої терапії знищує пухлинні клітини, викликаючи в них, як правило, некроз чи апоптоз. Однак некроз з однаковою ефективністю вбиває як ракові, так і нормальні клітини, тому послаблення його та посилення апоптозу є одним з найважливіших напрямків протипухлинного лікування. Одним з таких найважливіших та перспективних напрямків підвищення ефективності протипухлинного іонізувального опромінення вважається селективне керування радіочутливістю пухлинних тканин. Саме тому використання різноманітних радіомодифікаторів стає дуже актуальним.

Висока протипухлинна ефективність препаратів групи таксанів з оригінальним механізмом протипухлинної дії визначила наш вибір препарату «Доцетаксел» (таксотер) як модифікатора. Доцетаксел (виробництво компанії Rhone-Poulenc Roger, Франція, під торговельною маркою Таксотер) отримують з шишок та голок європейського тиса (*Taxus baccata*). Механізм протипухлинної дії таксотеру заснований на його здатності стимулювати полімеризацію білка тубуліну з утворенням пошкоджених мікротрубочок. Останні втрачають здатність формувати клітинне веретено у фазі мітозу, що призводить до затримання клітин у фазі G_2 та М («арешт клітинного циклу») [5]. У [6] показано, що таксотер сприяє накопиченню керамідів шляхом гальмування їх перетворення у глікосфінголіпіди. Це при-

водить до значного росту апоптозу серед онкоклітин, який збільшується у порівнянні з таким в нативних пухлинах у 3 рази [7].

Мета нашого дослідження полягає у визначенні проявів патоморфозу клітин ракового осередку на ультраструктурному рівні при неoad'ювантному хемопроменевому лікуванні з таксотером хворих на за давній місцевопоширений РГЗ.

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження були 19 хворих на РГЗ ПБ–ШБ стадії віком від 35 до 60 років, які на першому етапі лікування отримували курс хемопроменевої терапії з сумарною осередковою дозою (СОД) 60 Гр з таксотером у толерантній дозі протягом 5 тижневих циклів. Променеву терапію проводили на гамма-терапевтичних апаратах «РОКУС-М» та «РОКУС-АМ» класичними фракціями у режимі 2,0 Гр x 5 фракцій на тиждень за програмою: на зону онкоосередку СОД у 60 Гр, на аксиллярну СОД у 45 Гр, а у випадку наявності конгломерату лімфовузлів додавали 20 Гр безперервно або через 23 тижні з таким самим режимом фракціонування; на надпідключичну ділянку — СОД у 40 Гр і на парастернальну СОД у 40 Гр. Протягом усього курсу променевої терапії раз на тиждень за 24 год до опромінення внутрішньовенно вводили таксотер (разова доза 20 мг крапельно на 400,0 мл ізотонічного розчину NaCl). Премедикацію робили дексаметазоном перорально двічі на день у разовій дозі 8 мг (16 мг на добу) протягом 3 діб. Таксотер вводили на 2-гу добу після початку премедикації.

Контролем була група хворих на РГЗ перед початком лікування (12 осіб).

Хворі були обстежені клінічно та інструментально (мамографія, УЗД). Діагноз у всіх пацієнток було верифіковано цитологічним дослідженням за допомогою пункційної аспіраційної біопсії до початку лікування, що потім було підтверджено гістологічним дослідженням резектованих грудних залоз. У всіх випадках визначено аденокарциноми різного ступеня диференціювання.

Обробку матеріалу для дослідження ультраструктури клітин РГЗ проводили за стандартними методами електронної мікроскопії [8]. Шматочки пухлинної тканини спочатку витримували у глютаральдегідному фіксаторі за Карновським, потім фіксували у забуференому 1 % розчині тетраоксиду осмію за Паладе. Після зневоднювання у розчинах етанолу зростаючої концентрації та абсолютному ацетоні матеріал заливали у суміш епоксидних смол (епон-аралдит). Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі УМТП-4 Сумського ВО «Електрон», контрастували у насиченому розчині уранілацетату та цитраті свинцю за Рейнольдсом і аналізували в електронному мікроскопі EM-100 того ж ВО.

Результати та їх обговорення. За патоморфологічним діагнозом у групі хворих на РГЗ переважно визначаються випадки інфільтративної долькової, частково протокової карциноми та випадки інфільтративної карциноми без уточнення її характеру. Проведені нами раніше дослідження [9, 10] показали, що по закінченні курсу хемопроменевої терапії з таксотером у більшості хворих (42 %) пухлини регресували на 80–90 %, у 10 % випадків спостерігалася 100 % регресія. Ефект передопераційної хемопроменевої терапії підтверджувався досить високим відсотком регресії (90–100 %) метастазів у регіонарних пахвових лімфатичних вузлах у більшості хворих — у 62 % випадків.

Одержані дані електронно-мікроскопічних досліджень свідчать про те, що інфільтративні форми карцином грудної залози у нелікованих хворих характеризуються значною поліморфністю ракових клітин як у різних випадках, так і в межах однієї пухлини і навіть однієї групи клітин. При цьому ракові клітини розрізняються за розміром, ступенем диференціації, наявністю світлих та темних форм, характером включень, станом органел, способом організації скупчень: протоко- або залозоподібні структури, наявність або відсутність базальної мембрани тощо. Тобто практично в кожному випадку пухлинні клітини мають свої індивідуальні ультраструктурні особливості.

Після комплексного хемопроменевого лікування із застосуванням таксотеру гістологічні дослідження вилученої пухлини дозволили діагностувати повний лікувальний патоморфоз у 10 % хворих, що становить 2 випадки на 19 спостережень. У однієї з цих хворих була долькова карцинома, а у другої — протокова. У цих випадках з повною регресією ракової пухлини на місці новоутворення виявляються два типи фіброзної тканини: перший представлений товстими пучками колагенових волокон, серед яких лежать фіброласти із розширеними цистернами ендоплазматичної сітки (гЕПС), заповненими білковим вмістом (проколагеном), другий — досить рідко розташованими звивистими пучками стромального фібрину, до яких підступають колагенові волокна (рис. 1). В цих ділянках спостерігаються невеликі скупчення електронно-темних структур, які можуть бути залишками зруйнованих ракових клітин (рис. 2).

Після хемопроменевої терапії у разі часткової (75–90 %) регресії пухлини — долькової карциноми — групи збережених ракових клітин, обмежених базальною мембраною з напівдесмосомами, лежать у волокнистій сполучній тканині. Вони мають плейоморфні ядра з грудкуватим хроматином, іноді з ядер-

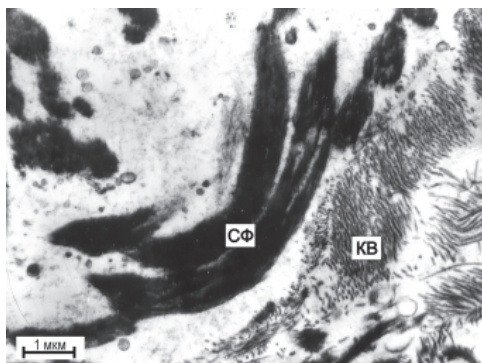


Рис. 1. Повна регресія пухлини грудної залози після хемопроменевої терапії з таксотером. Стромальний фібрин (СФ) і колагенові волокна (КВ) на місці новоутворення

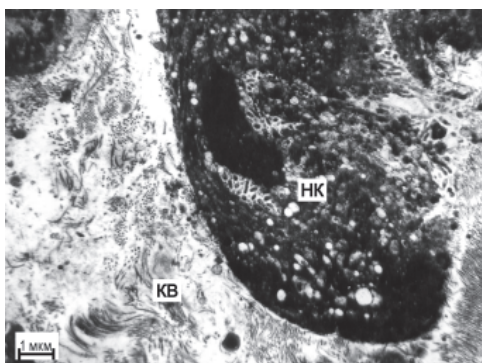


Рис. 2. Повна регресія пухлини грудної залози після хемопроменевої терапії з таксотером. Залишки зруйнованої ракової клітини: НК — некротизована клітина

цем. Цитоплазма деяких з них містить небагато звичайних органел: мітохондрій, коротких профілей гЕПС, лізосом, іноді вакуолей. Але у багатьох випадках вона заповнена численними мікрофіламентами, тоді як інші структури або відсутні, або затиснуті серед них (рис. 3). В окремих клітинах накопичується білкова рідина, об'єм якої становить більшу частину цитоплазми (рис. 4). Як пра-

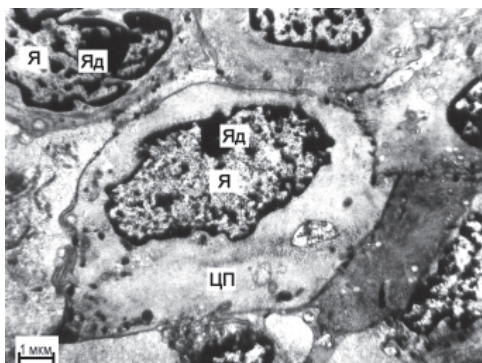


Рис. 3. Долькова карцинома грудної залози після хемопроменевої терапії з таксотером. Ракові клітини з цитоплазмою, заповненою мікрофіламентами: Я — ядро; Яд — ядерце; ЦП — цитоплазма

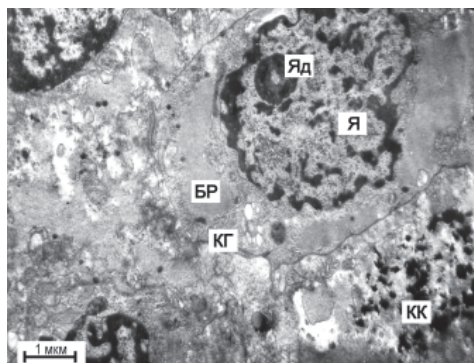


Рис. 4. Долькова карцинома грудної залози після хемопроменевої терапії з таксотером. Ракова клітина, у цитоплазмі якої накопичується білкова рідина. У цитоплазмі сусідньої клітини — дрібні кристали солей кальцію: БР — білкова рідина; КГ — комплекс Гольджі; КК — кристали кальцію

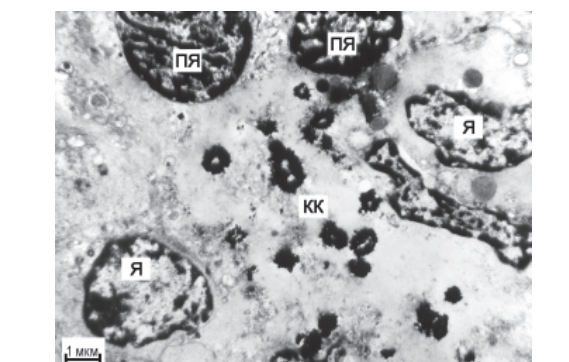


Рис. 5. Долькова карцинома грудної залози після хемопроменевої терапії з таксотером. Ракові клітини з пікнотичними ядрами (ПЯ), безструктурною цитоплазмою, великими кристалами кальцію

У випадку протокової карциноми пухлини складаються з гнізд ракових клітин, оточених базальною мембраною, з якою вони з'єднуються гемідесмосомами, і розташованих у волокнистому сполучнотканинному матриксі. Плейоморфні ядра з глибокими інвагінаціями містять темні грудки гетерохроматину, стислі ядерця. У невеликій за об'ємом цитоплазмі виявляються рибо- та полісоми, одиничні профілі гЕПС, лізосоми, дрібні ліпідні краплини. Зустрічаються також більш крупні клітини зі світлим ядром, досить розвиненою цитоплазмою, в якій іноді видно внутрішньоклітинні просвіти, з численними цитоплазматичними ворсинками. Цито-

плазма деяких клітин заповнена тонкими мікрофіламентами, чого звичайно не буває в інтактних ракових клітинах. Досить часто відмічаються явища вакуолізації цитоплазми з утворенням електронно-прозорих ділянок (рис. 6), що може бути пов'язано з руйнівною

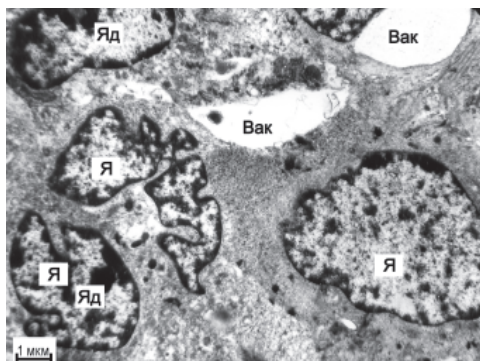


Рис. 6. Протокова карцинома грудної залози після хемопроменевої терапії з таксотером. Ракові клітини з електронно-прозорими вакуолями (Вак), ядра спотвореної форми

дією таксотеру та радіації. В деяких гніздах ракові клітини зібрані у залозоподібні комплекси, в просвіті яких знаходяться численні ворсинки та темні маси детриту. Слід зазначити, що в ракових клітинах, об'єднаних у такі комплекси, не відмічається помітних порушень ультраструктури. Вони мають світлі овальні ядра із диспергованим хроматином, у темній цитоплазмі — короткі профілі гЕПС, одиничні мітохондрії та лізосоми.

Таким чином, дані ультраструктурного дослідження надають якісну характеристику морфологічному патоморфозу РГЗ після хемопроменевої терапії, який має дуже

широкий діапазон проявів. Так, у зонах регресії на місці новоутворення серед волокон фіброзної тканини виявляються лише залишки зруйнованих ракових клітин у вигляді невеликих скупчень електронно-темних структур. Серед структурно збережених клітин виявляється велика кількість нежиттєздатних клітин з темними пікнотичними ядрами, а в інших — явища вакуолізації цитоплазми, накопичення в ній мікрофіламентів, білкової рідини або численних кристалів солей кальцію, що вказує на порушення їхнього морфологічного функціонального стану. Такі порушення ультраструктури ракових клітин свідчать про їхню нежиттєздатність та достатньо високу ефективність хемопроменевої терапії з таксотером. Тільки поодинокі ракові клітини зберігають свою інтактну структуру.

Висновки

1. Ультраструктурною особливістю клітин РГЗ є їхня поліморфність за розміром, ступенем диференціації, наявністю та кількістю світлих та темних форм, станом органел, наявністю або відсутністю базальної мембрани тощо.

2. Виявлені основні ознаки променевого патоморфозу на ультраструктурному рівні, до яких належать наявність клітин з темними пікнотичними ядрами, вакуолізація цитоплазми, наповнення її численними мікрофіламентами, білковою рідиною та кристалами солей кальцію.

3. Порушення тонкої будови більшості ракових клітин, що збереглися, свідчить про їхню нежиттєздатність та достатньо високу ефективність хемопроменевої терапії з таксотером.

Список літератури

1. Бондарь Г.В., Седаков И.Е., Смирнов В.Н. и др. Эволюция методов лечения рака молочной железы. *Международ. мед. журн.* 2003; 9, 4: 94–98.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Иванов В.Г. Адьювантная системная терапия рака молочной железы: Метод. рекомендации. СПб., 2004. 14 с.
3. Бондар Г.В., Думанський Ю.В., Семікоз Н.Г. та ін. Злоякісні новоутвори в Донецькій області (1999–2003 рр.). *УРЖ* 2005; 3: 260–261.
4. Бондар Г.В., Семікоз Н.Г., Седаков І.Є. та ін. Променева терапія в комплексному консервативному лікуванні місцево-поширеного раку грудної залози. *УРЖ* 2005; 3: 264–267.
5. Ringel I., Horwitz S.B. Studies with RP56976 (Taxotere): a semi-synthetic analog of Taxol. *J. Nat. Cancer Inst.* 1991; 83: 288–291.
6. Мітряєва Н.А., Гребенік Л.В., Пушкар С.М. та ін. Показники стану керамідного шляху активації апоптозу у хворих на рак грудної залози. *Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. К.*, 2004; 13, 3: 222–226.
7. Мітряєва Н.А., Сімонова Л.І., Бабенко Н.О. та ін. Оптимізація керамідного шляху апоптозу з використанням таксотеру у хворих на рак грудної залози в процесі променевої терапії. *УРЖ* 2006; 3: 344–346.
8. *Electron Microscopy in biology. A Practical Approach*; Ed. by J.R. Harris. Oxford University Press, 1991. 308 p.
9. Сімонова Л.І., Мітряєва Н.А., Пушкар С.М. та ін. Досвід застосування таксотеру як модифікувального засобу при променевій терапії місцево-поширеного раку грудної залози. *УРЖ* 2005; 3: 388–391.

10. Симонова-Пушкарь Л.И., Пушкарь С.Н., Гертман В.З. и др. Радиосенсибилизирующие свойства Таксотера (Доцетаксела) при лучевой терапии местно-распространенного рака грудной железы. Мат. IV съезда онкологов и радиологов СНГ (28 сентября — 01 октября 2006 года). Баку: НЦО Минздрава Азербайджанской Республики, 2006: 135.

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОМОРФОЗА КЛЕТОК РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПРОЦЕССОМ ПОСЛЕ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ТАКСОТЕРОМ

С.Н. Пушкарь, О.П. Лукашова

Изучен патоморфоз раковых клеток на ультраструктурном уровне при неoadъювантном химиолучевом лечении с таксотером 19 больных с запущенным местно-распространенным раком грудной железы. Установлено, что химиолучевая терапия с таксотером приводит к выраженному патоморфозу раковых клеток вплоть до полного их разрушения, что свидетельствует о выраженной эффективности используемой терапии. Лишь в отдельных случаях выявляются раковые клетки с неизменной ультраструктурой.

Ключевые слова: рак грудной железы, химиолучевая терапия, таксогер, ультраструктура.

THE ULTRASTRUCTURAL CHARACTERISTICS OF BREAST CANCER CELLS PATHOMORPHOSYS IN PATIENTS WITH ADVANCED PROCESS AFTER CHEMORADIATION THERAPY WITH TAXOTERE

S.N. Pushkar, O.P. Lukashova

The pathomorphosis of breast cancer cells at the ultrastructural level after neoadjuvant chemoradiation treatment with Taxotere was investigated in 19 patients with advanced breast cancer. It was established, that chemoradiation therapy with Taxotere results to expressed pathomorphosis of cancer cells up to their full destruction that testifies to the expressed efficiency of used therapy. Cancer cells with not changed ultrastructure come to light only in some cases.

Key words: breast cancer, chemoradiation therapy, taxotere, ultrastructure.

Поступила 19.02.07

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТИМУСА ЩУРІВ ЗА УМОВ МІКРОМЕРКУРІАЛІЗМУ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ

*В.І. Літус, Ю.Б. Чайковський**

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

В досліджах на білих щурах за умов мікромеркуріалізму та його корекції препаратами «Магне В6» та «Мілдронат» вивчали різні морфофункціональні компартменти тимуса за допомогою морфометричного аналізу. Встановили, що профілактичні введення препаратів нівелювали токсичні прояви металу на лімфоїдну популяцію тимуса.

Ключові слова: *тимус, хлорид ртуті, мікромеркуріалізм, «Магне В6», «Мілдронат».*

Все більшої актуальності набуває розробка та наукове обґрунтування методів лікування та профілактики інтоксикації ртуттю та її сполуками, зокрема, їх малими дозами (мікромеркуріалізм) [1, 2]. Традиційно з цією метою використовують сірковмісний антидот «Унітіол». Останніми роками все частіше застосовуються метаболічні препарати. Одним із таких препаратів є «Магне В6» [3]. Доведено також ефективність препарату «Мілдронат» — протектора з антиоксидантною дією, що здатен захистити мембрани клітин, покращити функцію мітохондрій і сприяти зменшенню ендогенної токсемії, зумовленої токсичним впливом сполук металів [4]. З'ясовано морфологічний субстрат протекторної дії препаратів «Магне В6» і «Мілдронат» на деякі органи нервової системи [5]. Даних про особливості дії метаболічних протекторних препаратів на органи імунної системи за умов мікромеркуріалізму в доступній літературі немає, в той час як розлади імунної системи є поширеним клінічним проявом інтоксикації ртуттю.

Метою даного дослідження було встановлення в експерименті особливостей структурних порушень лімфоїдної популяції тимуса під впливом малих доз сполук ртуті та з використанням препаратів «Мілдронат» і «Магне В6».

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проведені на 30 щурах лінії Вістар масою 150–200 г, що були розподілені на три серії. У першій серії показники, що досліджувались, вивчали на інтактних тваринах (контрольна серія), у другій серії — при введенні хлориду ртуті в дозі 1/100 ЛД₅₀ внутрішньочеревним шляхом у кількості 10 введень протягом 2 тиж, у третій серії здійснювали інтоксикацію з подальшим застосуванням препаратів «Магне В6» та «Мілдронат». Препарати вводили внутрішньочеревним шляхом у кількості 10 введень (протягом 2 тиж)

щоденно: «Магне В6» у дозі 10 мг на 1 кг маси, а «Мілдронат» у дозі 50 мг на 1 кг маси тіла.

Всіх тварин утримували у стандартних умовах віварію. Матеріал у експериментальних тварин отримували через 2 тиж після закінчення моделювання мікромеркуріалізму. Перед забором матеріалу тваринам вводили надлишкову дозу гексеналу (200 мг/кг).

Тимус фіксували в розчині Ліллі та заливали у парафін. Гістологічні зрізи виготовляли на мікротомі НМ-360 фірми «Zeiss». Зрізи забарвлювали гематоксилином і еозином та вивчали на світлооптичному рівні.

Клітинний вміст паренхіми тимуса визначали за допомогою комп'ютерної системи цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина). Вивчали загальноприйняті морфофункціональні зони часточок: субкапсулярну, внутрішню кортикальну та мозкову. В даних зонах визначали щільність розташування клітин лімфоїдної популяції під впливом малих доз сполук ртуті та з використанням препаратів «Мілдронат» і «Магне В6». Отримані числові дані порівнювали за допомогою критерію Вілкоксона–Манна–Уїтні.

Результати та їх обговорення. Середня щільність розташування клітин лімфоїдної популяції у контролі у субкапсулярній зоні становила 13 940,8 клітин/мм²; у внутрішній кортикальній — 18 169,9 клітин/мм²; у мозковій речовині — 15 830,3 клітин/мм². Відсотковий вміст лімфоїдних клітин різних класів, що вивчалися, у контролі у субкапсулярній зоні становив: лімфобласти — (2,53 ± 0,44) %, лімфобласти з ознаками деструкції — (0,33 ± 0,15) %, великі лімфоцити — (17,56 ± 1,23) %, великі лімфоцити з ознаками деструкції — (1,14 ± 0,24) %, середні лімфоцити — (21,77 ± 1,25) %, середні лімфоцити з ознаками деструкції — (3,68 ± 0,63) %, у

малі лімфоцити — $(38,16 \pm 1,63) \%$, малі лімфоцити з ознаками деструкції — $(14,12 \pm 1,00) \%$, апоптичні тільця — $(0,71 \pm 0,21) \%$. У внутрішній кортикальній зоні аналогічні показники становили: лімфобласти — $(2,70 \pm 0,38) \%$, лімфобласти з ознаками деструкції — $(0,17 \pm 0,10) \%$, великі лімфоцити — $(15,77 \pm 0,80) \%$, великі лімфоцити з ознаками деструкції — $(1,75 \pm 0,36) \%$, середні лімфоцити — $(26,00 \pm 0,79) \%$, середні лімфоцити з ознаками деструкції — $(2,71 \pm 0,40) \%$, малі лімфоцити — $(34,36 \pm 1,08) \%$, малі лімфоцити з ознаками деструкції — $(15,76 \pm 0,90) \%$, апоптичні тільця — $(0,78 \pm 0,19) \%$. У мозковій речовині аналогічні показники становили: лімфобласти — $(2,26 \pm 0,32) \%$, лімфобласти з ознаками деструкції — $(0,16 \pm 0,08) \%$, великі лімфоцити — $(16,10 \pm 1,02) \%$, великі лімфоцити з ознаками деструкції — $(1,81 \pm 0,32) \%$, середні лімфоцити — $(22,62 \pm 1,06) \%$, середні лімфоцити з ознаками деструкції — $(3,26 \pm 0,41) \%$, малі лімфоцити — $(35,99 \pm 1,38) \%$, малі лімфоцити з ознаками деструкції — $(16,87 \pm 1,09) \%$, апоптичні тільця — $(0,94 \pm 0,28) \%$.

За умов короткотривалої дії хлориду ртуті в тимусі спостерігалися як прояви інтоксикації, так і компенсаторно-адаптаційні зміни. До перших належать: статистично достовірне збільшення відсоткового вмісту великих лімфоцитів з ознаками деструкції до $(2,05 \pm 0,35) \%$ і середніх лімфоцитів з ознаками деструкції до $(3,76 \pm 0,42) \%$ у внутрішній кортикальній зоні, збільшення вмісту лімфобластів з ознаками деструкції до $(2,95 \pm 0,34) \%$ у мозковій речовині. Як наслідок останнього явища, у внутрішній кортикальній зоні зменшився вміст середніх лімфоцитів до $18,29 \%$, а у мозковій речовині — вміст лімфобластів до $(0,11 \pm 0,07) \%$ та малих лімфоцитів до $(28,89 \pm 0,93) \%$. До компенсаторно-адаптаційних змін належать: збільшення відсоткового вмісту лімфобластів до $(3,46 \pm 0,40) \%$ у субкапсулярній зоні, лімфобластів до $(3,84 \pm 0,41) \%$ і великих лімфоцитів до $(20,84 \pm 1,02) \%$ у внутрішній кортикальній зоні, збільшення вмісту великих лімфоцитів до $(20,51 \pm 0,99) \%$ та середніх лімфоцитів до $(25,75 \pm 1,04) \%$ у мозковій речовині. Середня щільність клітин лімфоїдної популяції у субкапсулярній зоні збільшилась до $18\,353,4$ клітин/мм²; у внутрішній кортикальній зоні зменшилась до $16\,630,7$ клітин/мм²; у мозковій речовині значно зросла до $20\,344,7$ клітин/мм². При цьому у мозковій речовині спостерігалось статистично достовірне збільшення щільності лімфобластів з ознаками деструкції: з $(34,37 \pm 16,62)$ клітин/мм² у контролі до $(585,58 \pm 64,63)$ клітин/мм² за умов мікромеркуріалізму — та збільшення щільності великих лім-

фоцитів: з $(2503,07 \pm 217,1)$ клітин/мм² у контролі до $(4103,33 \pm 252,66)$ клітин/мм² за умов мікромеркуріалізму. Це дозволяє говорити про збільшення їх абсолютної кількості у даному компартменті.

За умов інтоксикації хлоридом ртуті та застосування препаратів у субкапсулярній зоні та мозковій речовині щільність клітин лімфоїдної популяції залишилась підвищеною: відповідно $18\,842,6$ та $20\,869,3$ клітин/мм², у внутрішній кортикальній зоні спостерігалось значне збільшення цього показника до $23\,094,2$ клітин/мм² вище рівня контролю. У субкапсулярній зоні всі показники вмісту лімфоїдних елементів достовірно не відрізнялися від таких у контролі. У внутрішній кортикальній зоні відсотковий вміст лімфобластів зменшувався до $(1,85 \pm 0,27) \%$ нижче рівня контролю, великих лімфоцитів досягав рівня контролю — $(15,15 \pm 0,76) \%$, середніх лімфоцитів достовірно підвищувався до $(24,79 \pm 0,89) \%$, але залишався нижчим, ніж у контролі, малих лімфоцитів досяг $(38,52 \pm 0,95) \%$ — перевищив рівень контролю. У мозковій речовині відносний вміст великих лімфоцитів становив $(21,99 \pm 0,86) \%$ і середніх лімфоцитів — $(25,17 \pm 1,01) \%$ і був, як і раніше, більший, ніж у контролі, а малих лімфоцитів — $(29,46 \pm 1,01) \%$ — менший, ніж у контролі. В усіх морфологічних компартментах тимуса показники лімфоїдних елементів з ознаками деструкції не відрізнялися від таких у контролі.

Таким чином, застосування препаратів «Магне В6» та «Мілдронат» за умов інтоксикації хлоридом ртуті приводило до підвищення щільності розташування лімфоїдних елементів у тимусі. Нормалізувався їхній відсотковий вміст у субкапсулярній зоні. Нівелювались ознаки інтоксикації. Показники відносного вмісту лімфоїдних елементів у внутрішній кортикальній зоні та мозковій речовині свідчать про подальші компенсаторно-адаптаційні процеси, зміни у міграції та диференціюванні клітин лімфоїдної популяції тимуса за даних експериментальних умов.

Висновки

1. За умов мікромеркуріалізму в різних морфологічних компартментах тимуса спостерігаються як прояви інтоксикації, так і компенсаторно-адаптаційні зміни.

2. Запобіжне введення препаратів «Магне В6» та «Мілдронат» нівелює токсичні прояви металу на морфометричні показники лімфоїдної популяції тимуса.

Перспективи подальших досліджень

В подальших дослідженнях буде проведено аналіз морфологічних змін тимуса під впливом одночасно «Мілдронату» та інших фармакологічних препаратів.

Список літератури

1. Сердюк А.М., Белицкая Э.Н., Паранько Н.М., Шматков Г.Г. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин. Днепропетровск: Арт-Пресс, 2004. 147 с.
2. Трахтенберг І.М., Тичинін В.А., Короленко Т.К. та ін. Експериментальне дослідження дії важких металів — ртуті, свинцю та марганцю — на розвиток адаптаційних реакцій у щурів різних вікових груп. Тези доп. 2-го з'їзду токсикологів України. К., 2004: 33.
3. Flora G.J.S., Kumar P., Seth P.K. Recovery from lead-induced biochemical and immunological alterations following combined treatment with DMSA and calcium disodium EDTA in rats. *Environmental toxicology and Pharmacology* 2003; 5, 2: 127–134.
4. Barbier O., Jacquillet G., Tauc M. et al. Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney. *Nephron Physiol.* 2005; 99, 4: 105–110.
5. Сокурєнко Л.М. Морфологічні зміни спинного мозку щурів за умов мікромеркуріалізму з використанням препаратів «Магне В6» та «Мілдронат». *Тавр. мед.-биол. вестн.* 2006; 9, 3: 150–155.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТИМУСА КРЫС В УСЛОВИЯХ МИКРОМЕРКУРИАЛИЗМА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ

В.И. Литус, Ю.Б. Чайковский

В исследованиях на белых крысах в условиях микромеркуриализма и его коррекции препаратами «Магне В6» и «Милдронат» изучали различные морфофункциональные компартменты тимуса с помощью морфометрического анализа. Установили, что профилактические введения препаратов снижали токсические проявления металла на лимфоидную популяцию тимуса.

Ключевые слова: тимус, хлорид ртути, микромеркуриализм, «Магне В6», «Милдронат».

MORPHOLOGICAL CHANGES OF RATS' THYMUS IN CONDITIONS OF MICROMERCURIALISM AND USE OF PROTECTIVE THERAPY

V.I. Litus, Yu.B. Chaikovsky

In researches on white rats, in conditions of micromerculialism and with use of «Mg B6» and «Mildronatum» thymus was studied with the help of the morphometrical analysis. It was determined, that preventative use of «Mg B6» and «Mildronat» improved morphometrical parameters of thymus lymphoid population.

Key words: spinal cord, mercury chloride, micromerculiasm, «Mg B6», «Mildronat».

Поступила 13.06.07

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕНТИНА КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ ПРЕМОЛЯРОВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРОБИОТИКОМ «ХИЛАК ФОРТЕ» С ПОСЛЕДУЮЩИМ СЕРЕБРЕНИЕМ

Е.В. Палий, Е.Н. Рябоконт

Харьковский государственный медицинский университет

Изучены структурные изменения дентина корневых каналов премоляров верхней и нижней челюстей под воздействием раствора гипохлорита натрия и пробиотика «Хилак Форте» с последующим серебрением. Показано, что кроме эффективного антибактериального действия комплексной обработки каналов при лечении хронического верхушечного периодонтита осуществляется двойное действие на смазанный слой дентина: раствором гипохлорита натрия на органическую матрицу и раствором пробиотика «Хилак Форте» — на неорганическую.

Ключевые слова: периодонтит, пробиотик, смазанный слой.

Существуют различные способы медикаментозной обработки корневых каналов зубов [1]. Ввиду потери чувствительности к антибиотикам, изменения свойств микроорганизмов и приобретения ими устойчивости к существующим препаратам, аллергических реакций, сенсибилизации организма все большее значение приобретает поиск новых медикаментозных средств, не имеющих выраженных побочных действий. Большое внимание привлекают антисептики, поскольку привыкание микроорганизмов к ним происходит медленнее [2]. Однако в большей части все способы медикаментозной обработки направлены лишь на обеспечение максимально возможного антибактериального действия. Исследованиями поверхности стенок канала после препарирования эндоинструментами под электронным микроскопом показано, что смазанный слой, образующийся при этом, состоит из неорганической части толщиной около 1–2 мкм и органической прослойки толщиной около 40 мкм. В смазанном слое содержатся микроорганизмы и остатки пульпарной ткани, что значительно снижает качество пломбирования и увеличивает риск реинфицирования с дальнейшим развитием осложнений. Ни одна из техник инструментальной обработки не позволяет препарировать канал без образования смазанного слоя [3]. Таким образом, для качественной медикаментозной обработки помимо антибактериального воздействия необходимо удалять смазанный слой дентина корневого канала.

Ранее проведенные нами микробиологические исследования показали положительный результат антибактериального действия пробиотика «Хилак Форте» в комплексе с 3 %

раствором гипохлорита натрия с последующим серебрением каналов 20 % раствором азотного серебра [4].

Целью настоящего исследования было изучение структурных изменений дентина корневых каналов премоляров верхней и нижней челюстей под воздействием раствора гипохлорита натрия и пробиотика «Хилак Форте» с последующим серебрением 20 % раствором AgNO_3 .

Материал и методы. Исследованы 5 удаленных премоляров у больных с хроническими формами периодонтита после проведенного предложенным нами методом обработки корневых каналов пробиотиком «Хилак Форте» с последующим серебрением. Экстрагированные зубы фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Далее каждый зуб с помощью алмазных дисков распиливали в продольном направлении, ориентированном по корню зуба, на две половины на специально сконструированном станке, трансмиссия которого позволяет разрезать зуб в заданном направлении при маленьких оборотах. Это крайне важно для сохранения органического матрикса дентина, который при больших оборотах алмазного диска из-за трения и высокой температуры обычно сгорает.

Из первых половин зубов после щадящей декальцинации в соляной кислоте изготавливали гистологические микропрепараты, которые окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином. Выбор декальцинации соляной кислотой мотивировался тем, что нитратная соль, которая содержится в составе препаратов предложенного лечения, не только не вымывается, но и выпадает в осадок. Вторые половины зубов после фиксации распиливали

алмазной фрезой как в продольном, так и в поперечном направлениях, ориентированных на апикальную и преапикальную части корня. Потом полученные тонкие шлифы толщиной 1–2 мм приклеивали к поверхности стекла и путем ручной шлифовки в алмазной пасте толщину шлифа доводили до 30 мкм и окрашивали шлифы ШИК-альциановым синим. Нативные и гистохимически-окрашенные тонкие шлифы изучали в проходящем свете микроскопа «Olympus» на различных увеличениях с их дальнейшим фотографированием на цифровую камеру, особенно преапикальную и апикальную части корня в целях выявления в них остатков пульпы и проникновения солей серебра в декальцинированные пробиотиком «Хилак Форте» предентинные каналцы.

Применяемый комплекс методик позволил провести морфометрические измерения и определить особенности строения дентинных трубочек по выделенным в норме в области корня слоям дентина.

Результаты. Результаты эпимикроскопических исследований апикальной и преапикальной частей корня второго нижнего премоляра (рис. 1, 2), где соли серебра оседают в зоне устья и вдоль корневого канала зуба. Установлено, что дентин темного цвета интенсивно поглощает световые лучи, предентинный слой благодаря наличию восстановленного се-

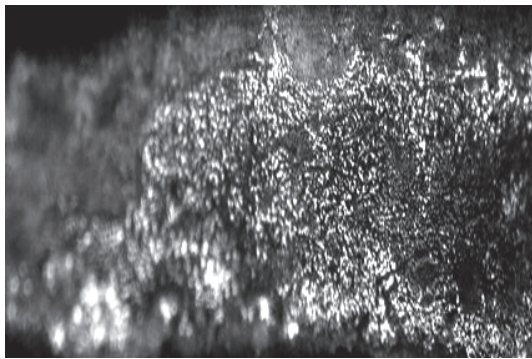


Рис. 1. Поверхность продольного шлифа преапикальной части корня зуба

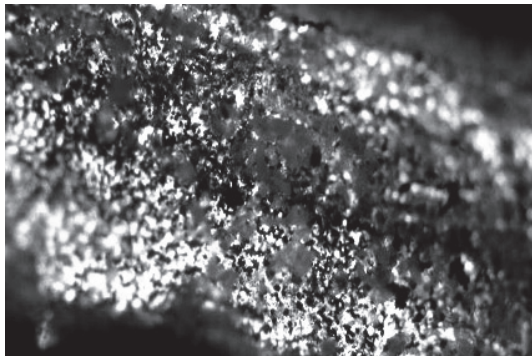


Рис. 2. Поверхность продольного шлифа апикальной части корня зуба

ребра интенсивно отражает свет, из-за чего при эпимикроскопии имеет вид светлого пятна. Однако остатки частично невосстановленного серебра имеют светло-коричневый цвет, так же, как, очевидно, и дентинные каналцы предентина. Необходимо отметить, что в апикальной части канала иногда встречались одинокие темные участки, которые, возможно, являются остатками некротизированной пульпы, инфильтрированные солями серебра.

В преапикальной части корня второго нижнего премоляра после лечения на большем увеличении лупы наблюдаются следующие изменения: со стороны пульпы предентин пронизан многочисленными дентинными трубочками, заполненными как восстановленным серебром, которое отражает лучи и имеет светлые точки, так и невосстановленным серебром, которое поглощает лучи и имеет темный цвет. Кроме того, в просвете преапикальной части встречаются коллоиды серебра светло-коричневого цвета.

В отличие от апикальной части канала в просвете преапикальной части канала остатков некротизированной пульпы не отмечалось, что, очевидно, обусловлено лучшей проходимостью и лучшим доступом для механической и медикаментозной обработки канала. Кроме того, в апикальной части верхних премоляров пульповая камера имеет более четкие отложения солей серебра, чем в нижних.

Для подтверждения теории проникновения серебра в дентинные трубочки и цемент проведено исследование на тонких шлифах. Микроскопично установлено, что дентинные каналцы предентина в апикальной части корня полностью заполнены серебром (рис. 3). Так, на продольном нативном шлифе темные отложения серебра заполняют пространство «снопиков» каналцев предентина, которые имеют толщину до 6 мкм (рис. 3). Если учитывать, что толщина диаметра дентинного отростка в норме 3 мкм, то можно предположить, что серебро после лечения занимает не только пространство погибшего отростка, но и все про-

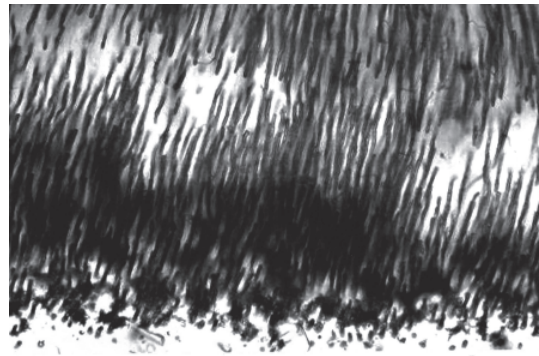


Рис. 3. Зона предентина и слоя прямых дентинных трубочек, заполненных серебром (нативный шлиф)

странство дентинной трубочки. В слое прямых дентинных трубочек, в апикальной зоне средняя толщина дентинных трубочек достигает 3 мкм, что приблизительно в 4,5 раза толще, чем их диаметр в норме, очевидно, вследствие смещения дентинного отростка и полной облитерации просвета трубочек. Дополнительным свидетельством проникновения серебра в слой прямых дентинных канальцев является инфильтрация его в перитубулярный дентин, за счет этого контуры отдельных дентинных трубочек сливаются с перитубулярным дентином. В слое разветвленных дентинных трубочек на нативных шлифах апикальной части корня в перитубулярном дентине определяются одиночные темные частички серебра. Хотя часть отростков одонтобластов сохраняется, в терминальном слое дентинных трубочек отростки одонтобластов практически полностью отсутствуют. Особое внимание обращает на себя то, что после проведенного лечения значительно расширяется зернистый слой Оуэна (рис. 4). При этом в нем накапли-

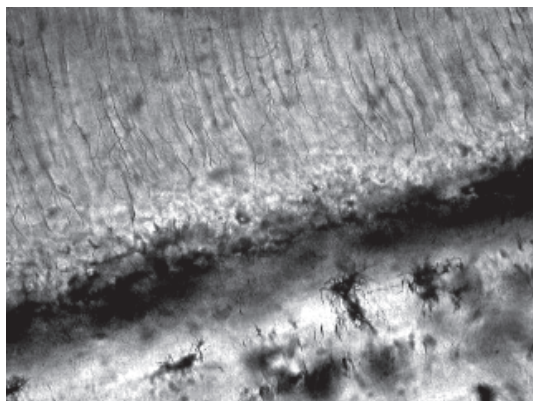


Рис. 4. Зона зернистого слоя Оуэна и цемента после лечения (нативный шлиф)

ваются темного цвета гомогенные массы, которые, очевидно, представляют собой частички серебра. Следует отметить также то, что прилегающие к отложению серебра цементиты в отличие от нормы теряют свое горизонтальное направление и, имея перпендикулярный ход своими многочисленными отростками достигают и пронизывают слой Оуэна. Это свидетельствует о компенсаторно-приспосо-

бительном характере реакции цементобластов в ответ на наличие серебра.

Необходимо отметить, что в отличие от нижних премоляров в верхних восстановленные соли серебра, распространяясь по прямым, достигают разветвленных дентинных канальцев. Это свидетельствует о том, что в верхних премолярах, очевидно, за счет лучшего кровообращения диффузия раствора пробиотика и серебра по дентинным канальцам происходит лучше, чем в нижних премолярах.

Обсуждение результатов. О смазанном слое нельзя говорить как об однотипной структуре. Вид, структура и, возможно, свойства его зависят от метода медикаментозной (химической) обработки корневого канала. По данным [5], благодаря раствору гипохлорита натрия смазанный слой приобретает плотный, не содержащий органических волокон вид. В свою очередь, пробиотик «Хилак Форте», содержащий молочную и лимонную кислоты, способствует увеличению скорости растворения производных кальция благодаря как кислотной среде, так и образованию комплексных производных кальция с кислотами. Наличие в препарате продуктов метаболизма кишечных бактерий, главным образом органических кислот, также способствует увеличению скорости растворения фосфата кальция за счет снижения рН среды. При этом практически нерастворимые фосфаты кальция переходят в растворимые соли, основной из которых является дигидрофосфат кальция. Таким образом, помимо эффективного антибактериального действия комплексная обработка каналов оказывает двойное действие на смазанный слой дентина: раствором гипохлорита натрия на органическую матрицу и раствором пробиотика «Хилак Форте» — на неорганическую. Доказательством частичной декальцинации стенок корневого канала служит проникновение солей серебра не только в пустотелые канальцы прединтина и прямые дентинные канальцы в нижнем премоляре, но и в слое разветвленных дентинных канальцев и их перитубулярного дентина — в верхнем. Это позволяет рекомендовать новый метод обработки корневых каналов к применению в стоматологической практике.

Список литературы

1. *Контаторе Дж.* Ирригация корневых каналов и ее роль в очистке и стерилизации системы корневых каналов. *Стоматолог Инфо* 2007; 1: 14–21.
2. *Борисенко А.В., Ципан С.Б.* Применение 2 % раствора сульфата меди в лечении периодонтитов. *Соврем. стоматология* 2005; 1: 25–26.
3. *Коваль А.* Решение проблемы «смазанного слоя» при помощи препаратов компании «Septodont». *Соврем. стоматология* 2006; 2: 39–40.
4. *Палий Е.В., Рябоконт Е.Н., Осолодченко Т.П. и др.* Использование препарата «Хилак Форте» в лечении периодонтита. *Укр. мед. альманах* 2006; 9: 188.
5. *Макеева И.М., Пименов А.Б.* Смазанный слой корневого канала и его удаление. *Стоматолог* 2004; 7: 45–46.

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕНТИНУ КОРЕНЕВИХ КАНАЛІВ ПРЕМОЛЯРІВ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОБІОТИКОМ «ХІЛАК ФОРТЕ» З ПОДАЛЬШИМ СРІБЛЕННЯМ**О.В. Палій, Є.М. Рябоконт**

Вивчено структурні зміни дентину кореневих каналів премолярів верхньої і нижньої щелепи під впливом розчину гіпохлориту натрію і пробіотика «Хілак Форте» з подальшим срібленням. Показано, що крім ефективної антибактеріальної дії комплексної обробки каналів при лікуванні хронічного верхівкового періодонтиту здійснюється подвійна дія на змазаний шар дентину: розчином гіпохлориту натрію на органічну матрицю та розчином пробіотика «Хілак Форте» — на неорганічну.

Ключові слова: *періодонтит, пробіотик, змазаний шар.*

THE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC DENTIN OF PREMOLARIS' ROOT CHANNELS AFTER TREATMENT BY PROBIOTIC «HYLAK FORTE» WITH THE SUBSEQUENT SILVERING**E.V. Palij, E.N. Rjabokon**

The structural changes of dentin of premolaris' root channels in upper and lower jaws after sodium hypochlorite solution and probiotic «Hylak Forte» influence with further argentation were studied. It was determined, that besides effective antibacterial action the complex technique of processing of channels has double an effect on the greased layer of dentin: a sodium hypochlorite solution on an organic matrix and a solution probiotic «Hylak Forte» on inorganic.

Key words: *periodontitis, probiotic, greased layer.*

Поступила 06.06.07

СОДЕРЖАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И АМИНОКИСЛОТ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СЛОЖНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИОЛОВ

*Е.В. Сиренко, В.И. Жуков**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковский государственный медицинский университет

Показано, что охлаждающие жидкости на основе полиолов нарушали минеральный и белковый обмен в организме крыс. Установлены разнонаправленные изменения фонда микро- и макроэлементов: снижение их уровней в тканях и повышение — в сыворотке крови. Нарушения азотистого обмена характеризовались преобладанием катаболических процессов над анаболическими.

Ключевые слова: полиолы, аминокислоты, микроэлементы, метаболизм.

Одной из актуальных задач профилактической медицины в настоящее время является своевременное определение патофизиологических механизмов нарушения метаболических процессов в организме при воздействии большого количества химических веществ, которые широко используются в народном хозяйстве и в быту, особенно новых, действие которых на организм недостаточно изучено. Включение в метаболические цепочки самих веществ и продуктов их биологической деструкции может влиять на многие структурно-функциональные единицы организма, нарушать равновесие катаболических и анаболических процессов [1]. Гомеостатическое равновесие тесно сопряжено с аминокислотным и минеральным обменом, который может нарушаться при воздействии сложных органических смесей на основе полиолов, широко используемых в синтезе большого количества сложных органических смесей. Макро- и микроэлементы играют важную роль в обеспечении оптимального функционирования организма, что обусловлено их включением в биохимические структуры витаминов, ферментов, гормонов, клеточных мембран [2, 3], а нарушение их стабильного содержания в органах и тканях способно привести к глубоким нарушениям вначале структуры, а затем и функции тканей и органов [4, 5]. В связи с этим необходимо уточнить влияние сложных органических смесей на аминокислотный и минеральный обмен у теплокровных животных. Актуальность исследования обусловлена недостаточным количеством информации в современной научной литературе об изменении данных видов обмена при воздействии полиолов. Многими авторами подчеркивается

важность исследования влияния на организм субтоксических концентраций ксенобиотиков, особенно в течение длительного времени, что и определило выбор дозы исследуемых веществ при постановке эксперимента [6].

Целью работы было исследование влияния сложных органических смесей, синтезированных на основе полиолов, на уровни аминокислот в плазме крови, макро- и микроэлементов в тканях белых крыс.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 75 крысах популяции Вистар (самцы, самки) массой (180 ± 10) г. В течение 45 сут животным ежедневно вводили внутривенно $1/100 \text{ DL}_{50}$ охлаждающих жидкостей (ОЖ-40 и ОЖ-65) в чистом виде, что составило 0,184 и 0,191 г/кг соответственно. Основным компонентом ОЖ являлись полиолы марок Л-502-2-100 и Л-604. Контролем служила группа животных, которым вводили 2 мл воды ежедневно. По окончании эксперимента животных умерщвляли методом декапитации под легким эфирным наркозом, извлекали сердце, печень, почки, надпочечники, головной мозг и селезенку, в которых определяли содержание Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} . Количество микроэлементов в сыворотке крови исследовали, забирая кровь животных во время декапитации. Органы и ткани подвергали озолению и экстрагированию, после чего проводили испарение элемента [7]. Количество макро- и микроэлементов определяли атомно-абсорбционным методом, который основан на регистрации поглощения света атомами анализируемого элемента в газобразном состоянии, на спектрофотометре «Сатурн-3». Результаты выражали в мг/100 г ткани и сравнивали с эталоном [5]. Для выясне-

ния нарушений азотистого обмена исследовали фонд плазменных аминокислот. Содержание цистеина, таурина, треонина, фенилаланина, лейцина, изолейцина, гистидина, аргинина, глутамина, пролина, лизина, λ -аминомасляной кислоты, аланина, глицина, валина, тирозина, аспарагина, цистатионина, серина, орнитина, цистеиновой кислоты, аспарагиновой кислоты определяли методом ионообменной хроматографии на ионитах с использованием автоматического анализатора аминокислот ААА-339 (Чехословакия) по прилагаемой к прибору инструкции. Статистическую обработку проводили по методу вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента–Фишера.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что под влиянием 1/100 DL₅₀ органических смесей изменялось содержание микроэлементов в тканях крыс. Существенно снижалось содержание калия, кальция, натрия и магния в органах животных и повышались уровни всех макро- и микроэлементов в сыворотке крови, за исключением цинка (табл. 1). Зарегистрировано значительное снижение данных показателей в почках, сердце и селезенке относительно контроля, в то время как уровни цинка, меди и железа в тканях изменялись незначительно. Уменьшение содержания микроэлементов в ткани печени было максимальным, что может отражать возникновение деструктивных процессов в ткани органа, иг-

рающего ведущую роль в детоксикации ксенобиотиков, что и могло обусловить степень выраженности нарушений микро- и макроэлементного обмена в организме экспериментальных животных. Следует отметить, что в сыворотке крови, печени и почках крыс значительно увеличивалось содержание натрия и снижалось — калия и кальция, которые играют ведущую роль во внутриклеточном метаболизме и межклеточном обмене. Разнонаправленные изменения уровней этих макроэлементов могут сопровождаться возникновением структурно-функциональных нарушений в клетках и тканях организма [3, 4].

Изменения пула плазменных аминокислот, играющих ключевую роль в процессах межклеточного обмена и детоксикации химических патогенов, неизбежно вызывают нарушение метаболических процессов [8]. Динамика уровней свободных аминокислот в плазме крови свидетельствовала об интенсификации азотистого обмена, сопряженного с процессами катаболизма и анаболизма, состоянием клеточной цитоплазматической мембраны, а именно: ее липидно-белковых структур (табл. 2).

Влияние ОЖ проявлялось разнонаправленными изменениями пула плазменных аминокислот: снижением содержания таурина, серина, глутамина, глицина и аланина и повышением показателей цистеиновой и аспарагиновой кислот, мочевины, треонина, валина, цистеина, метионина, цистионина, изолейци-

Таблица 1. Содержание микро- и макроэлементов в органах и тканях белых крыс

Органическая смесь	Микроэлемент	Органы,				
		сыворотка крови		печень		надпочечники
		опыт	контроль	опыт	контроль	
ОЖ-40	K ⁺	8,4±0,6*	6,3±0,3	6,9±0,2*	8,6±0,4	2,3±0,3
	Na ⁺	151,0±8,5*	99,7±3,5	8,8±0,4*	5,7±0,3	270,2±7,3
	Ca ²⁺	4,1±0,5*	3,0±0,1	3,2±0,2*	4,5±0,2	29,3±2,1
	Mg ²⁺	2,0±0,3*	1,60±0,03	4,8±0,4*	6,8±0,3	34,7±2,4
	Cu ²⁺	64,5±4,2*	45,5±0,9	9,3±0,4	10,0±0,5	52,1±2,3
	Zn ²⁺	17,4±0,9	16,6±0,5	0,9±0,1	0,80±0,05	29,1±2,4*
	Fe ²⁺	55,3±2,2*	39,8±2,4	1,2±0,1	1,4±0,1	8,5±0,3
ОЖ-65	K ⁺	9,7±0,7*	6,3±0,3	6,3±0,2*	8,6±0,4	2,0±0,2
	Na ⁺	149,0±7,8*	99,7±3,5	7,6±0,3*	5,7±0,3	263,2±6,8
	Ca ²⁺	4,6±0,5*	3,0±0,1	3,7±0,2*	4,5±0,2	28,9±2,5
	Mg ²⁺	2,3±0,3*	1,60±0,03	4,2±0,3*	6,8±0,3	33,8±2,5
	Cu ²⁺	68,2±4,6*	45,5±0,9	8,9±0,5	10,0±0,5	51,6±2,4
	Zn ²⁺	17,8±0,8	16,6±0,5	0,80±0,07	0,80±0,05	28,7±2,6*
	Fe ²⁺	57,5±2,4*	39,8±2,4	1,3±0,1	1,4±0,1	8,7±0,2

Примечание. Здесь и в табл. 2 * p<0,05.

на, лейцина и фенилаланина. Повышение в плазме крови уровней свободных аминокислот, увеличение концентрации мочевины в 1,4 раза относительно контроля могут отражать ускорение процессов распада белка в тканях крыс. Выявленное уменьшение содержания некоторых аминокислот в плазме крови может быть обусловлено активацией восстановительных процессов как компенсаторной реакцией организма на повреждающее действие ксенобиотика [3, 5].

Таким образом, в условиях действия 1/100 DL₅₀ ОЖ-40 и ОЖ-65, синтезированных на основе полиолов, существенно изменялись минеральный и азотистый обмены, что проявлялось нарушением оптимального физиологического содержания в тканях и органах крыс макро- и микроэлементов, разнонаправленными изменениями фонда свободных аминокислот в плазме крови. Уменьшение содержания макро- и микроэлементов в органах и тканях с одновременным увеличением их уровней в сыворотке крови позволяет предположить ускорение их экскреции, что может обуславливать развитие дистрофических процессов в организме крыс [9]. Существенное снижение показателей в ткани печени животных подтверждает деструктивный характер действия веществ. Ускоренное выведение из организма макро- и микроэлементов, которые являются необходимыми структурными и биохимическими компонентами, может негатив-

но влиять на метаболические процессы, а именно: нарушать оптимальное соотношение восстановительных процессов и катаболизма. Такое предположение подтверждается результатами исследования содержания свободных плазменных аминокислот, динамика которых отражает состояние азотистого обмена. Повышение уровней аминокислот в плазме крови, зарегистрированное в эксперименте, отражает превалирование катаболических процессов в организме над анаболическими. В то же время снижение их показателей в тканях может возникать вследствие активизации синтеза белковых структур как адаптационно-приспособительной реакции на действие ксенобиотика, направленной на оптимизацию метаболических процессов [1]. Установленное экспериментально преобладание катаболических процессов над анаболическими может свидетельствовать о возможном истощении адаптивных резервов организма крыс при длительном воздействии субтоксических доз исследуемых веществ, что может обусловить развитие предпатологических и патологических состояний.

Основываясь на полученных данных, можно предположить, что охлаждающие жидкости, синтезированные на основе полиолов, влияют на метаболические процессы, изменяя минеральный и азотистый обмен, вызывая преобладание катаболических процессов над анаболическими, что способствует возникновению деструктивных процессов в органах и тканях.

при воздействии ОЖ-40 и ОЖ-65 в 1/100 DL₅₀, мг/100 г ткани

ткани						
печень	почки		сердце		селезенка	
контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль
2,5±0,2	2,1±0,1*	2,8±0,3	4,0±0,2	4,4±0,5	2,3±0,2	2,1±0,1
265,5±7,4	213,4±8,8*	142,0±6,4	3,7±0,2	3,9±0,2	0,8±0,1	1,0±0,4
29,8±2,0	2,4±0,1	2,6±0,1	1,5±0,1	1,7±0,2	2,1±0,1*	3,00±0,04
34,9±2,2	5,1±0,1	5,0±0,1	5,2±0,1*	4,5±0,1	1,4±0,1	1,60±0,03
49,0±2,1	17,2±1,8	17,6±1,6	0,5±0,1*	0,90±0,03	0,5±0,03	0,50±0,03
38,5±2,1	0,7±0,1	0,50±0,03	2,9±0,1	3,20±0,05	1,9±0,04*	2,90±0,02
8,9±0,4	7,9±0,4	7,6±0,3	26,2±1,7	24,4±1,9	9,9±0,6	9,7±0,5
2,5±0,2	2,4±0,1*	2,8±0,3	3,1±0,2*	4,4±0,5	1,8±0,1	2,1±0,1
265,5±7,4	223,4±9,2*	142,0±6,4	3,6±0,1	3,9±0,2	1,3±0,2	1,0±0,4
29,8±2,0	2,1±0,1	2,6±0,1	1,8±0,3	1,7±0,2	2,6±0,1	3,00±0,04
34,9±2,2	4,7±0,2	5,0±0,1	5,8±0,1*	4,5±0,1	1,5±0,1	1,60±0,03
49,0±2,1	16,9±1,9	17,6±1,6	0,7±0,2	0,90±0,03	0,20±0,02*	0,50±0,03
38,5±2,1	0,6±0,1	0,50±0,03	3,0±0,1	3,20±0,05	2,40±0,03	2,90±0,02
8,9±0,4	7,3±0,3	7,6±0,3	25,3±1,5	24,4±1,9	9,3±0,5	9,7±0,5

Таблица 2. Влияние органических смесей в 1/100 DL₅₀ на динамику обмена плазменных аминокислот в подостром опыте, (M±m) нмоль/мл

Показатель	Контроль	Вещества	
		ОЖ-40	ОЖ-65
Цистеиновая кислота	0,88±0,13	1,77±0,18*	1,74±0,16*
Таурин	25,31±2,15	16,18±0,51*	19,26±1,41*
Мочевина	35,43±2,53	51,34±4,13*	53,12±3,86*
Аспарагиновая кислота	3,65±0,04	5,54±0,59*	6,40±0,71*
Треонин	38,18±3,19	55,23±1,16*	57,14±1,18*
Серин	43,99±2,21	35,12±1,46*	32,66±1,51*
Аспарагин + глютамат	18,21±0,49	17,97±1,09	18,42±0,97
Глутамин	378,94±12,05	209,45±10,09*	204,33±9,95*
Пролин	52,48±2,16	50,45±2,54	54,12±2,08
Глицин	52,69±1,83	35,62±2,68*	37,62±2,05*
Аланин	61,38±1,92	55,14±2,25*	53,16±2,46*
λ-аминомасляная кислота	13,58±0,45	12,98±2,10	13,25±0,47
Валин	17,30±0,59	38,02±8,49*	40,15±8,54*
Цистеин + метионин	9,21±0,34	14,99±0,57*	15,79±0,61*
Цистатионин	12,32±0,35	16,68±1,22*	16,94±1,25*
Изолейцин + лейцин	5,03±0,31	10,09±1,24*	12,15±1,63*
Тирозин	9,87±0,46	11,68±2,75	10,56±2,14
Фенилаланин	11,35±1,63	15,47±0,64*	15,94±0,27*
Аммиак	19,89±1,39	20,38±2,91	19,55±2,17
Орнитин	11,99±0,02	8,76±0,67*	7,59±0,53*
Лизин	25,17±0,96	33,45±0,68*	35,14±1,04*
Гистидин	11,08±0,35	10,18±0,65	11,34±0,41
Аргинин	20,97±0,09	19,84±1,75	19,25±1,47

* p<0,05.

Выводы

1. Влияние 1/100 DL₅₀ охлаждающих жидкостей проявлялось уменьшением фонда макро- и микроэлементов в тканях, снижением их уровней в сыворотке крови, что свидетельствует об активации экскреции и возникновении деструктивных процессов в тканях органов крыс.

2. 1/100 DL₅₀ исследуемых смесей негативно влияла на азотистый обмен, что подтверждалось стимуляцией катаболических процессов (увеличением пула плазменных аминокислот и мочевины). Снижение уровней таурина, серина, глутамина, глицина и аланина в плазме крови могло быть результатом компенсаторной активации анаболических процессов.

Список литературы

1. Beckett G., Foster G., Hussey D. et al. Plasma glutathione S-transferase and F protein are more sensitive than alanine aminotransferase as markers of paracetamol — included liver damage. Clin. Chem. 1989; 35, 64: 2186–2189.

3. Изменения минерального и белкового обменов, обусловленные воздействием охлаждающих жидкостей, позволяют предположить развитие значительных структурно-метаболических нарушений в тканях крыс, а при длительном воздействии субтоксических доз ксенобиотиков могут вызывать возникновение предпатологических и патологических состояний.

Уточнение патофизиологических механизмов нарушений основных видов обмена под влиянием полиолов является актуальным для выяснения особенностей адаптационных реакций организма на воздействие химических веществ.

2. *Зайцева О.В.* Влияние макроциклических эфиров и простых полиэфиров на фонд микроэлементов в организме белых крыс. Эксперим. и клин. медицина 2000; 2: 43–46.
3. *Западнюк В.П., Оранская С.А.* Содержание биоэлементов в тканях при старении организма. Врач. дело 1982; 12: 3–7.
4. *Зовский В.Н.* Содержание меди и активность церулоплазмينا в печени, крови и некоторые стороны их регуляции. Физиология и патология органов пищеварения. Харьков: Изд-во ХМИ, 1984: 130–132.
5. *Зовский В.Н., Шевченко В.Г.* Динамика аминокислотного состава плазмы крови подопытных животных под действием простых полиэфиров. Экология и здоровье человека. Охрана водного и воздушного бассейнов. Утилизация отходов: Матер. X Междунар. научн.-техн. конференции. Щелкино, АР Крым, 2002; 1: 92–95.
6. *Рахманин Ю.А., Ревазова Ю.А.* Донозологическая диагностика в проблеме окружающая среда – здоровье населения. Гигиена и санитария 2004; 6: 3–5.
7. *Куприянова Т.А., Лямина О.И., Семенов В.Ф., Шабалин В.Н.* Методические особенности определения основных микроэлементов в сыворотке и клетках периферической крови рентгенофлюоресцентным методом. Клин. лаб. диагностика 1999; 8: 11–16.
8. *Miller R.J., Murphy S.N., Glaum S.R.* Neuronal Ca^{2+} channels and their regulation by excitatory amino acid. Ann. N.-Y. Acad. Sci. 1998; 523: 638–661.
9. *Курсанов А.И., Долгодворов А.Ф., Леонтьев В.Г. и др.* Концентрации химических элементов в разных биологических средах человека. Клин. лаб. диагностика 2001; 3: 16–20.

ВМІСТ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ ТА АМІНОКИСЛОТ В ОРГАНАХ І ТКАНИНАХ БІЛИХ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ СКЛАДНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА ОСНОВІ ПОЛІОЛІВ

О.В. Сіренко, В.І. Жуков

Показано, що органічні суміші на основі поліолів порушували мінеральний та білковий обмін в організмі щурів. Встановлено різноспрямовані зміни фонду мікроелементів: зниження їхніх рівнів у тканинах та підвищення — у сироватці крові. Порушення азотистого обміну характеризувались перевагою катаболічних процесів над анаболічними.

Ключові слова: поліоли, амінокислоти, мікроелементи, метаболізм.

INFLUENCE OF MULTICOMPONENT MIXES ON THE BASIS OF POLIOLES ON THE MAINTENANCE OF MICROELEMENTS AND AMINOACIDS IN BODIES AND FABRICS OF EXPERIMENTAL ANIMALS

E.V. Sirenko, V.I. Zhukov

It was shown, that ability of an organic mixes on the basis of polioles is established to break mineral and albuminous exchanges in an organism of white rats. Dynamics of fund of microelements confirmed reduction of their maintenance in fabrics and the accelerated deducing from an organism. Infringements of an albuminous exchange were characterized by prevalence destroying processes above anabolic.

Key words: polioles, aminoacids, fabrics, metabolism.

Поступила 01.03.07

ВЛИЯНИЕ ПРОСТЫХ ПОЛИЭФИРОВ П-373-2-20, П-5003 АЦ И П-294-2-35 НА СОСТОЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ

*В.И. Жуков, В.А. Телегин, О.В. Зайцева, О.И. Антюфеева,
Н.А. Ващук, А.С. Моисеенко, О.Ю. Лаврентьева*

Харьковский государственный медицинский университет

Радиоиммунными методами исследован гормональный статус у 80 крыс популяции Вистар после 1,5 мес пероральной затравки водными растворами простых полиэфиров П-373-2-20, П-5003 АЦ и П-294-2-35 в 1/10, 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀. Установлено, что под воздействием данных веществ в сыворотке крови уменьшалось содержание инсулина, кальцитонина, тиреотропина, тестостерона, пролактина, соматотропина, значительно возрастал гормональный профиль адренокортикотропного гормона, трийодтиронина, тироксина, фоллитропина, глюкозы. Исследуемые соединения не оказывали влияния на уровень прогестерона. Наблюдались также значительные изменения в концентрациях простагландинов и лейкотриенов. Динамика показателей отражает политропный характер действия простых полиэфиров на организм, который может быть сопряжен с формированием множественных патологических состояний и нарушением всех видов обмена веществ. Доза в 1/1000 ДЛ₅₀ для всех соединений является недействующей.

Ключевые слова: *простые полиэфиры, гормональный статус, крысы популяции Вистар.*

В основе формирования многих патологических состояний и болезней лежит нарушение нейроэндокринной регуляции метаболических процессов и срыв адаптационных реакций организма, направленных на обеспечение гомеостаза. Приспособление к изменчивым условиям внешней среды является одним из основных свойств жизни. При этом для сохранения постоянства внутренней среды организма приводятся в действие сложные физиологические механизмы, в которых ведущая роль, наряду с нервной, принадлежит эндокринной системе. Защитно-приспособительные реакции, формирующие адаптацию, немислимы без соответствующих изменений метаболизма. Между тем все стороны обмена веществ специфически регулируются гормонами. Следовательно, гормональную регуляцию можно рассматривать как вызванную перестройку в обмене веществ и функционировании периферических органов и тканей, адекватную изменениям внешней среды [1].

Установлено, что наиболее полная и устойчивая адаптация организма в стрессовых ситуациях осуществляется благодаря взаимодействию ряда структурно-функциональных комплексов нейроэндокринной системы [2].

Необходимость совместного изучения реакции на стресс гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем регуляции объясняется не только особой ролью эффекторных гормонов в регуляции ключевых процессов жизнедеятель-

ности и управления срочными и долговременными адаптивными реакциями организма, но и сложным взаимодействием упомянутых систем на различных уровнях их организации в условиях как нормы, так и патологии. В связи с этим принципиально значимым и актуальным является комплексный подход к изучению функционального состояния центральных и периферических органов эндокринной системы, которые в кооперативном взаимодействии обеспечивают адаптацию и гомеостаз при меняющихся условиях внешней среды.

Учитывая сказанное, целью работы явилось изучение структурно-функционального состояния центральных и периферических органов эндокринной системы теплокровных животных при воздействии простых полиэфиров марок П-373-2-20, П-5003 АЦ и П-294-2-35.

Материал и методы. Использованы химически чистые образцы веществ, которые относятся к классу простых полиэфиров: П-373-2-20, П-5003 АЦ и П-294-2-35, широко используемых для получения пластмасс, эпоксидных смол, полиуретанов и пр. В процессе получения и применения этих соединений образуется большое количество сточных вод, способных оказывать негативное влияние на здоровье населения. Эксперименты выполнены на 80 половозрелых самцах и самках крыс популяции Вистар с исходной массой тела 0,16–0,18 кг. Животным ежедневно (одноразово) в течение 1,5 мес перорально вводили водные растворы исследуемых веществ в 1/10, 1/100,

1/1000 ДЛ₅₀. Для П-373-2-20 ДЛ₅₀ составила 32,3 г/кг массы животного; для П-5003 АЦ — 36,2 г/кг; для П-294-2-35 — 14,8 г/кг. Контрольная и опытная группы состояли из 15–20 животных, которые содержались в однотипных условиях вивария на стандартном пищевом рационе. Оценку гормонального статуса проводили в конце подострого опыта, т. е. на 45-е сутки затравки, радиоиммунными методами [3, 4] с использованием наборов реактивов, изготовленных Институтом биоорганической химии (Беларусь), а также фирм Amer-sham Intern. (Великобритания) и Advanced Magnetics Inc. (США). Исследовали содержание в периферической крови следующих гормонов: соматотропного (СТГ), тиреотропного (ТТГ), адренокортикотропного (АКТГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), прогестерона, тироксина (Т₄), трийодтиронина (Т₃), тестостерона, пролактина, кальцитонина, инсулина, глюкагона, а также метаболитов арахидоновой кислоты — простагландинов (ПГЕ₁, ПГЕ₂, ПГФ_{2α}); простаглицлина — 6-кето-ПГФ_{1α}, лейкотриенов С₄, В₄. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с оценкой достоверности различий по Стьюденту.

Результаты и их обсуждение. Как видно из представленных в табл. 1 данных, все три исследуемых вещества приводят к динамическим изменениям гормональной активности, оказывая сходное влияние на центральные и периферические органы эндокринной системы, а также на гистогормоны — местные тка-

невые регуляторы обменных процессов. Так, установлено повышение концентрации Т₃, Т₄, АКТГ, ФСГ и глюкагона в сыворотке крови и снижение содержания инсулина, кальцитонина, ТТГ, тестостерона, пролактина, ЛГ и СТГ при отсутствии изменения со стороны динамики прогестерона и существенного увеличения концентрации глюкозы. Доза 1/1000 ДЛ₅₀ не оказывала влияния на динамику этих гормонов и была недействующей.

Результаты анализа обнаруженных сдвигов в уровнях гормонов у опытных групп животных позволяют судить о неспецифической реакции организма на воздействие субтоксических доз простых полиэфиров в 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ и отражают состояние защитно-приспособительных механизмов, в которых важная роль принадлежит гипоталамусу, гипофизу, щитовидной железе и надпочечникам. Значительное повышение содержания Т₃, Т₄, глюкагона, АКТГ в сыворотке крови и одновременное снижение уровня СТГ, ТТГ, инсулина свидетельствуют об активации эрготропной функции и подавлении, соответственно, — трофотропной под влиянием исследуемых ксенобиотиков и подтверждает политропный характер их токсического воздействия на все виды обмена веществ (углеводный, липидный, минеральный и нуклеиновый).

Важным звеном в двухступенчатой передаче гормональных влияний на функцию клеток являются простагландины, т. е. своеобразные гистогормоны, которые образуются в железах внутренней секреции, наружных мем-

Таблица 1. Влияние простых полиэфиров в 1/100 ДЛ₅₀ на гормональный статус экспериментальных животных в подостром опыте (M±m)

Показатель	Контроль	П-373-2-20	П-5003 АЦ	П-294-2-35
Т ₃ , мкЕД/мл	0,82±0,06	1,65±0,12*	1,84±0,09*	1,76±0,08*
Т ₄ , мкЕД/мл	60,30±3,07	91,34±3,50*	87,60±2,75*	83,74±3,15*
Инсулин, мкЕД/мл	49,70±2,35	24,187±1,36*	22,68±1,70*	26,20±2,18*
Кальцитонин, мкЕД/мл	47,36±2,50	30,14±1,50*	34,56±1,80*	29,75±1,66*
АКТГ, пг/мл	38,60±3,70	150,30±7,80*	165,27±9,40*	176,32±10,55*
ТТГ, мкЕД/мл	11,20±0,74	5,36±0,42*	6,10±0,38*	7,15±0,65*
ФСГ, мкЕД/мл	27,35±1,43	47,68±1,76*	51,37±2,60	54,80±2,95*
Пролактин, мкЕД/мл	3246,20±57,40	2795,60±43,80*	2820,50±36,74*	2957,70±62,34*
ЛГ, мкЕД/мл	5,10±0,28	2,36±0,17*	2,43±0,29*	2,76±0,35*
Глюкагон, нмоль/мл	195,63±7,84	280,00±9,23*	274,35±8,20*	288,75±6,28*
Прогестерон, нмоль/мл	23,40±2,26	26,27±1,93	22,69±2,40	25,70±2,38
Тестостерон, мк ЕД/мл	0,73±0,08	0,54±0,03*	0,48±0,05*	0,56±0,07*
СТГ, нг/мл	20,14±1,26	11,35±0,86*	12,42±0,78*	10,25±0,66*
Глюкоза, пг/мл	3,25±0,22	6,30±0,34*	5,80±0,27*	6,10±0,38*

* p<0,05, достоверно при сравнении с контролем. Здесь и в табл. 2.

бранах различных клеток организма и играют важную роль в регуляции обмена циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (цАМФ). Последний, выполняя функцию «вторичного мессенджера», активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу и участвует в синтезе и фосфорилировании белков, влияя таким образом на внутриклеточный обмен веществ и реализуя нейгормональные воздействия на клетки. При этом механизм биологического действия простагландинов и гормонов имеет в своей основе и принцип отрицательной обратной связи [5]. Предшественниками синтеза простагландинов являются арахидоновая и линолевая ненасыщенные жирные кислоты, которые также служат источником образования другой важной группы гистогормонов — лейкотриенов. Эта группа биологически активных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты обладает многими эффектами как на клеточном, так и на органном уровнях, участвуя в обеспечении защитно-приспособительных реакций и гомеостаза. Экспериментально доказано влияние многих химических соединений на синтез и обмен лейкотриенов, а также простагландинов у белых крыс в условиях длительной токсификации организма [6]. Указанное обстоятельство предполагает возможность влияния простых полиэфиры на метаболизм тканевых гормонов, тем более что установлены глубокие нарушения кооперативно-взаимодействия центральных и периферических желез внутренней секреции [6].

В ходе исследований выявлены нарушения обмена простагландинов и лейкотриенов у групп животных, подвергавшихся воздействию простых полиэфиры в 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀. Вещества повышали уровень ПГЕ, ПГЕ₁, ПГЕ₂, 6-кето-ПГФ_{1α} и лейкотриена В₄ в плазме крови и снижали содержание ПГФ_{2α} и лейкотриена С₄ (табл. 2).

Таблица 2. Влияние простых полиэфиры марок П-373-2-20, П-5003 АЦ и П-294-2-35 в дозе 1/100 ДЛ₅₀ на гистогормоны (M±m)

Показатель	Контроль	П-373-2-20	П-5003 АЦ	П-294-2-35
ПГЕ ₂ , пг/мл	1725,6±73,8	3965,4±125,3*	3786,2±140,8*	3579,4±132,3*
ПГЕ ₁ , пг/мл	3264,7±68,7	5842,6±157,3*	6025,3±137,9*	5804,6±178,1*
ПГФ _{2α} , пг/мл	18,7±1,3	12,4±0,8*	13,7±0,6*	9,7±0,7*
ПГЕ, нмоль/мл	260,5±8,4	680,3±12,6*	710,5±14,8*	755,6±9,4*
6-кето-ПГФ _{1α} , пг/мл	5,8±0,4	13,7±0,8*	12,9±0,6	15,4±0,8*
Лейкотриен В ₄ , пг/0,5 мл	10,7±0,5	18,4±0,9*	16,7±0,8*	17,05±0,7*
Лейкотриен С ₄ , пг/0,3 мл	170,6±7,6	120,3±8,2*	135,4±6,6*	142,8±7,9*

Обнаруженные изменения в содержании простагландинов и лейкотриенов свидетельствуют об активации под воздействием веществ

фосфолипазы А и монооксигеназы. Такого рода метаболические эффекты исследуемых соединений подтверждают их мембранотропное действие и свидетельствуют о многообразии периферических проявлений. Как известно, основными эффектами ПГЕ являются расширение гладкой мускулатуры сосудов, бронхов, гипотензивное действие, активация натрийуреза, торможение воспаления в тканях, ингибирование агрегации тромбоцитов и др. [1, 5, 6].

Для действия ПГФ характерны такие эффекты, как сужение сосудов, бронхов, сокращение матки, а также, как и для ПГЕ, модуляция аденилатциклазной системы и антиполииз. Возрастание уровней ПГЕ₁, ПГЕ₂ весьма часто свидетельствует о развитии онкологических заболеваний. Снижение содержания лейкотриенов может свидетельствовать о блокировании механизмов развития немедленной гиперчувствительности у животных [5].

Выводы

Простые полиэфиры П-373-2-20, П-5003 АЦ и П-294-2-35 в 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ вызывают глубокие нарушения со стороны эндокринной системы на всех уровнях ее структурно-функциональной организации. В первую очередь, к ним относятся структурно-метаболические изменения функциональной деятельности эндокринных комплексов гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа и гипоталамус – гипофиз – надпочечники. Обнаруженные сдвиги со стороны центральных и периферических эндокринных желез, а также концентраций тканевых гормонов позволяют судить о том, что простые полиэфиры проявляют политропный характер действия на организм, который может быть сопряжен с формированием множественных патологических состояний и нарушением всех видов обмена веществ — белково-

го, липидного, углеводного, нуклеинового и минерального. При дозе 1/1000 ДЛ₅₀ простые полиэфиры не влияли на гормональный статус.

Список литературы

1. Григорова И.А., Григоров Б.И., Погорелов В.Н. и др. Этиология и патогенетические механизмы модельного атерогенеза. Харьков: Оригинал, 1997. 254 с.
2. Роби А.И. Стресс и гипоталамические гормоны. Кишинев: Штиинца, 1989. 220 с.
3. Lefkovits I. Immunology Methods Manual. The Comprehensiv Sourcebook of Techniques; Ed. by I. Lefkovits. Academic Press, Harcourt Brace & Company, Publishers, 1997.
4. Samuelsson B., Dahlen S.E., Lindgren I. Leukotriens and lipoxius structures biosynthesis and biological effects. *Scienc.* 1987; 237: 1171–1176.
5. Жуков В.И., Попова Л.Д., Кратенко Р.И. и др. Простые и макроциклические эфиры: Научные основы охраны водных объектов. Харьков: Торнадо, 2000. 437 с.
6. Жуков В.И., Кратенко Р.И., Резуненко Ю.К. и др. Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами. Харьков: Торнадо, 2000. 394 с.

ВПЛИВ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ МАРОК П-373-2-20, П-5003 АЦ І П-294-2-35 НА СТАН ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН

В.І. Жуков, В.А. Телегін, О.В. Зайцева, О.І. Антюфєєва, М.А. Ващук, А.С. Моїсеєнко, О.Ю. Лаврент'єва

Радіоімунними методами досліджено гормональний статус 80 щурів популяції Вістар після 1,5 міс перорального травлення водними розчинами простих поліефірів П-373-2-20, П-5003 АЦ і П-294-2-35 у 1/10, 1/100 і 1/1000 ДЛ₅₀. Встановлено, що під впливом даних речовин у сироватці крові зменшувався вміст інсуліну, кальцитоніну, тиреотропіну, тестостерону, пролактину, соматотропіну, значно зростав гормональний профіль адренкортикотропного гормону, трийодтироніну, тироксину, фолітропіну, глюкози. Досліджені сполуки не впливали на рівень прогестерону. Спостерігалися також значні зміни в концентраціях простагландинів і лейкотрієнів. Динаміка показників віддзеркалює політропний характер дії простих поліефірів на організм, який може бути сполученим із формуванням множинних патологічних станів і порушенням всіх видів обміну речовин. Доза у 1/1000 ДЛ₅₀ для всіх сполук є недіючою.

Ключові слова: прості поліефіри, гормональний статус, щури популяції Вістар.

INFLUENCE OF THE SIMPLE POLYETHERS P-373-2-20, P-5003 ATs AND P-294-2-35 ON THE STATE OF THE HORMONE-CONTAINING REGULATION OF THE WARM-BLOODED ANIMALS

V.I. Zhukov, V.A. Telegin, O.V. Zaytseva, O.I. Antufeeva, N.A. Vaschuk, A.S. Moiseenko, O.Yu. Lavrentieva

The hormone-containing status of 80 Wistar rats was investigated per os toxified by waters solutions of the simple polyethers P-373-2-20, P-5003 ATs and P-294-2-35 in 1/10, 1/100 and 1/1000 DL₅₀ during 1,5 month radio-immunological methods. It was determined, that with the influence of these substances in blood serum concentrations of insulin, calcitonin, thireotropin, testosterone, prolaktin, somathotropin are decreased; concentrations of ACTG, threiodethyronin, tiroxine, follitropin, glucose are increased. The explored substances did not have an effect on the level of progesterone. There were also the considerable changes in concentrations of prostaglandin and leukotrien. The dynamics of the signs reflects polytropic nature of action of simple polyethers on an organism, which can be attended with forming of the plural pathological states and breach of all kinds of substance change. Dose of 1/1000 DL₅₀ for all compounds is uneffected.

Key words: simple polyethers, hormon-containing status, Wistar rats.

Поступила 17.04.07

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ S-ЗАМІЩЕНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

М.Г. Бакуменко

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вивчено гостру токсичність похідних 1,2,4-тріазолу. Показано, що досліджувані сполуки належать до помірно токсичних і малотоксичних. Їх LD_{50} знаходилася у межах 135,2–410,4 мг/кг. Найбільш токсичною виявилася сполука № 15, яка містить метильний, бутилацетатний радикали та водень в молекулі 1,2,4-тріазолу. Речовиною з найнижчою токсичністю є сполука № 13, яка має водень та формільний, нітрофенацільний радикали у відповідних положеннях. Встановлено також закономірності залежності гострої токсичності досліджуваних речовин від їхньої хімічної структури.

Ключові слова: *тріазол, похідні, токсичність.*

Завданням сучасної фармакології є створення нових високоефективних та малотоксичних лікарських засобів. Пошук біологічно активних речовин проводиться серед різних класів природних та синтезованих сполук.

В останні роки увагу вчених-фармакологів привертають похідні 1,2,4-тріазолу. Серед даних сполук знайдені речовини, що мають високу біологічну активність. Дослідження цих речовин має практичну цінність для медицини і ветеринарії [1]. Так, 1,2,4-тріазолін-5-тіоні та їхні 5-алкілтіо-, а також 5-алкілсульфотіопохідні мають протимікробну активність. Запатентовано ряд цефалоспоринових антибіотиків, у яких є залишок 1,2,4-тріазоліл-5-тіону. Гідразиди та іліденгідразиди 1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтових кислот виявили протитуберкульозну дію. Протівірусну дію виявили ацельовані похідні 1,2,4-тріазолу, 1,2,4-тріазолкарбоксаміду, 1,2,4-тріазол-3-карбоксаміднуклеотиду та ін. [2, 3]. Протипухлинна дія була виявлена у деяких похідних 1,2,4-тріазолілтіооцтових кислот та їхніх похідних, N-оксиметильних похідних 1,2,4-тріазоліл-5-тіонів, дигетерилсульфідів [4]. Анальгезуюча і протизапальна активність була виявлена у похідних 5-аміно-1,2,4-тріазолів, меркапто-4Н-1,2,4-тріазолів, 1,2,4-тріазоло-1,5а-піримідинів, 1,2,4-тріазоло-1,2e-хіназоліну, 1,2,4-тріазоло-(4,3в)-1,2,4-тріазинів [4]. Похідні тріазолофталазину і тріазолопіримідину мають діуретичну та гіпотензивну активність. Активними натрійуретиками є 5-сульфамідо-1,2,4-тріазоли [2, 4].

Перспективним також є пошук серед похідних 1,2,4-тріазолу субстанцій, що мають нейрореплетивну, вазодилататорну, антиоксидантну, цитостатичну, фунгіцидну, протисудомну, жарознижуючу, гіпоглікемічну, спазмолітичну, бронхолітичну, антигістамінну та інші види активності [5–8].

У даний час вже застосовуються похідні 1,2,4-тріазолу: фуракрилін, який справляє протимікробну дію; аналептик азоман; коронаророзширювальний засіб рокорнал; цитостатик гуанозол, а також тріазолону гідрохлорид, що має антидепресивну активність [4].

В Україні випускаються такі препарати — похідні 1,2,4-тріазолу: «Тіотріазолін» (таблетки, розчин для ін'єкцій, мазь, супозиторії), «Тіоцетам» — комбінація тіотріазоліну з пірацетамом (таблетки і розчин для ін'єкцій) [4].

Тіотріазолін (морфолінія 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат) дозволений МОЗ України до застосування як гепато- і кардіопротектор. Він має антиоксидантну, мембраностабілізуючу, протиішемічну, імуномодулюючу, холатостимулюючу і протизапальну активність [4].

Таким чином, доцільним є подальше вивчення похідних 1,2,4-тріазолу і пошук серед цих сполук нових біологічно активних субстанцій.

Метою даного дослідження було вивчення гострої токсичності 15 нових похідних 1,2,4-тріазолу.

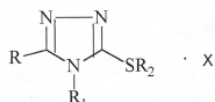
Матеріал і методи. В якості об'єкта дослідження були використані нові похідні 1,2,4-тріазолу, синтезовані на кафедрі неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету (керівник — професор Є.Г. Книш). Дані речовини — білі кристалічні порошки, без запаху, гіркі на смак, розчинні в органічних розчинниках. Більшість солей цих сполук розчинні у воді.

Гостру токсичність S-заміщених 1,2,4-тріазолу вивчали в дослідах на білих безпородних мишах обох статей масою 17–24 г. У кожній серії було по 5 тварин. Речовини вводили внутрішньочеревно у вигляді водної суспензії, приготовленої на ізотонічному розчині хлориду натрію і стабілізованої твіном-80, в об'ємі

не більше 1 мл. Контрольній групі вводили ізотонічний розчин хлориду натрію з твіном-80 у тій самій дозі, що і дослідним тваринам.

Після одноразового введення досліджуваних речовин за тваринами спостерігали впродовж 14 днів. В цей період звертали увагу на поведінку тварин, нервово-психічну збудливість, стан волосяного покриву, зміни маси тіла, характер випорожнень та тривалість життя. Кількість тварин, що померли чи вжили, відмічали кожну добу. LD_{50} розраховували за методом Кьорбера [9, 10].

Результати та їх обговорення. Структура S-заміщених 1,2,4-тріазолу має такий вигляд:



Отримані в результаті експериментів дані наведені у табл. 1 і 2.

Експериментальні дослідження свідчать про те, що сполуки, які вивчалися, належать до помірно токсичних і малотоксичних. LD_{50} цих речовин знаходилася у межах 135,2–410,4 мг/кг.

Серед усіх досліджуваних речовин найбільш токсичною виявилася сполука № 15, яка мала метильний, бутилацетатний радикали та водень як замітники в молекулі 1,2,4-тріазолу. Її LD_{50} становила 135,2 мг/кг. Заміна наведених заміників на будь-які інші сприяла зменшенню токсичності речовин, що вивчалися.

Найменша токсичність серед досліджуваних похідних 1,2,4-тріазолу була виявлена у сполуки № 13, яка містить водень та форміль-

ний, нітрофенацильний радикали у відповідних положеннях. LD_{50} цієї речовини становила 410,4 мг/кг.

При аналізі отриманих даних встановлено, що заміна водню в молекулі 1,2,4-тріазолу (сполука № 13) на метильний (сполуки № 7, 8, 12, 14), пропільний (сполуки № 2, 3, 4, 5 та 6) та фенільний (сполуки № 1, 8, 11) радикали; формільного радикала (сполуки № 7, 8, 13) — на ацетильний (сполуки № 9, 12) або водень (сполуки № 10, 14), а нітрофенацильного (сполука № 13) — на гексильний (сполука № 2), бутильний (сполука № 3), октильний (сполука № 4), децильний (сполука № 6) та ін. призводила до збільшення токсичності досліджуваних речовин.

Серед речовин, які містять у п'ятому положенні молекули 1,2,4-тріазолу пропільний замітник, у четвертому — атом водню, а у третьому — різні замітники (сполуки № 2, 3, 4, 5 і 6), гостра токсичність знаходилася в інтервалі від 168,0 до 318,6 мг/кг. Найменш токсичною серед цих речовин виявилася сполука, що має у третьому положенні молекули тріазолу бутильний радикал (сполука № 3). Її LD_{50} становила 318,8 мг/кг.

Доведено, що заміна бутильного радикала (сполука № 3) в молекулі тріазолу в ряду вказаних речовин на гексильний (сполука № 2), октильний (сполука № 4) або децильний (сполука № 6) призводила до збільшення параметрів токсичності з 318,8 до 290,5; 278,5 та 179,5 мг/кг відповідно.

Введення до молекули 1,2,4-тріазолу замість пропільного радикала (сполуки № 2, 3,

Таблиця 1. Структура S-заміщених 1,2,4-тріазолу

Сполука №	R	R ₁	R ₂	X	Брутто-формула
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ COO	H ₂ N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₄ S
2	C ₃ H ₇	H	C ₆ H ₁₃	—	C ₁₁ H ₂₁ N ₃ S
3	C ₃ H ₇	H	C ₄ H ₉	—	C ₉ H ₁₇ N ₃ S
4	C ₃ H ₇	H	C ₈ H ₁₇	—	C ₈ H ₁₅ N ₃ S
5	C ₃ H ₇	H	CH ₂ COO	Na	C ₇ H ₁₀ N ₃ O ₂ SNa
6	C ₃ H ₇	H	C ₁₀ H ₂₁	—	C ₁₅ H ₂₉ N ₃ S
7	CH ₃	COH	CH ₂ COC ₆ H ₄ Br	—	C ₁₂ H ₁₀ N ₃ O ₂ BrS
8	C ₆ H ₅	COH	CH ₂ COC ₆ H ₅	—	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₂ S
9	H	COCH ₃	CH ₂ COC ₆ H ₅	—	C ₁₂ H ₁₂ N ₃ O ₂ S
10	CH ₃	H	CH ₂ COOC ₄ H ₉	—	C ₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ S
11	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ COO	H ₃ NCH ₂ CH ₂ OH	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S
12	CH ₃	COCH ₃	C ₆ H ₅ COCH ₂	—	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂ S
13	H	COH	CH ₂ OC ₆ H ₄ NO ₂	—	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₄ S
14	CH ₃	H	C ₃ H ₇ CHCOOH	—	C ₈ H ₁₃ N ₂ O ₂ S
15	CH ₃	COC ₆ H ₄ NO ₂	CH ₃	—	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₃ S

Таблиця 2. Гостра токсичність
S-заміщених 1,2,4-тріазолу

Сполука №	Молекулярна маса	ЛД ₅₀ , мг/кг
1	416,510	205,0±9,8
2	227,367	290,5±8,6
3	199,130	318,8±9,9
4	255,421	278,5±7,8
5	223,220	168,0±6,5
6	283,470	179,5±7,7
7	340,218	329,8±10,6
8	323,381	358,6±12,7
9	262,318	371,8±14,5
10	229,309	254,6±9,8
11	372,456	234,5±11,2
12	275,337	341,4±13,7
13	204,229	410,4±14,8
14	215,293	143,8±11,3
15	302,312	135,2±9,7

4, 5 та 6) метильного (сполуки № 7, 10, 12, 14 і 15) сприяло зменшенню токсичності речовин.

Найменш токсичною у цьому ряду похідних 1,2,4-тріазолу була сполука № 12. Її ЛД₅₀ становила 341,4 мг/кг. Заміна у четвертому положенні ацильного замітника на формільний

(сполука № 7), нітроформаційний (сполука № 15) або атом водню (сполуки № 10 та 14) сприяла підвищенню токсичності з 341,4 до 329,8; 135,2; 254,6 та 143,8 мг/кг відповідно.

Найбільшу токсичність виявила сполука № 15, що мала у четвертому положенні нітроформаційний радикал. Її ЛД₅₀ становила 135,2 мг/кг. Заміна нітроформаційного замітника на будь-які інші сприяла зниженню токсичності в ряду досліджуваних речовин.

Таким чином, низька токсичність досліджуваних похідних 1,2,4-тріазолу робить їх перспективними у плані пошуку біологічно активних субстанцій і створення на їхній основі нових лікарських препаратів.

Висновки

1. Досліджувані речовини належать до малотоксичних.

2. Серед досліджених похідних 1,2,4-тріазолу найменшу токсичність мала сполука № 13, а найбільшу — сполука № 15.

3. Заміна метильного, бутилацетатного радикалів та водню в молекулі 1,2,4-тріазолу на будь-які інші замітники сприяла зменшенню токсичності в ряду речовин, що вивчалися.

4. Заміна водню на метильний, пропільний та фенільний радикали, формільного — на ацетильний, формільний радикали або водень, а нітрофенаційного радикала — на гексильний, бутильний, октильний, децильний та ін. призводила до збільшення токсичності речовин, що досліджувалися.

Список літератури

1. *Vovk M.V., Lebed P.S., Yepishev V.I., Pirozhenko V.V.* Cyclocondensation of 1,2,4-triazolo[4,3-a]-azepin-3-ylacetic acid derivatives with 1-chloroalkylheterocumulenes. Журн. орган. фарм. хімії 2004; 2, 2: 20–25.
2. *Авраменко Н.А., Нестерова Н.А., Фаворитов В.Н. и др.* Поиск биологически активных соединений в ряду замещенных 1,2,4-триазола. Достижения современной фармації — в медичну практику: Мат. наук.-практ. конференції, присвяченої 75-річчю УкрФА. Харків, 1996: 12–13.
3. *Kutkowska J., Modzelewska-Banachiewicz B., Ziolkowska G. et al.* Antimicrobial activity of 3,4-disubstituted-1,2,4-triazole derivatives. Acta Poloniae Pharmaceutica — Drug Research 2005; 62, 4: 303–306.
4. *Георгиевский Г.В.* Биологическая активность производных 1,2,4-триазола. Фармаком 2006; 3: 27–31.
5. *Puckowska A.* Aromatic benzotriazole amides — synthesis and biological evaluation. Acta Poloniae Pharmaceutica — Drug Research 2005; 62, 1: 59–64.
6. *Кныш Е.Г., Беленичев И.Ф., Сергеенко Л.И. и др.* Поиск веществ, стимулирующих сократительную деятельность матки в ряду 1,2,4-триазола. Лекарственные средства Украины, синтез, научные исследования, производство, реализация: Тезисы докладов науч.-практ. конференции. Харьков, 23–24 сентября 1992 г. Харьков, Белгород, 1992: 205.
7. *Панасенко О.І.* Вивчення впливу похідних 4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазолів та галогенідів 1-R-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазолію на дію барбітуратів. Фарм. журн. 2004; 1: 11–16.
8. *Van der Woude F.J., Daha M.R., Van Es L.A.* The current status of neutrophil cytoplasmic antibodies. Clin. Esp. Immunol. 1989; 78, 2: 143–148.
9. *Беленький М.Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медицина, 1963. 148 с.
10. *Гацура В.В.* Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М.: Медицина, 1974. 143 с.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ S-ЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА**М.Г. Бакуменко**

Изучена острая токсичность производных 1,2,4-триазола. Показано, что исследуемые соединения относятся к умеренно и малотоксичным. Их LD_{50} находилась в пределах 135,2–410,4 мг/кг. Наиболее токсичным оказалось соединение № 15, содержащее метильный, бутилацетатный радикалы и водород в молекуле 1,2,4-триазола. Веществом с наиболее низкой токсичностью оказалось соединение № 13, которое имеет водород и формильный, нитрофенацильный радикалы в соответствующих положениях. Установлены также закономерности зависимости острой токсичности исследуемых веществ от их химической структуры.

Ключевые слова: триазол, производные, токсичность.

EXPERIMENTAL STUDY OF AN ACUTE TOXICITY S-SUBSTITUTED 1,2,4-TRIAZOL**М.Г. Bakumenko**

The acute toxicity of new derivatives of 1,2,4-triazol was studied. It was shown, that the chemical investigated agents are small and moderately toxicity. Them LD_{50} was between 135,2 and 410,4 mg/kg. Most toxicity has compound № 15, keeping methyl, butyl acetate and hydrogenium in the molecula of 1,2,4-triazol. Least hypotoxicity was agent № 13, in which the assistants are hydrogenium, formyl and nitrophenacyl in the corresponding positions. Also some rule of dependence acute toxicity of chemical structure was fixed.

Key words: triazol, derivatives, toxicity.

Поступила 30.05.07

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ СПЕКТРА ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМЫ

О.А. Рябова

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Приведены результаты исследования спектра полиненасыщенных жирных кислот в плазме крови и мембранах эритроцитов у 34 больных истинной экземой. Более существенные количественные изменения содержания полиненасыщенных жирных кислот наблюдались в мембранах эритроцитов. Выявленные нарушения подчеркивают патогенетическую значимость полиненасыщенных жирных кислот при истинной экземе.

Ключевые слова: истинная экзема, полиненасыщенные жирные кислоты.

В последние годы большой интерес у исследователей вызывает изучение особенностей метаболизма высших жирных кислот (ЖК) при различных патологических состояниях. Среди всех ЖК наиболее значимы — полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). ПНЖК в составе фосфолипидов, эфиров холестерина являются основой липидного матрикса мембран клеток, определяют структурно-функциональные особенности клеточных мембран, служат субстратами перекисного окисления липидов, а также исходной субстанцией для синтеза эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов и других медиаторов), которые регулируют состояние микроциркуляции, агрегацию тромбоцитов, гемостаз и миграцию нейтрофильных гранулоцитов, продукцию цитокинов [1].

Из природных источников выделено около 200 ПНЖК, отличающихся по структурным и функциональным особенностям. По общим признакам ПНЖК объединены в семейства ω -3, ω -6, ω -9. Семейство ω -3 образует линоленовая кислота, а семейство ω -6 — линолевая. Данные кислоты не синтезируются *de novo* и должны поступать в организм с пищей. Основным источником ω -3 ЖК для человека являются глубоководные рыбы и изготовленные из них рыбьи масла. Линолевая и арахидоновая ЖК семейства ω -6 содержатся в растительных маслах и жировых отложениях млекопитающих. ЖК семейства ω -3 и ω -6 во время синтеза эйкозаноидов находятся в конкурентных отношениях. Наилучшим субстратом синтеза являются ω -3 ЖК, вторым — ω -6 ЖК. Особенности структуры эйкозаноидов обуславливают разницу их функциональной активности [2]. В литературе имеются сведения о роли нарушений спектра ПНЖК в патогенезе ряда заболеваний и развитии воспалительно-аллергических реакций кожи [2, 3].

Цель данного исследования — изучение изменения спектра ПНЖК в плазме крови и

мембранах эритроцитов у больных истинной экземой (ИЭ).

Материал и методы. Под наблюдением находилось 34 больных ИЭ (16 мужчин, 18 женщин) в возрасте от 20 до 45 лет. Всем больным проводили традиционные клинико-лабораторные исследования. При необходимости пациентов консультировали врачи смежных специальностей. В исследования не включали пациентов со следующей сопутствующей патологией: заболевания сердечно-сосудистой, гепатобилиарной, эндокринной систем. В качестве контроля использованы данные 20 практически здоровых доноров соответствующего пола и возраста.

Для исследования жирнокислотного спектра плазмы крови и мембран эритроцитов пробы крови забирали из локтевой вены между 8 и 10 часами утра натощак. Для анализа брали 1 мл плазмы или эритроцитов. Экстракцию ЖК проводили общеизвестными методами [4]. В качестве метилирующего агента использовали 1 % раствор серной кислоты в метаноле. Разделение и регистрацию ЖК осуществляли на газовом хроматографе «Хром-5» (Чехия) с использованием стеклянной колонки длиной 2 м, заполненной хроматоном с 10 % полидиэтиленгликольсукцинатом. Анализ ЖК проводили в изотермическом режиме при температуре 190 °С, температура испарителя и детектора — 210 и 230 °С соответственно. Скорость газа-носителя — 50 мл/мин, водорода — 30 мл/мин, воздуха — 300 мл/мин. Детектор плазменно-ионизационный. В хроматограф вводили пробу в объеме 1 мкл. Идентификацию ЖК осуществляли методом сравнения времени их выхода с временем выхода известных стандартных растворов метиловых эфиров ЖК. Количественный анализ проводили методом абсолютной калибровки каждой ЖК в отдельности, а также по их смесям, выражали в процентах. Полученные результаты обрабатывали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (U).

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования жирнокислотного спектра плазмы крови позволили выявить тенденцию к снижению суммарного содержания ПНЖК. При этом сумма ω -6 ПНЖК достоверно ($p < 0,05$) повышалась и составляла $(50,90 \pm 4,56) \%$ от данного показателя у практически здоровых лиц соответствующего пола и возраста — $(47,65 \pm 0,60) \%$. Суммарное содержание ω -3 ПНЖК достоверно ($p < 0,05$) снижалось и составляло $(1,19 \pm 1,65) \%$ против $(6,72 \pm 0,17) \%$ в контрольной группе. Коэффициент соотношения ω -3 ПНЖК/ ω -6 ПНЖК достоверно ($p < 0,05$) понижался — в 4,7 раза. Детальное изучение спектра ω -6 ПНЖК позволило установить тенденцию к повышению ($p > 0,05$) уровня линолевой ЖК — $(35,77 \pm 6,17) \%$ против $(33,88 \pm 0,94) \%$ у практически здоровых лиц — и уровня арахидоновой кислоты — $(15,13 \pm 8,56) \%$ против $(13,46 \pm 0,40) \%$ в контрольной группе — и достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня эйкозатриеновой ЖК — $(0,35 \pm 0,23) \%$ против $(0,69 \pm 1,42) \%$ в контрольной группе. В спектре ω -3 ПНЖК наблюдалось недостоверное ($p > 0,05$) увеличение уровня линоленовой ЖК — $(1,19 \pm 1,65) \%$ от данного показателя у практически здоровых лиц — $(1,06 \pm 0,14) \%$, достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания эйкозапентаеновой ЖК — следы против $(3,33 \pm 0,19) \%$ в контрольной группе — и докозагексаеновой ЖК, которая определялась в следовых количествах, в то время как у практически здоровых лиц ее уровень составлял $(2,33 \pm 0,12) \%$. Уровень олеиновой ЖК в плазме крови достоверно ($p < 0,05$) повышался — $(21,31 \pm 2,42) \%$ против $(19,34 \pm 0,69) \%$ в контрольной группе.

Однако плазма крови представляет собой гетерогенную смесь веществ и характеризуется количественным непостоянством биологически активных веществ, в том числе свободных ЖК. В этом отношении, по-видимому, более стабильную форму имеют плазматические мембраны, универсальную модель которых представляют эритроциты.

У больных ИЭ в мембранах эритроцитов установлены существенные изменения спектра ПНЖК. При этом выявлено снижение содержания ПНЖК, что происходило за счет снижения общей суммы ω -3 ПНЖК в 4,7 раза ($p < 0,01$). Достоверно ($p < 0,01$) снизился уровень эйкозапентаеновой кислоты с 5,34 до 1,16 % и ДГК с 4,01 % до 0. Дефицит ω -3 ПНЖК, которые являются субстратом для синтеза простагландинов I_3 , тромбоксана A_3 с вазодилаторными и проагрегантными возможностями и лейкотриенов 5-й серии, обладающих противовоспалительной активностью [5], возможно, обуславливает возникновение и

прогрессирование воспалительно-аллергических реакций в коже. Достоверное ($p < 0,05$) снижение в мембранах эритроцитов больных ИЭ уровня линоленовой ЖК — $(1,66 \pm 0,10) \%$ — относительно контроля — $(4,01 \pm 0,30) \%$, возможно, связано с усиленным синтезом производных ПНЖК семейства ω -3 или же с недостаточным экзогенным поступлением линоленовой ЖК в организм. Содержание арахидоновой кислоты у больных ИЭ составляло $(3,16 \pm 0,15) \%$, т. е. достоверно ($p < 0,01$) уменьшалось по сравнению с контролем — $(5,01 \pm 0,26) \%$. Уровень линолевой ЖК достоверно ($p < 0,01$) повышался — $(33,0 \pm 0,70) \%$ против $(20,05 \pm 0,60) \%$ в контрольной группе. Снижение уровня арахидоновой кислоты при значительном повышении содержания ее предшественника — линолевой ЖК — свидетельствует об активации процессов ПОЛ и высокой метаболической активности арахидоновой кислоты для синтеза эйкозаноидов — тромбоксана A_2 и лейкотриенов 4-й серии [6]. Содержание эйкозатриеновой ЖК у больных ИЭ достоверно ($p < 0,01$) снижалось до $(0,83 \pm 0,13) \%$ относительно контроля — $(2,67 \pm 0,34) \%$, что, вероятно, указывает на усиленный метаболизм данной ЖК, метаболиты которой обладают противовоспалительным эффектом. У больных ИЭ определялось достоверное ($p < 0,05$) повышение содержания олеиновой ЖК до $(25,33 \pm 0,60) \%$ относительно контроля — $(19,05 \pm 0,80) \%$. Это может свидетельствовать об адаптации к условиям дефицита ω -3, ω -6 эссенциальных ЖК. Известно, что в условиях длительной адаптации к дефициту эссенциальных ω -3, ω -6 ЖК клетки вынуждены синтезировать de novo олеиновую ЖК семейства ω -9, являющуюся субстратом для синтеза ω -9 простаглицлина с вазоконстрикторным действием, ω -9 тромбоксана, активирующего агрегацию тромбоцитов, и ω -9 лейкотриенов, способствующих прогрессированию воспалительных процессов [7].

Таким образом, у больных истинной экземой в период обострения отмечались нарушения спектра полиненасыщенных жирных кислот в плазме крови и в мембранах эритроцитов. При этом более существенные количественные изменения содержания полиненасыщенных жирных кислот наблюдались в мембранах эритроцитов. Выявленные нарушения указывают на значимость метаболического звена в патогенезе истинной экземы.

На основании изучения роли полиненасыщенных жирных кислот в патогенезе истинной экземы перспективной является разработка новых способов лечения истинной экземы, что позволит повысить эффективность комплексной терапии больных истинной экземой.

Список литературы

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия: Учебник. М.: Медицина, 1998. 740 с.
2. Яременко О.Б. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в ревматологии: I. Теоретические основы. Укр. ревматол. журн. 2001; 2 (4): 23–29.
3. Gil A. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases. Biomed. Pharmacother. 2002; 56, 8: 388–396.
4. Синяк К.М., Оргель М.Я., Крук В.И. Метод приготовления липидов крови для газохроматографического исследования. Лаб. дело 1976; 1: 37–41.
5. Raederstorff D., Pantze M., Bachmann H., Moser U. Antiinflammatory properties of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids in phorbol ester induced mouse ear inflammation. Int. Arch. Allergy Immunol. 1996; 111: 284–290.
6. Коляденко В.Г., Брюзгина Т.С., Усенко Г.Д. Газохроматографічний аналіз ліпідів крові та шкірного сала у разі вугрової хвороби. Журн. дерматології та венерології 2001; 4 (14): 31–32.
7. Амосова К.М., Кротенко О.В., Широбоков В.П. та ін. Ліпідкоригуюча та імуномодулююча ефективність нового вітчизняного препарату «Теком» при лікуванні нестабільної стенокардії. Укр. кардіол. журн. 2000; 1–2: 31–36.

РОЛЬ ПОРУШЕНЬ СПЕКТРА ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ПАТОГЕНЕЗІ СПРАВЖНЬОЇ ЕКЗЕМИ

О.О. Рябова

Наведено результати досліджень спектра поліненасичених жирних кислот у плазмі крові й мембранах еритроцитів у 34 хворих на справжню екзему. Більш суттєві кількісні зміни вмісту поліненасичених жирних кислот спостерігалися в мембранах еритроцитів. Виявлені порушення підкреслюють патогенетичну значущість поліненасичених жирних кислот при справжній екземі.

Ключові слова: справжня екзема, поліненасичені жирні кислоти.

PART OF VIOLATIONS OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS SPECTRUM AT THE TRUE ECZEMA PATHOGENESIS

О.А. Ryabova

The results of researches of polyunsaturated fat acids spectrum in plasma of blood and membranes of the erythrocytes at 34 patients with a true eczema were leaded. More substantial quantitative changes of the polyunsaturated fat acids maintenance were observed in the membranes of the erythrocytes. Revealed violations emphasize the pathogenesis meaningfulness.

Key words: true eczema, polyunsaturated fatty acids.

Поступила 13.04.07

ПРИМЕНЕНИЕ ω -3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПЕДИАТРИИ

Е.В. Савицкая

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Приведены сведения о биологических свойствах ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, механизмах их действия, основных аспектах использования препаратов ω -3 полиненасыщенных жирных кислот в превентивной педиатрии. Обсуждается клиническая эффективность ω -3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении аллергических заболеваний, гломерулонефрита, воспалительных заболеваний кишечника, перспективы их применения при хеликобактерной инфекции.

Ключевые слова: ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, простагландины, лейкотриены, резолвины, цитокины, новорожденные, дети, воспалительные заболевания кишечника, *Helicobacter pylori*.

В последние годы резко возрос интерес клиницистов к ω -3 полиненасыщенным жирным кислотам (ω -3 ПНЖК). Толчком к проведению научных работ послужили эпидемиологические исследования, в которых была установлена связь между низким уровнем сердечно-сосудистых заболеваний у гренландских эскимосов и высоким уровнем потребления ими морепродуктов со значительным содержанием ω -3 ПНЖК — около 5 г/сут [1].

По общим признакам ПНЖК объединены в семейства — ω -3, ω -6 и ω -9.

Клетки млекопитающих способны синтезировать только ω -9 жирные кислоты. Незаменимые (эссенциальные) ω -6 и ω -3 ПНЖК поступают в организм только с пищей. При этом ω -6 ПНЖК — линолевая, гамма-линоленовая и арахидоновая (АК) — содержатся в растительных маслах и фосфолипидах животных, а ω -3 ПНЖК — эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) — в фитопланктоне и жире поедающих его морских рыб [2]. Поступающие с пищей ПНЖК уже в энтероцитах ресинтезируются в фосфолипиды, которые структурируются в липопротеиды высокой плотности и переносятся непосредственно к клеткам всех тканей. ω -6 ПНЖК клетки поглощают пассивным путем, т. е. в момент ассоциации липопротеидов с клетками ω -6 ПНЖК переходят из фосфолипида липопротеида в фосфолипид клеточной мембраны. ω -3 ПНЖК поступают в клетки более сложным рецепторным путем: после этерификации холестерина они в составе липопротеидов низкой плотности поглощаются посредством эндоцитоза через апоВ-100 рецепторы [3]. В основном поглощают ω -3 ПНЖК два вида клеток — высокодифференцированные и специализированные клетки рыхлой соединительной ткани. Первые используют эс-

сенциальные ПНЖК как предшественники и синтезируют из них более сложные кислоты, которые, встраиваясь в мембрану, во многом определяют специфичную функцию клеток (клетки сетчатки, гломерулярной мембраны почек, нейротиты, сперматозоиды и др.). Вторые (эндотелий, гладкомышечные клетки, фибробласты, тромбоциты, нейтрофилы, моноциты и макрофаги) синтезируют из ω -6 ПНЖК, главным образом из АК, и из ω -3 ПНЖК, в основном из ЭПК, биологически активные вещества — простагландины, тромбоксаны и лейкотриены [4].

До недавнего времени считалось, что наиболее значимым в механизме действия ω -3 ПНЖК является их влияние на метаболизм эйкозаноидов. В фосфолипидах мембран ЭПК по липоксигеназному пути метаболизирует в лейкотриены (ЛТ) V серии со слабыми воспалительными характеристиками по сравнению с производными арахидоновой ω -6 ПНЖК — лейкотриенами IV серии, обладающими очень мощными провоспалительными свойствами [5]. ЛТВ₄, продуцируемый нейтрофилами, является активным хемоаттрактантом, он усиливает адгезию нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, вызывает дегрануляцию нейтрофилов, повышает сосудистую проницаемость. Основной продукт липоксигеназного пути метаболизма ЭПК — ЛТВ₅ — имеет лишь от 1 до 10 % разных видов биологической активности ЛТВ₄ и, кроме того, подавляет синтез ЛТВ₄.

По циклооксигеназному пути ЭПК метаболизирует в триеновые простагландины, из которых наиболее интересными по своим свойствам являются простагландин I₃ (PGI₃) и тромбоксан A₃ (TXA₃). По уровню биологической активности триеновые простагландины отличаются от своих диеновых аналогов. Метаболит АК TXA₂ является мощным вазоконстрик-

тором, проагрегантом и триггером аритмий, а ТХА₃ обладает менее выраженными подобными свойствами; в то же время биологическая активность PGI₃ сопоставима с таковой PGI₂, мощного вазодилататора и антиагреганта [6].

Биологические свойства ω -3 ПНЖК не исчерпываются только описанными механизмами. Увеличение поступления этих кислот в организм сопровождается также снижением синтеза провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов мононуклеарными клетками. ω -3 ПНЖК обладают противовоспалительными свойствами, подавляют продукцию интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), фактора некроза опухолей (ФНО- α) и ИЛ-6 [7], а также снижают экспрессию адгезивных молекул лейкоцитов [8]. Уместно сказать, что ФНО- α стимулирует нейтрофилы, моноциты и макрофаги, повышает экспрессию молекул адгезии на поверхности нейтрофилов и эндотелиоцитов и этим способствует увеличению проницаемости эндотелиальных белков, активирует функцию Т- и В-клеток, усиливает контроль за антигенами комплекса гистосовместимости и инициирует синтез других провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 и ИЛ-6. ИЛ-1 дублирует многие провоспалительные клинико-метаболические эффекты ФНО- α , включая лихорадку, сонливость, недомогание, снижение аппетита, потерю массы тела, снижение синтеза альбумина и повышение синтеза гепатоцитами белков острой фазы (С-реактивного протеина, орозомукоида, трансферрина, протромбина, фибриногена и др.), нейтрофилез и лимфопению, стимуляцию продукции других цитокинов, в том числе и ФНО- α . Кроме того, он потенцирует активность прокоагулянтов и повышает выработку ингибитора активатора плазминогена и эндотелина, а также эйкозаноидов. В ответ на действие ИЛ-1 и ФНО- α мононуклеарами (среди прочих и Т-клетками) вырабатывается ИЛ-6, также играющий важную роль в развитии воспаления. Следовательно, выделение цитокинов в межклеточное пространство и кровоток обеспечивает сигнальные функции, связанные с формированием генерализованной воспалительной реакции [9]. ЭПК в большей степени, чем ДГК, снижает активность ФНО- α , и обе эти ω -3 ПНЖК модулируют митогенактивированную протеинкиназную активность в эндотелии [10].

ω -3 ПНЖК обладают антиоксидантными свойствами, причем данный эффект наблюдается в отношении различных тканей [11]. В последние годы был открыт чрезвычайно интересный механизм действия ω -3 ПНЖК. Данные ПНЖК являются предшественниками семейства противовоспалительных медиаторов — резолвинов [12, 13]. Они оказывают мощное противовоспалительное и нейропро-

текторное действие. Метаболитами ЭПК являются резолвины серии E (RvE), метаболитами ДГК — резолвины серии D [14].

RvE₁ синтезируется *in vivo* из ЭПК через трансцеллюлярный биосинтетический путь в результате мультиклеточных ответов на воспаление и микробную инфекцию. RvE₁ предохраняют ткани от медируемых лейкоцитами повреждений и экспрессии провоспалительных генов, содействуют разрешению воспаления. Образование резолвинов объясняет некоторые механизмы благоприятного действия ω -3 ПНЖК, особенно при заболеваниях, в патогенезе которых хроническое воспаление играет ключевую роль [15].

Таким образом, производные ω -6 ПНЖК, за исключением простаглицина, обладают провоспалительными, вазоконстрикторными и проагрегантными свойствами, обеспечивая филогенетически закрепленные защитные реакции — воспаление и остановку кровотечения. Эйкозаноиды, синтезируемые из ω -3 ПНЖК, оказывают противовоспалительное и антитромботическое действие как противовес биологическим эффектам метаболитов АК. Если содержание ω -3 ПНЖК в пище увеличивается, ЭПК и ДГК соперничают с АК за место в мембранных фосфолипидах, частично вытесняют последнюю и в дальнейшем вступают в конкурентные отношения с ней в качестве субстрата для дальнейших биохимических превращений, в частности по цикло- и липоксигеназному пути. Однако ω -3 ПНЖК могут действовать как прямо (замещение АК и ингибирование образования ее метаболитов), так и опосредованно, повреждая экспрессию воспалительных генов путем воздействия на фактор активации транскрипции [12]. В результате равновесие смещается в сторону синтеза эйкозаноидов с противовоспалительными и дезагрегантными свойствами [3].

Плазматические мембраны грландских эскимосов характеризуются высоким содержанием ω -3 ПНЖК в фосфолипидах. Такие мембраны считаются «функциональным эталоном». Так, в идеале отношение ω -6 ПНЖК/ ω -3 ПНЖК равно 1, у европейцев же оно составляет 15:1–16,7:1. Считается, что такое соотношение ПНЖК с преобладанием ω -6 ПНЖК имеет отношение к патогенезу многих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, злокачественные новообразования, остеопороз, аутоиммунные заболевания [7], а применение ω -3 ПНЖК может играть ключевую роль в сохранении здоровья и предотвращении многих заболеваний [16]. Т. Seo et al. [17] определяют ω -3 ПНЖК как регуляторы многочисленных клеточных, органных функций, метаболизма и экспрессии генов.

Включение ω -3 ПНЖК в рацион питания всей семьи является необходимым [18], в том числе детям и подросткам [19], так как при применении очищенных ПНЖК обеспечивается достаточное поступление ПНЖК у здоровых и будет предупрежден мембранный дефицит ω -3 ПНЖК у больных.

ω -3 ПНЖК необходимы для нормального развития плода и новорожденного [20]. ДГК является важнейшим компонентом фосфолипидов мембран клеток мозга, синапсов, фоторецепторов, определяет процессы миелинизации и нейромедиации в мозге [21]. Так как ω -3 ПНЖК необходимы для развития головного мозга, то их дефицит приводит к серьезным неврологическим нарушениям [22]. При дефиците ω -3 ПНЖК развиваются психические и неврологические расстройства — дефицит внимания, дислексия, аутизм, что должно учитываться при лечении больных детей [23]. ω -3 ПНЖК влияют на процессы памяти и обучения [24, 25]. Интересные данные представлены в исследовании Р. Willatts [26], согласно которым дети, получающие ПНЖК, имеют более высокий коэффициент интеллекта.

Применение ω -3 ПНЖК начиная со второго триместра беременности сопряжено с параллельным их возрастанием в фосфолипидах мембран новорожденных, поэтому концентрация ДГК в фосфолипидах мембран различных тканей новорожденных соответствует содержанию этой кислоты в пищевом рационе матери [27], так как ω -3 ПНЖК беспрепятственно проходят через плаценту к плоду [28] и основным их переносчиком являются эритроциты плода. Уровень ДГК возрастает в фосфолипидах нейронов головного мозга на протяжении III триместра беременности в 3–5 раз [29], и это, возможно, имеет протекторное значение, так как ω -6 ПНЖК могут стимулировать развитие в нейронах некроза и апоптоза [30]. ω -3 ПНЖК вовлекаются в процессы дифференциации и метаболизма костной ткани [31], влияют на процессы развития зрительной системы плода [32], а их низкий уровень предопределяет понижение остроты зрения, а также ряд нарушений, выявляемых на ретинограммах у детей с очень низкой массой тела [33]. В течение перинатального периода ω -3 ПНЖК влияют на развитие механизмов контроля центра голода [34]. Министерство здравоохранения Канады рекомендует при беременности ежедневный прием 1,36 г ДГК ω -3 ПНЖК для предотвращения рождения недоношенных детей и детей с низкой массой тела [21]. Применение ω -3 ПНЖК необходимо во время беременности, лактации, а также детям [35].

Проведенные в Дании исследования показали, что включение в диету ω -3 ПНЖК 2,5-летним детям обеспечивает более низкое артери-

альное давление [36]. Если повышенное содержание ω -6 ПНЖК в эритроцитах матери и пупочной крови коррелирует с частотой атопического дерматита у детей в возрасте от 18 до 30 мес, то при превалировании ω -3 ПНЖК у детей атопических заболеваний не отмечается [37]. В то же время R.M. Stoney et al. [38] на основании проведенных исследований считают, что высокое содержание ω -3 ПНЖК в материнском молоке может быть фактором риска развития атопических заболеваний у детей.

Не все ученые настолько оптимистичны в своих оценках влияния ω -3 ПНЖК на спектр цитокинов. Так, N. Vaisman et al. [39] обнаружили, что у здоровых детей применение ω -3 ПНЖК приводит к увеличению продукции как про-, так и противовоспалительных цитокинов.

Опыт применения ω -3 ПНЖК в педиатрической практике касается, прежде всего, превентивной педиатрии. Существующая практика доказательной медицины требует масштабных многоцентровых плацебоконтролируемых исследований использования ω -3 ПНЖК в лечении заболеваний. Тем не менее имеются исследования, результаты которых доказывают положительный эффект ω -3 ПНЖК при лечении больных бронхиальной астмой. Так, при применении 84 мг ЭПК и 36 мг ДГК в сутки у детей значительно уменьшалась частота приступов удушья и чувствительность к ацетилюлину [40]. Что не менее важно, в исследовании не было отмечено побочных эффектов от использования ω -3 ПНЖК.

Эффективность ω -3 ПНЖК доказана у больных с комбинированной семейной гиперлипидемией [41]. Применение ДГК у детей с гиперлипидемией приводит к существенному уменьшению содержания атерогенных липидов (липопротеидов низкой и очень низкой плотности) с одновременным увеличением концентрации липопротеидов высокой плотности [42].

Применение ω -3 ПНЖК у больных с IgA-нефропатией приводит к уменьшению выраженности воспаления и гломерулосклероза и, следовательно, к снижению темпов прогрессирования заболевания [43]. Так как ω -3 ПНЖК особенно эффективны при тех заболеваниях, в патогенезе которых ключевую роль играют аккумуляция лейкоцитов и медируемое лейкоцитами повреждение тканей вследствие повышения экспрессии рецепторов адгезии лейкоцитов и синтеза провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-8, неудивительно, что ω -3 ЭПК дозозависимо ингибирует цитокининдуцированную адгезию лейкоцитов к клубочковому эндотелию. Данный эффект ω -3 ПНЖК обеспечивает положительный результат их применения при заболева-

ниях, характеризующихся хроническим воспалением, в частности, при IgA-нефропатии [44]. У детей с нефротическим синдромом применение ω -3 ПНЖК приводило к значительному снижению уровня триглицеридов и ω -6 ПНЖК, увеличению содержания ω -3 ПНЖК и соотношения ω -3 ПНЖК/ ω -6 ПНЖК [45].

ω -3 ПНЖК находят свою нишу в лечении детей и подростков с мигренью. Так, применение ω -3 ПНЖК в течение 2 мес приводит к снижению частоты приступов с 31 ± 4 до 4 ± 1 за период лечения [19].

ω -3 ПНЖК в последние годы начали активно использоваться в лечении болезни Крона [46], причем в противовес ω -6 ПНЖК назначение ПНЖК семейства ω -3 приводило к значительному клиническому улучшению, которое сопровождалось снижением продукции ИЛ-1 и ИЛ-4. Применение ω -3 ПНЖК при неспецифическом язвенном колите в течение 1 года вызывало ремиссию у 59 % больных, в группе плацебо — у 26 % пациентов [47]. Протекторное действие ω -3 ПНЖК при хроническом воспалении кишечника объясняется не только их воздействием на синтез провоспалительного ЛТВ₄, но и противовоспалительным эффектом метаболита ЭПК — резолвина E₁ [15]. При экспериментальном язвенном колите ω -3 ПНЖК вызывают снижение уровней PGE₂ и ЛТВ₄, что сопровождается значительно менее выраженными макро- и микроскопическими повреждениями слизистой кишечника [48]. Целесообразность применения ЭПК при лечении детей, больных язвенным колитом, активно дискутируется [49]. Так, T. Shimizu et al. [50] при лечении в течение 2 мес детей с язвенным колитом в стадии ремиссии ЭПК в суточной дозе 1,8 г не обнаружили существенных изменений слизистой кишечника. При этом уровень ЭПК в мембранах эритроцитов существенно увеличился, а продукция ЛТВ₄ лейкоцитами и слизистой прямой кишки значительно снизилась.

Перспективным представляется применение ω -3 ПНЖК при хеликобактерной инфекции. ω -3 ПНЖК проявляют противохеликобактерную активность, подавляя рост *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in vitro [51]. Кроме того, при хеликобактерной инфекции есть несколько точек приложения действия ω -3 ПНЖК.

Воспаление слизистой оболочки желудка является универсальным и специфичным феноменом для всех клинических форм хеликобактерной инфекции, причем такой вид диффузного воспаления в желудке не способен вызвать никакой другой возбудитель, кроме *H. pylori* [52]. Механизмы активации полиморфноядерных лейкоцитов с последующей инфильтрацией ими слизистой желудка многочисленны. Немаловажная роль в

активации полиморфноядерных лейкоцитов принадлежит продуктам метаболизма ω -6 ПНЖК — ЛТ IV серии, в частности ЛТВ₄, который является активным хемоаттрактантом, усиливает миграцию в очаг воспаления и адгезию нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, вызывает дегрануляцию нейтрофилов, повышает сосудистую проницаемость [5]. Положительное воздействие на процессы воспаления при хеликобактерной инфекции ω -3 ПНЖК могут оказывать путем ингибирования PGN-синтазы и 12-липоксигеназы, т. е. ключевых ферментов цикло- и липоксигеназного пути метаболизма ω -6 АК [12], ограничивая тем самым образование PG и ЛТ IV серии. Этот факт представляется чрезвычайно важным, так как при хеликобактерной инфекции у детей значительно увеличивается синтез ЛТВ₄ [53].

Кроме того, при хеликобактерной инфекции запускается воспалительный каскад с секрецией различных цитокинов. Гиперсекреция гастрина может быть также связана с воспалением. Об этом говорит тот факт, что ФНО- α , обнаруженный в высокой концентрации в антруме при гастрите, усиливает транскрипцию гена гастрин, а другие цитокины, такие как интерферон- γ и ИЛ-2, стимулируют секрецию гастрин в эксперименте [54]. ω -3 ПНЖК подавляют реализацию действия интерферона- γ [55], ингибируют экспрессию рецептора альфа для ИЛ-2 и его синтез [56]. ω -3 ПНЖК могут снижать продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β) на 90 % [5].

Хеликобактерная инфекция характеризуется активизацией перекисного окисления липидов [57] с образованием свободнорадикального кислорода [58], повышением содержания атерогенных липопротеидов и С-реактивного белка [59]. Следовательно, благоприятное действие ω -3 ПНЖК при хеликобактериозе может быть связано с их способностью подавлять перекисное окисление липидов [60].

H. pylori влияет на микроциркуляцию в слизистой оболочке желудка. Активированные *H. pylori* и их экстрактами лейкоциты повреждают эндотелий мелких сосудов, вызывая тем самым нарушения микроциркуляции и трофики слизистой оболочки. Кроме того, под воздействием *H. pylori* происходит активация тромбоцитов, о чем свидетельствует повышение синтеза 11-дегидро-ТХА₂ [61], а также фактора активации тромбоцитов [53]. Последний наряду с цитокинами является ключевым медиатором воспаления [9]. В микрососудах образуются тромбоцитарные агрегаты и обтурирующие пристеночные тромбы, что приводит к развитию повреждений слизистой оболочки [52]. Такие тромбы могут быть причиной очаговых инфарктов слизистой оболочки желудка

ка и тем самым играть важную роль в ее изъязвлении. ω -3 ПНЖК значительно улучшают эндотелиальную функцию. Данный эффект обеспечивается увеличением продукции оксида азота [6], подавлением процессов свободно-радикального окисления [11]. Кроме влияния на метаболизм липопротеидов ω -3 ПНЖК влияют и на функциональную активность тромбоцитов, достаточно эффективно снижая ее [62], а увеличение активности эндогенного тканевого активатора плазминогена под воз-

действием ω -3 ПНЖК обеспечивает снижение коагуляционного потенциала [63, 64].

С учетом того, что препараты ω -3 ПНЖК («Омакор», «Теком») оказывают минимальные побочные действия на желудочно-кишечный тракт, не вызывают изменения функции печени и почек, гипергликемии, увеличения продолжительности кровотечения и фактически являются природными компонентами клеточных мембран [65], их применение в педиатрии является достаточно перспективным.

Список литературы

1. *Bang H.O.* Dietary fish oil in the prevention and management of cardiovascular and other diseases. *Comprehensive therapy* 1990; 16, 5: 31–35.
2. *Яременко О.Б.* Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в ревматологии: I. Теоретические основы. *Укр. ревматол. журн.* 2001; 2: 23–30.
3. *Тимов В.Н.* Атеросклероз — патология полиеновых жирных кислот. *Клин. лаб. диагностика* 2001; 1: 3–9.
4. *Тимов В.Н.* Кардинальные вопросы патогенеза атеросклероза: настоящее и перспективы. *Тер. архив* 2001; 12: 78–82.
5. *James M.J., Gibson R.A., Cleland L.G.* Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71, 1: 343S–348S.
6. *Goodfellow J., Bellamy M.F., Ramsey M.W. et al.* Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterinemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35, 2: 265–270.
7. *Simopoulos A.P.* Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic disease. *Biomed. Pharmacother.* 2006; 60, 9: 502–507.
8. *Lin M.T., Yeh S.L., Yeh Y.N. et al.* Paternal N-3 fatty acids modulate inflammatory and immune response in rats undergoing total gastrectomy. *Shock* 2006; 25, 1: 56–60.
9. *Макацария А.Д., Бисадзе В.О., Акинъшина С.В.* Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М.: Мед. информ. агентство, 2006: 12–51.
10. *Xue H., Wan M., Song D. et al.* Eicosapentanoic acid and docosahexaenoic acid modulate mitogen-activated protein kinase activity in endothelium. *Vascul. Pharmacol.* 2006; 44, 6: 434–439.
11. *Suresh Y., Das U.N.* Long-chain polyunsaturated fatty acids and chemically induced diabetes mellitus. Effect of omega-3 fatty acids. *Nutrition* 2003; 19, 3: 213–228.
12. *Calder P.C.* n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83, 6: 1505S–1519S.
13. *Chiang N., Serhan C.N.* Cell-cell interaction in the transcellular biosynthesis of novel omega-3-derived lipid mediators. *Method. Mol. Biol.* 2006; 341: 227–250.
14. *Schwab J.M., Serhan C.N.* Lipoxin and lipid mediators in the resolution of inflammation. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006; 6, 4: 414–420.
15. *Arita M., Clish C.B., Serhan C.N.* The contribution of aspirin and microbial oxygenase to the biosynthesis of anti-inflammatory resolvins: novel oxygenase products from omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 338, 1: 149–157.
16. *Li D.* Omega-3 fatty acids and non-communicable disease. *Clin. Med. J. (Engl.)* 2003; 116, 3: 453–458.
17. *Seo T., Blaner W.S., Deckelbaum R.J.* Omega-3 fatty acids: molecular approaches to optimal biological outcomes. *Curr. Opin. Lipidol.* 2005; 16, 1: 11–18.
18. *Ford F.* Health benefits of omega-3 for the whole family. *J. Fam. Health Care* 2002; 12, 4: 91–93.
19. *Harel Z., Garson G., Riggs S.* Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of recurrent migraines in adolescents. *J. Adolesc. Health* 2002; 31, 2: 154–161.
20. *Gerritsen J.* Gesundes Wachstum. *Ernahrungsindustrie* 2002; 1–2: 10–12.
21. *De Vrise S.* Essential fatty acids and pregnancy. *INFORM: Int. News Fats, Oils and Relat. Vater* 2001; 12, 11: 1075–1080.
22. *Shahidi F., Miraliakbari H.* Omega-3 fatty acids in health and disease. Part 2. Health effects of omega-3 fatty acids in autoimmune disease, mental health, and gene expression. *J. Med. Food* 2005; 8, 2: 133–148.
23. *Richardson A.J.* Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopment disorders. *Int. Rev. Psychiatry* 2006; 18, 2: 155–172.
24. *Helland I.B., Smith L., Saarem K.* Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003; 111, 1: 39–44.
25. *Kitajka K., Sinclair A.J., Weisinger R.S. et al.* Effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids on brain gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101, 30: 10931–10936.
26. *Willatts P.* Long chain polyunsaturated fatty acids improve cognitive development. *J. Fam. Health Care* 2002; 12, 6: 5.

27. *Velzing-Aarts F.V., van der Klis F.R.M., van der Dijs F.P.L.* Effect of three low-dose fish oil supplements, administered during pregnancy, on neonatal long-chain polyunsaturated fatty acid status at birth. *Prostaglandins, Leukot. Essent. Fatty Acids* 2001; 65, 1: 51–57.
28. *Dutta-Roy A.K.* Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71, 1: 315S–322S.
29. *Freeman M.P.* Omega-3 fatty acids in psychiatry: a review. *Ann. Clin. Psychiatry* 2000; 12, 3: 159–165.
30. *Malesky A., Garrido R., Mattson M.P.* Arachidonic acid-induced toxicity in cultured spinal cord neurons: The possibility of neuroprotection: Abstr. 9th Days of Neuropsychopharmacology. *Pol. J. Pharmacol.* 2000; 52, 2: 149.
31. *Watkins B.A., Li Y., Lippman H.E., Seifert M.F.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids and skeletal health. *Exp. Biol. Med.* 2001; 226, 6: 485–497.
32. *Cheatham C.L., Colombo J., Carlson S.E.* N-3 fatty acids and cognitive and visual acuity development: methodologic and conceptual considerations. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83, 6: 1458S–1466S.
33. *San Giovanni J.P., Parra-Cabrera S., Colditz G.A. et al.* Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants. *Pediatrics* 2000; 105, 6: 1292–1298.
34. *Mathai M.L., Soueid M., Chen N. et al.* Does perinatal omega-3 polyunsaturated fatty acid deficiency increase appetite signaling? *Obes. Res.* 2004; 12, 11: 1886–1894.
35. *Genius S.J., Schwalfenberg G.K.* Time for an oil check: the role of essential omega-3 fatty acids in maternal and pediatric health. *J. Perinatol.* 2006; 26, 6: 359–365.
36. *Ulbak J., Lauritzen L., Hansen H.S., Michaelsen K.F.* Diet and blood pressure in 2.5-y-old Danish children. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79, 6: 1095–1102.
37. *Newson R.B., Shaheen S.O., Henderson A.J. et al.* Umbilical cord and maternal blood red cell fatty acids and early childhood wheezing and eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114, 3: 531–537.
38. *Stoney R.M., Woods R.K., Hosking C.S. et al.* Maternal breast milk long-chain n-3 fatty acids are associated with increased risk of atopy in breastfed infants. *Clin. Exp. Allergy* 2004; 34, 2: 194–200.
39. *Vaisman N., Zaruk Y., Shirazi I. et al.* The effect of fish oil supplementation on cytokine production in children. *Eur. Cytokine Netw.* 2005; 16, 3: 194–198.
40. *Nagakura T., Matsuda S., Shichijyo K. et al.* Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2000; 15, 5: 861–865.
41. *Calabresi L., Villa B., Canavesi M. et al.* An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate increases plasma high-density lipoprotein 2 cholesterol and paraoxonase levels in patients with familial combined hyperlipidemia. *Metabolism* 2004; 53, 2: 153–158.
42. *Engler M.M., Engler M.B., Malloy M.J.* Effect of docosahexaenoic acid on lipoprotein subclasses in hyperlipidemic children (the EARLY study). *Am. J. Cardiol.* 2005; 95, 7: 869–871.
43. *Donadio J.V.* The emerging role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of patients with IgA nephropathy. *J. Ren. Nutr.* 2001; 11, 3: 122–128.
44. *Chaudhary A., Mishra A., Sethi S.* Oxidized omega-3 fatty acids inhibit pro-inflammatory responses in glomerular endothelial cells. *Nephron. Exp. Nephrol.* 2004; 97, 4: 136–145.
45. *Cerkauskiene R., Kaminskas A., Kaltenis P., Vitkus D.* Influence of omega-3 fatty acids on metabolism in children with steroid sensitive nephrotic syndrome. *Medicina (Kaunas)* 2003; 39, 1: 82–87.
46. *Nielsen A.A., Jorgensen L.G., Nielsen J.N. et al.* Omega-3 fatty acids inhibit and increase of proinflammatory cytokines in patients with active Crohn's disease compared with omega-3 fatty acids. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2005; 22, 11–12: 1121–1128.
47. *Belluzzi A., Boschi S., Brignola C.* Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease. *Am. J. Nutr.* 2000; 71, 1: 339S–342S.
48. *Nieto N., Torres M.L., Rios A., Gil A.* Dietary polyunsaturated fatty acids improve histological and biochemical alterations in rats with experimental ulcerative colitis. *J. Nutr.* 2002; 132, 1: 11–19.
49. *Gil A.* Is eicosapentaenoic acid useful in the treatment of ulcerative colitis in children? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003; 37, 5: 536–537.
50. *Shimizu T., Fujii T., Suzuki R. et al.* Effects of highly purified eicosapentaenoic acid on erythrocyte fatty acid composition and leukocyte and colonic mucosa leukotriene B4 production in children with ulcerative colitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003; 37, 5: 581–585.
51. *Manjari V., Das U.N.* Effect of polyunsaturated fatty acids on dexamethasone-induced gastric mucosal damage. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2000; 62, 2: 85–96.
52. *Исаков В.А., Домарадский И.В.* Хеликобактериоз. М.: ИД Медпрактика-М, 2003. 412 с.
53. *Huseynov A., Aydogdu S., Caglayan S. et al.* Increased gastric production of platelet-activating factor, leukotriene-B4, and tumor necrosis factor-alpha in children with *Helicobacter pylori* infection. *Dig. Dis. Sci.* 1999; 44, 4: 657–659.
54. *Suzuki T., Grand E., Bowman C. et al.* TNF-alpha and interleukin 1 activate gastrin gene expression via MAPK- and PKC-dependent mechanisms. *Am. J. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001; 281, 6: G1405–G1412.
55. *Irons R., Fritsche R.L.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids impair in vivo interferon-gamma responsiveness via diminished receptor signaling. *J. Infect. Dis.* 2005; 191, 3: 481–486.
56. *Terada S., Takizawa M., Yamamoto S. et al.* Suppressive mechanisms of EPA on human T cell proliferation. *Microbiol. and Immunol.* 2001; 45, 6: 473–481.
57. *Giamarellos-Bourboulis E.J., Tziras M., Kourtesas D. et al.* Lipid peroxidation in chronic gastritis; any influence of *Helicobacter pylori*? *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2003; 68, 4: 257–261.

58. Белоусов Ю.В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка у детей: механизмы формирования, клиника, диагностика и лечение: Метод. рекомендации. Одесса, 2003: 2–28.
59. Kanbay M., Gaer G., Yilmaz U. et al. Does eradication of *Helicobacter pylori* infection help normalize serum lipid and CRP levels? *Dig. Dis. Sci.* 2005; 50, 7: 1228–1231.
60. Кукоба Т.В., Шиш А.М., Мойбенко А.А. Действие омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на перекисное окисление липидов. *Физиол. журн.* 2005; 51, 1: 26–32.
61. Davio G., Neri M., Falco A. *Helicobacter pylori* infection causes persistent platelet activation in vivo through enhanced lipid peroxidation. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2005; 25, 1: 246–251.
62. Hansen R.A., Savage C.J., Reidlinger K. et al. Effects of dietary flaxseed oil supplementation on equine plasma fatty acid concentrations and whole platelet aggregation. *J. Vet. Intern. Med.* 2002; 16, 4: 457–463.
63. Петрухина Г.Н., Ремов М.Н., Макаров В.А., Гендель В.Г. Влияние хронического введения кроликам эпадена и ацетилсалициловой кислоты на противотромботический потенциал сосудистой стенки. *Эксперим. и клин. фармакология* 2002; 65, 1: 46–52.
64. Исаев В.А., Панченко В.М., Лутова Л.В., Карбасова М.А. Использование биологически активных добавок, содержащих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, у больных со вторым типом сахарного диабета. *Вопросы питания* 2004; 73, 1: 16–19.
65. Vays H. Clinical overview of Omacor: a concentrated formulation of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98, 4A: 71i–76i.
66. Herbaut C. Omega-3 fatty acids and health. *Rev. Med. Brux.* 2006; 27, 4: 355–360.
67. Siddiqui R.A., Shaikh S.R., Sech L.A. et al. Omega-3 fatty acids: health benefits and cellular mechanisms of action. *Mini Rev. Med. Chem.* 2004; 4, 8: 859–871.

ЗАСТОСУВАННЯ ω -3 ПОЛІЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ПЕДІАТРІЇ

К.В. Савицька

Наведено основні відомості про біологічні властивості ω -3 поліненасичених жирних кислот, механізми їхньої дії, основні аспекти застосування препаратів ω -3 поліненасичених жирних кислот у превентивній педіатрії. Обговорюється клінічна ефективність ω -3 поліненасичених жирних кислот у лікуванні алергічних захворювань, гломерулонефриту, запальних захворювань кишечника, перспективи їхнього застосування при хелікобактерній інфекції.

Ключові слова: ω -3 поліненасичені жирні кислоти, простагландини, лейкотрієни, резолвіни, цитокіни, новонароджені, діти, запальні захворювання кишечника, *Helicobacter pylori*.

USE OF ω -3 UNSATURATED FATTY ACIDS IN PEDIATRICS

E.V. Savytskaya

The information about biological properties of ω -3 polyunsaturated fatty acids, mechanisms of their action, fundamental aspects of application of ω -3 polyunsaturated fatty acids preparations in preventive pediatrics are presented. Clinical efficiency of ω -3 polyunsaturated fatty acids in treatment of allergic diseases, glomerulonephritis, inflammatory bowel disease, perspectives of ω -3 polyunsaturated fatty acids using by *Helicobacter* infection are discussed.

Key words: ω -3 polyunsaturated fatty acids, prostaglandins, prostacyclin, leukotriens, resolvins, cytokines, neonates, children, inflammatory bowel disease, *Helicobacter pylori*.

Поступила 21.03.07

ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ПРИ СИМПТОМАТИЧНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Н.В. Ромасько

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Розглянуто вплив порушень ліпідного обміну, які призводять до утворення ліпопротеїд-вміщуючих імунних комплексів, на розвиток та прогресування симптоматичної артеріальної гіпертензії.

Ключові слова: симптоматична артеріальна гіпертензія, ліпідний обмін, ліпопротеїд-вміщуючі імунні комплекси.

Підвищена увага до вивчення симптоматичної артеріальної гіпертензії (САГ) ниркового генезу пов'язана з тим, що її розвиток на ранніх стадіях хронічних прогресуючих захворювань нирок є однією з ознак активності патологічного процесу в нирках, а також ознакою незворотного погіршення їхньої функції [1]. Результати багатоцентрових досліджень, проведених за останні роки, показують необхідність жорсткого контролю артеріального тиску (АТ) для профілактики прогресування ураження нирок [2, 3]. Серед дифузних паренхіматозних захворювань нирок АГ найбільш часто (60–70 %) зустрічається при переважному ураженні клубочкового апарату — при хронічному гломерулонефриті (ХГН) [4]. Висока частота розвитку ХГН у пацієнтів молодого віку з швидким прогресуванням в хронічну ниркову недостатність призводить до інвалідизації хворих, а тому ще більше привертає увагу дослідників до вивчення механізмів розвитку і пошуку додаткових шляхів корекції САГ ниркового генезу.

Всі механізми прогресування ХГН можна розподілити на дві групи [5]: 1-ша — імунозапальні і тісно пов'язані з ними запально-коагуляційні — та 2-га — неімунні: протеїнурія [6], гемодинамічні (гіпертензія [4], гіперфільтрація [7], порушення реології крові) та метаболічні (порушення обміну ліпідів [8] та ін.).

Хоча імунні механізми і медіатори, які їх регулюють, є базисними механізмами клубочкового пошкодження, дані багатьох клінічних та експериментальних досліджень свідчать про те, що подальше прогресування ХГН багато в чому залежить від неімунних чинників [5], серед яких найбільш широко обговорюються порушення ліпідного обміну. Поєднання АГ і гіперліпопротеїдемії, з одного боку, можуть викликати пошкодження нирок і прогресування хронічної ниркової недостатності, а з іншого — є чинником прогресу-

вання вже наявної нефропатії. Розвиток гіперта дисліпидемії призводить до більш тривалої циркуляції ліпопротеїдів (ЛП) в крові, що обумовлює підвищення їх окиснення [9, 10], в результаті чого ЛП набувають аутоантигенних властивостей [11, 12]. Для видалення з організму змінених ЛП утворюються ліпопротеїдвміщуючі імунні комплекси (ЛПК) [9, 13]. Такі комплекси широко вивчаються при атеросклерозі, й вже показана їхня здатність підвищувати експресію молекул адгезії судинного ендотелію, пошкоджувати інтиму судин, накопичуватися в ній та запускати місцеву запальну та системну аутоімунну реакції [14, 15]. В доступній нам літературі немає праць, присвячених вивченню ЛПК при САГ. Окрім того, більшість наукових робіт присвячена вивченню окремих компонентів патогенезу САГ. Тому дослідження особливостей порушень ліпідного обміну, які призводять до утворення ЛПК, та їхньої ролі в патогенезі ренопаренхіматозної САГ буде, на наш погляд, досить актуальним.

Матеріал і методи. Обстежено 96 хворих на ХГН: 50 (52,1 %) чоловіків і 46 (47,9 %) жінок віком від 18 до 63 років. У 50 (52,1 %) обстежених пацієнтів була визначена САГ різного ступеня: I — у 13 (26 %) хворих, II — у 25 (50 %), III — у 12 (24 %). Контрольну групу склали 24 практично здорових особи, зіставлені з хворими за віком та статтю. Всім хворим окрім обстеження рутинними методами визначали показники ліпідного обміну: рівень загального холестерину (ЗХС), загальних тригліцеридів (ЗТГ), холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ) та низької щільності (ХС ЛПНЩ) та коефіцієнт атерогенності (КА). Також досліджували сироватковий рівень ЛПК, які склалися з ЛПНЩ, зв'язаних з IgA, IgM або IgG. Показники ліпідного обміну в сироватці крові хворих досліджували за допомогою наборів реагентів фірми «Olvex Diag-

posticum» (Санкт-Петербург) згідно з наданими інструкціями. Рівень ХС ЛПНЩ розраховували за формулою W. Friedewald [9, 16], КА — за формулою О.М. Клімова [9]. ЛПНЩ досліджували в сироватці крові імуноферментним «сендвіч-методом» [14]. Для статистичної обробки даних використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica.

Результати. Порушення ліпідного обміну визначені у 50 (52,1 %) обстежених хворих, серед яких 24 (25 %) хворих були з нормальним рівнем АТ та 26 (27,1 %) — з САГ. У 14 (14,6 %) обстежених пацієнтів була діагностована гіпоальфа-холестеринемія, у 37 (38,5 %) — гіперхолестеринемія. Проведено типування дисліпидемій (ДЛП) за D. Fredrickson і встановлено, що ПА тип ДЛП мав місце у 14 (28 %) хворих, ПВ тип — у 1 (2 %) пацієнта, гіпоальфа-холестеринемія — у 14 (28 %). Також були виявлені поєднані типи ДЛП: ПА тип з гіпоальфа-холестеринемією — у 15 (30 %) хворих, ПВ тип з гіпоальфа-холестеринемією — у 5 (10 %). При вивченні показників ліпідного обміну залежно від ступеня САГ визначено, що тільки рівні ЛПНЩ ($p=0,01$) і КА ($p=0,04$) вірогідно підвищувались зі збільшенням ступеня САГ.

Визначено, що концентрація ЛПНЩ-IgA в сироватці крові хворих всіх груп вірогідно ($p=0,00001$) перевищувала контрольні значення. Вміст ЛПНЩ-IgG був вірогідно нижчим за контрольні показники ($p=0,00001$) як у хворих з ДЛП, так і у хворих без порушень обміну ліпідів. Важливо відмітити, що як у хворих з нормальним рівнем АТ, так і у хворих з САГ розвиток порушень ліпідного обміну супроводжувався тенденцією до підвищення вмісту ЛПНЩ-IgA в сироватці крові і зниженням рівня ЛПНЩ-IgG. Зміна вмісту ЛПНЩ-IgM не мала залежності від порушень ліпідного обміну. При порівнянні вмісту ЛПНЩ в сироватці крові в групах хворих з нормальним і підвищеним АТ встановлено, що у хворих з САГ вміст ЛПНЩ-IgA був вірогідно вищим ($p=0,004$), рівень ЛПНЩ-IgG мав тенденцію до зниження, а рівень ЛПНЩ-IgM не мав вірогідної різниці.

У хворих з САГ виявлені позитивні статистично вірогідні кореляційні зв'язки між ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА та ЛПНЩ-IgG ($r=0,48$; $p=0,009$; $r=0,49$; $p=0,008$ і $r=0,38$; $p=0,04$ відповідно), а також між ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА і ЛПНЩ-IgA ($r=0,38$; $p=0,006$; $r=0,47$; $p=0,007$ і $r=0,32$; $p=0,02$ відповідно).

Обговорення. Вивчення стану ліпідного обміну дозволило виявити проатерогенну спрямованість його змін: вірогідне підвищення рівня ЗХС, ЗТГ, ХС ЛПНЩ у сироватці крові і КА на тлі тенденції до зниження рівня

ХС ЛПВЩ. Однею з провідних причин розвитку порушень ліпідного обміну можна вважати протеїнурію, при якій з сечею втрачається речовина, наймовірніше, білкового походження, яка регулює синтез білка апоВ в печінці [17]. Тривала і значна протеїнурія може призводити до гіпопротеїнемії, що супроводжується компенсаторним посиленням синтезу білків у печінці, а саме апопротеїнів, які підвищують рівень ЛП у сироватці крові й зумовлюють ДЛП. Ще одним механізмом посилення синтезу ЛП в печінці, який можна припускати, є зниження в'язкості інтерстиціальної тканини гепатоцитів при гіпоальбумінемії, що є чинником, який підтримує підвищений синтез ЛП [12]. Тенденція до збільшення рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ у сироватці крові хворих з САГ створює умови для формування атеросклеротичних змін в судинах, при яких порушується баланс між гуморальними чинниками на користь переважання вазоконстрикторів (ендотеліна-1, тромбоксана A_2 , супероксид-аніона). Нестача антипроліферативних, антиапоптозних і антитромботичних захисних вазодилаторних чинників (NO, ендотеліального чинника гіперполяризації, простагландину I), а також зниження гальмування ними експресії молекул адгезії та агрегації тромбоцитів створюють умови для розвитку АГ.

В умовах ДЛП відбувається посилення окиснення ЛП, яке призводить до структурних змін і набування ними антигенних властивостей [18]. З метою елімінації змінених ЛПНЩ поглинаються макрофагами і після перетравлення подаються Т- і В-лімфоцитам у вигляді антигенів у комплексі з молекулами головного комплексу гістосумісності. У відповідь відбувається активація синтезу Ig класів А і G з подальшим утворенням ЛПНЩ, що підтверджується виявленням статистично вірогідним кореляційним зв'язком між атерогенними показниками ліпідного обміну та ЛПНЩ-IgG і ЛПНЩ-IgA. Таким чином, утворення ЛПНЩ можна розцінювати як захисну реакцію організму, направлену на видалення змінених ЛПНЩ.

Відсутність статистично вірогідних розбіжностей змін ЛПНЩ у хворих з нормальним і підвищеним АТ свідчить про переважну роль імунологічних порушень в розвитку ХГН як самостійного захворювання на відміну від розвитку ренопаренхіматозної АГ.

Висновки

1. Характерними порушеннями ліпідного обміну при симптоматичній артеріальній гіпертензії були підвищення рівня загального холестерину, загальних тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності і кое-

фіцієнта атерогенності на тлі зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності, при цьому навіть при нормоліпідемії виявлялася тенденція до гіпоальфа-холестеринемії.

2. У хворих з ренопаренхіматозною симптоматичною артеріальною гіпертензією спостерігалось вірогідне підвищення вмісту ліпопротеїдів низької щільності, зв'язаних з IgA, і зниження вмісту ліпопротеїдів низької щільності, зв'язаних з IgG, в сироватці крові при відсутності змін концентрації ліпопротеїдів низької щільності, зв'язаних з IgM.

3. Позитивні кореляційні зв'язки між загальним холестерином, холестерином ліпопротеїдів низької щільності, коефіцієнтом атерогенності та ліпопротеїдвміщуючих імунних комплексів підтверджують, що саме ате-

рогенні зміни ліпідного обміну можуть зумовлювати подальшу активацію імунологічних механізмів розвитку та прогресування ренопаренхіматозної артеріальної гіпертензії.

Перспективи подальших досліджень

Отримані дані дозволяють припустити, що розширити арсенал лікарських засобів, які підвищують ефективність лікування хворих з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією, можна за рахунок гіполіпідемічних препаратів та засобів, які коригують імунологічні розлади. Таким чином, подальше вивчення нових механізмів розвитку симптоматичної артеріальної гіпертензії дозволить знайти додаткові засоби прискорення отримання позитивних результатів лікування.

Список літератури

1. Зонис Б.Я., Волкова Н.И., Мартыросов В.Ю., Харахамян А.В. Метаболические эффекты квинаприла (аккупро) у больных с артериальной гипертонией. Тер. архив 2000; 1: 45–47.
2. Топчий И.И. Артериальная гипертензия при недиабетических заболеваниях почек. Мистецтво лікування 2004; 2: 30–34.
3. Epstein V., Tobe S. What is the optimal strategy to intensity blood pressure control and prevents progression of renal disease? Current Hypertension Reports 2001; 3: 422–428.
4. Кутырину И.М. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертонии. Нефрология 2000; 4, 1: 112–115.
5. Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. Тер. архив 1996; 6: 5–10.
6. Колина И.Б., Ставровская Е.В., Шилов Е.М. Дислипидемия и хронические прогрессирующие заболевания почек. Тер. архив 2004; 9: 75–78.
7. Fogo A.B. Glomerular hypertension, abnormal glomerular growth, and progression of renal diseases. Kidney Int. 2000; 57, 75: S15–S21.
8. Неверов Н.И. Липиды в патогенезе и прогрессировании невоспалительных нефропатий: аналогия с атеросклерозом. 1-й съезд нефрологов России: Тез. докладов. Казань, 1994: 33.
9. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер-Ком, 1999. 512 с.
10. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза). Биохимия 2000; 4: 3–10.
11. Никитина Е.Ю., Мальцева С.В., Чураков Г.А. Влияние нативных липопротеинов низкой плотности на продукцию цитокинов. Иммунология 1998; 6: 20.
12. Pirig Л.А., Дудар І.А. Дисліпідемія при гломерулонефриті (нефротичному синдромі) та значення для прогресування захворювань нирок. Врач. практика 2000; 2: 13–20.
13. Тертов В.В., Каплун В.В., Орехов А.Н. Белоксвязанные липиды в липопротеидах низкой плотности человека. Бюл. эксперим. биологии 1995; 8: 155–157.
14. Серик С.А. Липопротеинсодержащие иммунные комплексы при ишемической болезни сердца: взаимосвязь с показателями липидного обмена. Укр. кардиол. журн. 2001; 5: 36–40.
15. Смирнов А.В., Сазонев Г.И. Уровень аутоиммунных липопротеидных комплексов в плазме крови больных гломерулонефритом с нефротическим синдромом. 1-й съезд нефрологов России: Тез. докладов. Казань, 1994: 50.
16. Рифаи Н., Варник Г. Лабораторное измерение липидов, липопротеинов и аполипипропротеинов; Пер. с англ. М.: ФармарусПринт, 1997. 172 с.
17. Joven J., Vilella E. Hyperlipidemia of the nephrotic syndrome — the search for a nephrotic factor. Nefrol. Dial. Transplant. 1995; 10, 3: 314–316.
18. Ярема Н.И., Рудык Б.И. Липопротеиды и перекисное окисление липидов при гипертонической болезни и проведении гипотензивной терапии. Тер. архив 1991; 63, 8: 144–147.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Н.В. Ромасько

Рассмотрено влияние нарушений липидного обмена, которые приводят к образованию липопротеидсодержащих иммунных комплексов, на развитие и прогрессирование симптоматической артериальной гипертонии.

Ключевые слова: симптоматическая артериальная гипертония, липидный обмен, липопротеидсодержащие иммунные комплексы.

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF LIPID METABOLISM VIOLATIONS AT SYMPTOMATIC ARTERIAL HIGH-BLOOD PRESSURE***N.V. Romasko***

The influence of lipid metabolism violations, which cause formations immune complexes, which contain of low density lipoproteins and their intercommunication on the development and progress of symptomatic arterial high-blood pressure was studied.

Key words: *symptomatic arterial high-blood pressure, lipid metabolism, immune complexes, which contain of low density lipoproteins.*

Поступила 13.04.07

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

А.Г. Шевченко

Харьковский государственный медицинский университет

Харьковский областной клинический центр урологии и нефрологии и.м. В.И. Шاپовала

У больных хроническим гломерулонефритом с различными стадиями хронической болезни почек изучен уровень интерлейкина-6 в плазме крови. Установлено достоверно повышенное содержание интерлейкина-6 в плазме крови обследованных относительно показателя контрольной группы по мере прогрессирования заболевания. У больных с синдромом артериальной гипертензии на III и V стадиях хронической болезни почек выявлен достоверно повышенный уровень интерлейкина-6 в плазме крови относительно показателя контрольной группы. В группе больных с нефротическим синдромом на III, IV и V стадиях хронической болезни почек выявлен достоверно повышенный уровень интерлейкина-6 в плазме крови относительно контроля.

Ключевые слова: *цитокины, интерлейкин-6, хронический гломерулонефрит, хроническая болезнь почек.*

Важнейшую роль в развитии гломерулярного повреждения играют цитокины. Особенности цитокинов заключается в том, что они являются секретруемыми продуктами практически всех клеток, принимающих активное участие в процессах иммунитета (лимфоцитов, фагоцитарных, дендритных, тучных клеток и др.), а также других клеток организма (фибробластов, клеток эндотелия и др.). Цитокины участвуют в развитии иммунных реакций по клеточному или гуморальному типу, в трансплантационном и противоопухолевом иммунитете, в индукции толерантности и во многих других жизненно важных процессах организма [1–3].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) относится к основным интерлейкинам, которые участвуют в цитокиновой реакции в гломерулярной зоне и интерстициальном пространстве. Этот мономер с молекулярной массой $(19-34) \cdot 10^3$ является фактором дифференцировки В-клеток, способствуя созреванию В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки. ИЛ-6 индуцирует синтез белков острой фазы, в связи с чем может быть отнесен к цитокинам воспаления [4–6].

ИЛ-6 — многофункциональный цитокин, который продуцируется многими клетками, в частности эпителиальными клетками ка-

нальцев, Т-лимфоцитами, моноцитами [7]. Система ИЛ-6 вызывает воспаление посредством активации и пролиферации лимфоцитов, дифференциации В-клеток, мобилизации лейкоцитов и индукции протеиновой реакции острой фазы в печени [8].

В здоровой почке ИЛ-6 отсутствует [7, 9]. Считают, что ИЛ-6 является запускающим фактором пролиферации гломерулярных клеток. Но в интерстициальном пространстве степень выраженности пролиферации обратно зависит от количества отложений ИЛ-6. Это объясняется отсутствием патологической пролиферации интерстиция, так как при наличии отложений ИЛ-6 уже наблюдается развитие фиброза [3, 7, 9–11].

Целью нашего исследования явилось изучение уровня ИЛ-6 в плазме крови больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) на разных стадиях хронической болезни почек (ХБП) и с различными клинико-лабораторными синдромами.

Материал и методы. Для изучения роли ИЛ-6 в прогрессировании ХГН на разных стадиях функционального состояния почек обследовано 75 больных в возрасте от 16 до 74 лет. Контрольную группу составили 10 здоровых

Уровень ИЛ-6 в крови больных ХГН на разных стадиях функционального

Синдром заболевания	Контрольная группа	Средний уровень ИЛ-6
Изолированный мочевоy (n=14)	20,02±1,84	22,6±0,9
Артериальной гипертензии (n=38)		24,3±1,4
Нефротический (n=23)		26,4±1,4*

Примечание. $p < 0,05$ при сравнении с показателем: * контрольной группы; # больных ХБП III стадии.

лиц в возрасте от 19 до 29 лет. В соответствии с классификацией, утвержденной на II съезде нефрологов Украины в сентябре 2005 года, обследованные больные были разделены на 5 групп в зависимости от стадии ХБП: 1-я — 18 больных с ХБП I стадии; 2-я — 18 больных с ХБП II стадии; 3-я — 12 больных с ХБП III стадии; 4-я — 11 больных с ХБП IV стадии; 5-я — 16 больных с ХБП V стадии.

В каждой группе больные были разделены на подгруппы в зависимости от клинико-лабораторных синдромов: у 14 человек отмечен изолированный мочевого синдром; у 38 — синдром артериальной гипертензии; у 23 — нефротический синдром.

Концентрацию ИЛ-6 в плазме крови определяли иммуноферментным способом с помощью иммуноферментного набора CYTELISA™ американской фирмы CYTIMMUNE.

Результаты и их обсуждение. По мере прогрессирования ХГН достоверно увеличивался уровень ИЛ-6 в плазме относительно показателя контрольной группы. Уровень ИЛ-6 в контрольной группе составлял $(20,02 \pm 1,84)$ пг/мл. Наиболее высокие цифры ИЛ-6 имели место у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, что достоверно выше, чем в контрольной группе. У больных с артериальной гипертензией уровень ИЛ-6 достоверно повышался относительно контроля при ХБП III стадии, у больных с нефротическим синдромом — при ХБП IV и V стадии. У больных с изолированным мочевым синдромом достоверное повышение уровня ИЛ-6 в плазме обнаружено у больных с ХБП II стадии (таблица).

Наблюдались также существенные различия уровня данного цитокина в подгруппах с различными клинико-лабораторными синдромами ХГН. Так, средний уровень ИЛ-6 у больных с изолированным мочевым синдромом был достоверно ниже, чем у больных с нефротическим синдромом ($p < 0,05$). Анализ различий уровня ИЛ-6 у больных с синдромом артериальной гипертензии в зависимости от функционального состояния почек показал достоверное повышение уровня ИЛ-6 по мере прогрессирования заболевания. Так, показатель ИЛ-6 у больных с ХБП II стадии достоверно ниже, чем при ХБП III стадии ($p < 0,05$). Уровень ИЛ-6 в крови больных с изолированным мочевым синдромом при ХБП II стадии

имел тенденцию к повышению относительно показателя контрольной группы ($p < 0,1$). У больных с нефротическим синдромом уровень ИЛ-6 также имел тенденцию к повышению относительно показателя у больных ХБП III стадии ($p < 0,1$), а при ХБП IV и V стадии достоверно ($p < 0,05$) повышался. Все это может говорить о повышении уровня ИЛ-6 по мере прогрессирования заболевания у больных с артериальной гипертензией и нефротическим синдромом.

Корреляционный анализ между уровнем ИЛ-6 в крови и различными факторами прогрессирования ХГН (длительностью заболевания, артериальной гипертензией, протеинурией и т. д.) носил неравнозначный характер. Наиболее значимые связи наблюдались у больных с нефротическим синдромом. Выявлена обратная корреляционная связь между возрастом больных и уровнем ИЛ-6 в крови в подгруппе больных с нефротическим синдромом при ХБП I ($r = -0,9$; $p < 0,05$), II ($r = -0,8$; $p < 0,05$), IV ($r = -0,9$; $p < 0,05$) и V стадии ($r = -0,7$; $p < 0,05$). В нашем исследовании выявлена прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и скоростью клубочковой фильтрации у больных с нефротическим синдромом при ХБП I ($r = +0,5$; $p < 0,05$) и II стадии ($r = +0,8$; $p < 0,05$), далее по мере прогрессирования эта связь уменьшалась. У больных с синдромом артериальной гипертензии эта связь носила обратный характер при ХБП II ($r = -0,7$; $p < 0,05$) и IV стадии ($r = -0,5$; $p < 0,05$). Обратная корреляционная связь прослеживалась между уровнем ИЛ-6 и артериальной гипертензией ($r = -0,9$; $p < 0,05$) у больных с нефротическим синдромом при ХБП I и II стадии, а также у больных с синдромом артериальной гипертензии при ХБП II ($r = -0,7$; $p < 0,05$) и V стадии ($r = -0,5$; $p < 0,05$). Повышение системного кровяного и гидростатического внутриклубочкового давления ведет к повреждению мезангия и эндотелия клубочка, местному накоплению тромбоцитов и макрофагов, высвобождающих факторы роста [7]. Однако некоторые исследователи [12] не включают артериальную гипертензию в число патогенетически обусловленных синдромов при нефропатиях. Это может объяснять обратную корреляционную связь между АД и уровнем ИЛ-6 в крови.

Имеет место прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 в крови и протеинурией у боль-

состояния почек и в зависимости от клинико-лабораторных синдромов, пг/мл

Стадия ХБП				
I	II	III	IV	V
$21,9 \pm 1,9$	$23,30 \pm 1,04$	—	—	—
$24,9 \pm 7,3$	$21,04 \pm 0,40^{\#}$	$28,07 \pm 3,04^*$	$23,3 \pm 1,7$	$23,8 \pm 1,6$
$23,5 \pm 2,8$	$24,30 \pm 3,10$	$28,90 \pm 4,70$	$31,5 \pm 5,3^*$	$25,5 \pm 2,0^*$

них с нефротическим синдромом при ХБП II ($r=+0,6$; $p<0,05$) и V стадии ($r=+0,9$; $p<0,05$). Протеинурию рассматривают с позиций маркера тяжести не только гломерулярных повреждений, но и интерстициальных. Под влиянием протеинурии, липидурии и нарушений аммиониогенеза активизируется миграция в интерстиций макрофагов, усиливающих процессы клеточного воспаления [13].

Выводы

1. Уровень интерлейкина-6 в крови повышается у всех больных хронической болезнью почек — хроническим гломерулонефритом на всех этапах функционального состояния по-

чек. Наиболее высокие уровни интерлейкина-6 в крови обнаружены у больных с синдромом артериальной гипертензии и нефротическим синдромом.

2. В группах больных с хронической болезнью почек IV и V стадии уровень интерлейкина-6 в крови снижался. По-видимому, это связано с длительным повреждающим воздействием метаболических и гемодинамических факторов.

3. Повышение уровня интерлейкина-6 в крови может служить показателем активности и прогрессирования воспалительных изменений в почках.

Список литературы

1. Ковальчук Л.В. Новый класс биологически активных пептидов — иммуноцитокінов в клинической практике. Иммунология 1997; 1: 58–61.
2. Oppenheim J.J., Rosso J.L., Gearing A.J. Clinical application of cytokines. Role in pathogenesis, diagnosis and therapy. Cary. NC. Oxford University Press, 1994.
3. Pecoits-Filho R., Barany P., Lindhohn B. et al. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. Nephrol. Dial. Transplant. 2002; 17: 1684–1688.
4. Демьянова А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. Цитокины и воспаление 2003; 2, 3: 20–34.
5. Дудар І.О. Вікові аспекти патогенезу, перебігу та лікування гломерулонефриту у дорослих: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К., 2000. 20 с.
6. Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C., Chrousos G.P. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. Ann. Intern. Med. 1998; 128: 127–137.
7. Власенко М.А., Ромасько Н.В. Механизмы развития гломерулосклероза при хроническом гломерулонефрите. Укр. тер. журн. 2003; 1: 19–24.
8. Pecoits-Filho R., Nordfors L., Heimbürger O. et al. Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease relation-ship with inflammation and body composition. Eur. J. Clin. Invest. 2002; 32: 811–817.
9. Кетлинский С.А., Калиниченко О.Н. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета. Иммунология 1995; 5: 30–44.
10. Дорецкий В.В. Эффективность и прогноз лечения гломерулонефрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1994. 22 с.
11. Ратнер М.Я. Современное представление о значении медиаторов в патогенезе фиброза почечного интерстиция. Тер. архив 1999; 12: 87–88.
12. Шулушко Б.И. Все ли гладко в учении о гломерулонефрите? Нефрология 2005; 9, 3: 106–114.
13. Рябов С.И. Новое о патогенезе хронического гломерулонефрита. Тер. архив 1994; 66, 2: 33–37.

РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 У ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

О.Г. Шевченко

У хворих на хронічний гломерулонефрит з різними стадіями хронічної хвороби нирок вивчено рівень інтерлейкіну-6 у плазмі крові. Встановлено вірогідно підвищений вміст інтерлейкіну-6 у плазмі крові обстежених відносно показників контрольної групи в міру прогресування захворювання. У хворих з синдромом артеріальної гіпертензії на III та V стадіях хронічної хвороби нирок виявлено вірогідно підвищений рівень інтерлейкіну-6 у плазмі крові відносно показника контрольної групи. У групі хворих з нефротичним синдромом на III, IV та V стадіях хронічної хвороби нирок виявлено вірогідно підвищений рівень інтерлейкіну-6 у плазмі крові відносно контролю.

Ключові слова: цитокини, інтерлейкін-6, хронічний гломерулонефрит, хронічна хвороба нирок.

THE ROLE OF INTERLEUKIN-6 IN PROGRESSING OF CHRONIC GLOMERULONEFRITIS WITH DIFFERENT STAGES OF CHRONIC DISEASE OF KIDNEYS

A.G. Shevchenko

The level of interleukin-6 in plasma of blood was studied in patients with different stages chronic disease of kidneys of chronic glomerulonephritis. It was determined, that the level of interleukin-6 in plasma of blood was significantly increased in patients with chronic glomerulonephritis on all stages chronic disease of kidneys, especially in progressing of chronic glomerulonephritis. The level of interleukin-6 in plasma of blood was significantly increased in patients with arterial hypertension on III and V stage chronic disease of kidneys of chronic glomerulonephritis in compare with the given value in the controlled group. The level of interleukin-6 in plasma of blood was significantly increased in patients with nephritic syndrom on III, IV and V stage of chronic disease of kidneys of chronic glomerulonephritis in compare with the given value in the controlled group.

Key words: cytokines, interleukin-6, chronic glomerulonephritis, chronic disease of kidneys.

Поступила 18.04.07

КОМПЬЮТЕРНО-МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИМПЛАНТАТОВ ДЛЯ КРАНИОПЛАСТИКИ ФРОНТООРБИТАЛЬНЫХ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ

*В.И. Сипитый, Ю.А. Бабалян, О.Г. Аврунин**

*Харьковский государственный медицинский университет
Харьковский национальный университет радиоэлектроники

На основании данных компьютерной томографии головы разработана трехэтапная методика компьютерно-математического моделирования имплантатов для краниопластики фронтоорбитальных костных дефектов, позволяющая производить расчет параметров имплантата в полуавтоматическом режиме (интерактивном режиме с максимальной степенью автоматизации), выполнять 3D визуализацию объемной модели костного дефекта и формировать исходные данные для изготовления протеза.

Ключевые слова: фронтоорбитальный дефект, краниопластика, имплантат, компьютерно-математическое моделирование.

Сложная пространственная конфигурация дефектов фронтоорбитальной области, выраженный косметический дефицит и высокая частота гнойно-воспалительных осложнений обусловили выделение фронтоорбитальных дефектов черепа в отдельную группу, рис. 1 [1–3].

Прогрессирующий сложный патогенетический механизм с нарушениями ликвородинамики, кровообращения, формированием орбитальных менингоцеле на фоне нарушенной герметичности полости черепа требуют индивидуального планирования реконструкции деформированной орбиты, бровного края и прилежащих отделов свода черепа [4–6]. При этом вопросы компьютерно-математического моделирования имплантатов приобретают ключевое значение для краниопластики фронтоорбитальных костных дефектов [7–10].

В связи с этим целью исследования явилось компьютерно-математическое моделирование имплантатов для краниопластики фронтоорбитальных костных дефектов.

Материал и методы. Для определения конфигурации фронтоорбитальных костных дефектов использовались данные, получен-

ные с помощью рентгеновской компьютерной томографии, которая с максимальной точностью позволяет визуализировать костные структуры и диагностировать костные дефекты черепа [11]. Погрешности усреднения информации на границах тканей с различными характеристиками поглощения рентгеновского излучения не учитывались в связи с их математической незначимостью [12].

Исходной информацией для компьютерно-математического моделирования корундовых имплантатов являлись компьютерно-томографические сканы в формате Dicom.

Геометрические характеристики корундовых имплантатов для краниопластики фронтоорбитальных дефектов черепа определяли в три этапа:

- сегментация (выделение на изображении томографических срезов областей, соответствующих костным структурам);
- определение локализации и выбора методики замещения костного дефекта;
- создание объемной реконструкции имплантата и формирование выходных данных для его изготовления.

Первым этапом определения геометрических характеристик имплантата является процедура сегментации изображения, заключающаяся в выделении элементов раstra (пикселей), принадлежащих к костным структурам.

Информация, представленная на томографическом срезе, описывается дискретной пространственной функцией яркости $f(i, j)$, где i и j — целочисленные переменные ($0 \leq i \leq I-1$; $0 \leq j \leq J-1$), описывающие дискретные координаты в области изображения $D(I \times J)$. Функция f принимает целочисленные значения в ограниченном диапазоне $f \in [0, k_{\max}]$.

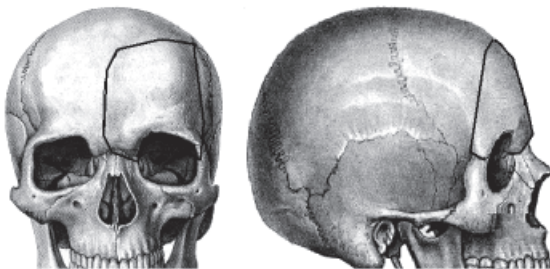


Рис. 1. Фронтоорбитальная область черепа (очерчена черной линией)

Таким образом, величина $f(i, j)$ определяет значение яркости в точке изображения с дискретными координатами (i, j) и отвечает следующим дополнительным условиям.

Величина $f(i, j)$ является суммой функций изображений всех объектов (n), представленных на изображении:

$$f(i, j) = f_1(i, j) + f_2(i, j) \dots + f_n(i, j); \text{ для } f(i, j) \in D.$$

Области объектов $D_1, D_2 \dots D_n$, находящиеся на изображении, не перекрываются:

$$\begin{cases} D_1 \cup D_2 \dots D_n = D; \\ R_m \cap R_k = \emptyset; \\ \begin{cases} f_1(i, j) = 0; \text{ при } (i, j) \notin D_1; \\ f_2(i, j) = 0; \text{ при } (i, j) \notin D_2; \\ f_n(i, j) = 0; \text{ при } (i, j) \notin D_n. \end{cases} \end{cases}$$

При отображении томографических срезов задается соответствие между интенсивностью (яркостью) элемента изображения и единицами Хаунсфилда, по которым определяется плотность ткани.

На компьютерно-томографических срезах более плотные объекты (кости) отображаются светлыми тонами, а мягкие ткани — темными участками (конкретные значения интенсивностей определяются режимом визуализации и зависят от параметров окна, характеризующего динамический диапазон воспроизведения). Исходя из этого, процедуру выделения костных фрагментов на томографическом изображении выполняли пороговым методом, основанным на анализе гистограммы яркости изображения, представляющей собой дискретную функцию, показывающую, какое число n элементов изображения имеет заданную интенсивность k .

В системах графического вывода исходными являются полутоновые изображения с 256-ю градациями яркости, причем при кодировании черному цвету соответствует значение 0, а белому — 255. Изображения томографического среза и соответствующая ему гистограмма яркости, которая имеет 3 максимума, приведены на рис. 2.

Максимум при $k=0$ соответствует черному фону изображения и не несет информативной нагрузки. Значениям в окрестности второго максимума на уровне $k \approx 140$ соответствует изображение вещества мозга. Третий максимум при $k=255$ приходится на значения интенсивности костных структур.

Пороговое значение P , разделяющее область интенсивностей на подмножества, соответствующие объекту D_k (костным структурам) и фону D_ϕ (веществу мозга), выбирается как среднее значение между двумя информативными максимумами гистограммы. Согласно гистограмме яркостей, изображенной на

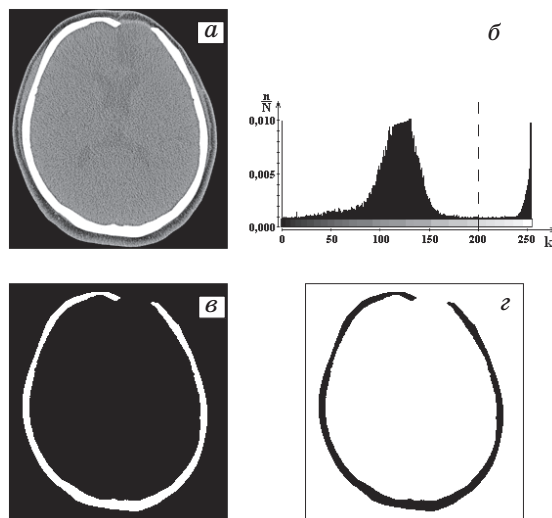


Рис. 2. Иллюстрация метода пороговой сегментации: *a* — исходное изображение томографического среза; *b* — гистограмма изображения; *в* — исходное изображение после проведения пороговой сегментации; *г* — характеристическая функция сегментированного изображения

рис. 2, *б*, пороговый уровень $k_n = 200$. При этом все значения интенсивностей ниже порогового можно отобразить минимальным уровнем интенсивности, а значения выше порогового — максимальным. Исходное изображение томографического среза после проведения данной процедуры приведено на рис. 2, *в*.

Бинарная характеристическая функция (h), построение которой является решением задачи сегментации, соответственно определяется как

$$h(i, j) = \begin{cases} 1; & \text{при } f(i, j) \in D_k; \\ 0; & \text{при } f(i, j) \notin D_k, \end{cases}$$

где D_k — область интенсивностей, принадлежащих костным образованиям. Отображение характеристической функции изображения томографического среза с учетом того, что величине 1 соответствует минимальная, а 0 — максимальная интенсивность выходного изображения, приведено на рис. 2, *г*. Нетрудно заметить, что в контексте данной задачи отображение характеристической функции является инвертированной копией исходного изображения после пороговой сегментации.

Вторым этапом определения геометрических параметров имплантата является определение и реализация методики реконструкции костного дефекта. Параметры имплантата рассчитывали по симметрично расположенному неповрежденному участку черепа. В случае двухсторонних фронтоорбитальных дефектов асимметричные области дефекта черепа достраиваются с учетом индивидуальной анатомической конфигурации поврежденно-го участка, а также усредненных антропомет-

рических характеристик для пациентов различного пола, возраста, расы, типа черепа.

При использовании симметрично расположенных участков черепа главной проблемой при определении точной конфигурации имплантата является необходимость соблюдения строгого соответствия области дефекта и неповрежденного участка поверхности черепа. Данная проблема определяется не столько анатомической асимметрией, сколько погрешностями при геометрических построениях, неточностями процедуры отражения поверхности и трудностью (иногда невозможностью) обеспечить правильную укладку. В нашем исследовании использовалась методика расчета конфигурации имплантата по симметрично расположенному участку поверхности черепа, позволяющая свести к минимуму погрешности, связанные с укладкой. Так, например, при рассмотрении схематического изображения томографического среза, представленного на рис. 3, голова пациента повернута на некоторый угол влево относительно вертикальной оси, что соответствует реальным (а не идеализированным) условиям сканирования.

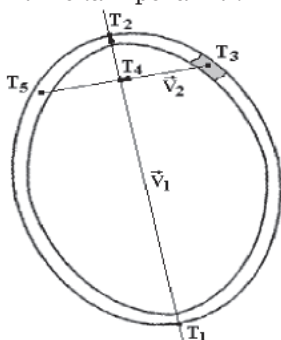


Рис. 3. Схема томографического среза для определения симметрично расположенных участков поверхности черепа

Реализация предлагаемой методики состоит из следующих шагов.

Находим вертикальную ось симметрии черепа $l_1(x, y)$ (определяем вектор \vec{v}_1 по интерактивно введенным точкам $T_1(x_1, y_1)$ и $T_2(x_2, y_2)$):

$$\vec{v}_1 = T_2 - T_1 = (x_2 - x_1, y_2 - y_1).$$

Вектор, перпендикулярный вектору \vec{v}_1 , будет иметь координаты $\vec{v}_1^\perp = (y_1 - y_2, x_2 - x_1)$.

Уравнение прямой, проходящей через данные точки T_1 и T_2 , будет, соответственно, определяться как $l_1(x, y) = v_1^\perp \cdot (T - T_1) = (y_1 - y_2, x_2 - x_1) \cdot ((x, y) - (x_1, y_1)) = 0$.

Выполнив скалярное перемножение векторов, мы получаем выражение $l_1(x, y) = (y_1 - y_2)x + (x_2 - x_1)y - (y_1 - y_2)x_1 - (x_2 - x_1)y_1 = 0$.

Вводя коэффициенты $A_1 = (y_1 - y_2)$; $B_1 = (x_2 - x_1)$; $C_1 = -(y_1 - y_2)x_1 - (x_2 - x_1)y_1$, получаем точечную нормальную форму уравнения вертикальной оси симметрии, проходящей через точки T_1 и T_2 : $A_1x + B_1y + C_1 = 0$.

Для каждой точки (например, T_3) поврежденного фрагмента кости (обозначен серым цветом на рис. 3) аналогичным образом находим уравнение прямой $l_2(x, y)$, перпендикулярной вертикальной оси симметрии. Учитывая тот факт, что перпендикулярный вектор к этой прямой будет совпадать с направляющим вектором вертикальной оси симметрии $v_2^\perp = \vec{v}_1 = T_2 - T_1 = (x_2 - x_1, y_2 - y_1)$, искомое уравнение прямой будет равно $l_2(x, y) = v_2^\perp \cdot (T - T_3) = (x_2 - x_1, y_2 - y_1) \cdot ((x, y) - (x_3, y_3)) = 0$.

Выполнив скалярное перемножение векторов, мы получаем выражение $l_2(x, y) = (x_2 - x_1)x + (y_2 - y_1)y - (y_1 - y_2)x_3 - (y_2 - y_1)y_3 = 0$.

Вводя коэффициенты $A_2 = (x_2 - x_1)$; $B_2 = (y_2 - y_1)$; $C_2 = -(y_1 - y_2)x_3 - (y_2 - y_1)y_3$, получаем точечную нормальную форму уравнения прямой $l_2(x, y)$, перпендикулярной вертикальной оси симметрии и проходящей через точку $T_3(x_3, y_3)$ поврежденного участка кости: $A_2x + B_2y + C_2 = 0$.

Решая систему уравнений

$$\begin{cases} A_1x + B_1y + C_1 = 0; \\ A_2x + B_2y + C_2 = 0, \end{cases}$$

получаем координаты точки пересечения $T_4(x_4, y_4)$ данной прямой с осью симметрии:

$$x_4 = \frac{B_1C_2 - B_2C_1}{A_1B_2 + A_2B_1}; y_4 = \frac{C_1A_2 - C_2A_1}{A_1B_2 + A_2B_1}.$$

В параметрической форме уравнение прямой $l_2(x, y)$, проходящей через точки T_3 и T_4 , может быть представлено в следующем виде:

$$l_2(x, y) = T_3 + \vec{v}_2 \cdot t = T_3 + (T_4 - T_3) \cdot t.$$

Соответственно, $l_2(x, y) = (x_3 + (x_4 - x_3) \cdot t, y_3 + (y_4 - y_3) \cdot t)$, из которого следует, что при значении параметра $t=1$ текущими координатами будут (x_4, y_4) , соответствующие точке T_4 пересечения прямой $l_2(x, y)$ с осью симметрии $l_1(x, y)$.

Исходя из этого, при параметре $t=2$ текущими координатами будут $(x_5, y_5) = (2x_4 - x_3, 2y_4 - y_3)$, соответствующие точке T_5 , расположенной симметрично пораженному участку.

Так, последовательно на каждом томографическом срезе находим область, симметричную поврежденной, и выполняем операцию зеркального отражения здорового участка, при этом получая данные, необходимые для реконструкции костного дефекта по неповрежденному участку.

Асимметричные области дефекта достраивали интерактивно с учетом индивидуальной анатомической конфигурации поврежденного участка, а также усредненных антропометрических характеристик для пациентов различного пола, возраста, расы, типа черепа.

Этап определения геометрических параметров имплантатов включал в себя расчет основных измерений (длины, ширины, высоты, наибольших осей, показателя сферичности

участка поверхности) как общих, так и локальных (для каждого томографического среза).

Для определения интегрального показателя сферичности имплантата (рис. 4) на каждом томографическом срезе измеряем радиус кривизны поверхности черепа в соответствии со следующей методикой.

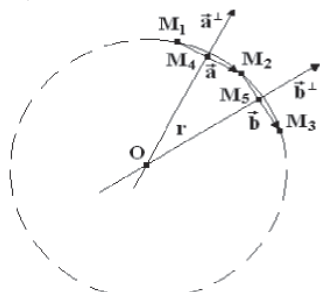


Рис. 4. Схема томографического среза для определения сферичности поверхности костного дефекта (имплантата)

Интерактивно указываем 3 точки $M_1(x_1, y_1)$, $M_2(x_2, y_2)$, $M_3(x_3, y_3)$, расположенные на поверхности черепа.

Проводим расчет координат векторов \vec{a} , \vec{b} , \vec{a}^\perp , \vec{b}^\perp :

$$\begin{aligned}\vec{a} &= M_2 - M_1 = (x_2 - x_1, y_2 - y_1); \\ \vec{b} &= M_3 - M_2 = (x_3 - x_2, y_3 - y_2); \\ \vec{a}^\perp &= (y_1 - y_2, x_2 - x_1); \\ \vec{b}^\perp &= (y_2 - y_3, x_3 - x_2).\end{aligned}$$

Далее находим центры $M_4(x_4, y_4)$ и $M_5(x_5, y_5)$ отрезков M_1M_2 и M_2M_3 соответственно:

$$\begin{aligned}M_4 &((x_1 + x_2)/2, (y_1 + y_2)/2); \\ M_5 &((x_2 + x_3)/2, (y_2 + y_3)/2),\end{aligned}$$

причем

$$\begin{aligned}x_4 &= (x_1 + x_2)/2, y_4 = (y_1 + y_2)/2; \\ x_5 &= (x_2 + x_3)/2, y_5 = (y_2 + y_3)/2.\end{aligned}$$

Затем находим точечные нормальные формы уравнений прямых, проходящих через точки $M_4(x_4, y_4)$ и $M_5(x_5, y_5)$, перпендикулярно векторам \vec{a} и \vec{b} соответственно:

$$\begin{aligned}l_1(x, y) &= \vec{a} \cdot (M - M_4) = (x_2 - x_1)(x - x_4) + (y_2 - y_1)(y - y_4) = 0; \\ l_1(x, y) &= (x_2 - x_1)x + (y_2 - y_1)y - (x_2 - x_1)x_4 - (y_2 - y_1)y_4 = 0\end{aligned}$$

и

$$\begin{aligned}l_2(x, y) &= \vec{b} \cdot (M - M_5) = (x_3 - x_2)(x - x_5) + (y_3 - y_2)(y - y_5) = 0; \\ l_2(x, y) &= (x_3 - x_2)x + (y_3 - y_2)y - (x_3 - x_2)x_5 - (y_3 - y_2)y_5 = 0.\end{aligned}$$

Вводя коэффициенты $A_1 = (x_2 - x_1)$; $B_1 = (y_2 - y_1)$; $C_1 = -(x_2 - x_1)x_4 - (y_2 - y_1)y_4$; $A_2 = (x_3 - x_2)$; $B_2 = (y_3 - y_2)$; $C_2 = -(x_3 - x_2)x_5 - (y_3 - y_2)y_5$, получаем уравнения прямых $l_1(x, y)$ и $l_2(x, y)$:

$$\begin{aligned}l_1(x, y) &= A_1x + B_1y + C_1 = 0; \\ l_2(x, y) &= A_2x + B_2y + C_2 = 0.\end{aligned}$$

Центром окружности, частью которой является исследуемая дуга, будет точка $O(x_0, y_0)$, для нахождения координат которой решаем систему уравнений

$$\begin{cases} A_1x + B_1y + C_1 = 0; \\ A_2x + B_2y + C_2 = 0. \end{cases}$$

Координаты точки центра окружности будут, соответственно, равны

$$x_0 = \frac{B_1C_2 - B_2C_1}{A_1B_2 + A_2B_1}; y_0 = \frac{C_1A_2 - C_2A_1}{A_1B_2 + A_2B_1}.$$

Величина радиуса r окружности будет определяться как расстояние между центром и любой точкой (например, $M_1(x_1, y_1)$), лежащей на окружности

$$r = \sqrt{(x_0 - x_1)^2 + (y_0 - y_1)^2}.$$

Центральный угол φ , соответствующий дуге M_1M_3 , будет определяться из соотношения

$$\operatorname{tg}\varphi = \frac{A_1B_2 - A_2B_1}{A_1A_2 + B_1B_2}.$$

Соответственно, длина дуги M_1M_3 будет вычисляться по выражению $l(M_1M_3) = \varphi r$.

Для построения 3-мерной модели имплантата использовали метод воксельного (от Volume pixel — элемент объема) представления пространственных данных. Воксельная модель представляла собой трехмерный массив $V(m, n, l)$, каждый элемент (воксель) которого характеризовался координатами, размерами и яркостью в шкале серых тонов:

$$VXL = (x, y, z, dx, dy, dz, C),$$

где x, y, z — дискретные координаты вокселя; dx, dy, dz — размеры вокселя, которые зависят от масштабных коэффициентов по соответствующим осям координат x, y, z , C — яркость (в градациях серого) вокселя.

Такая структура задает приближение объекта с точностью, определяемой разрешением 3-мерного массива (рис. 5).

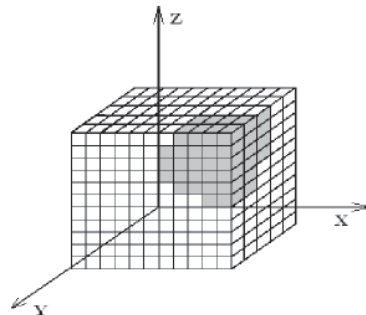


Рис. 5. Воксельная модель представления имплантата

С помощью методов воксельной визуализации проводилась обработка массива объемных данных и формировались проекции его элементов на видовую плоскость.

Результаты и их обсуждение. На основе трехэтапной модели математических расчетов геометрических параметров разработано программное обеспечение (рис. 6) [13], позволяющее проводить компьютерно-математическое моделирование имплантатов в полуавтомати-

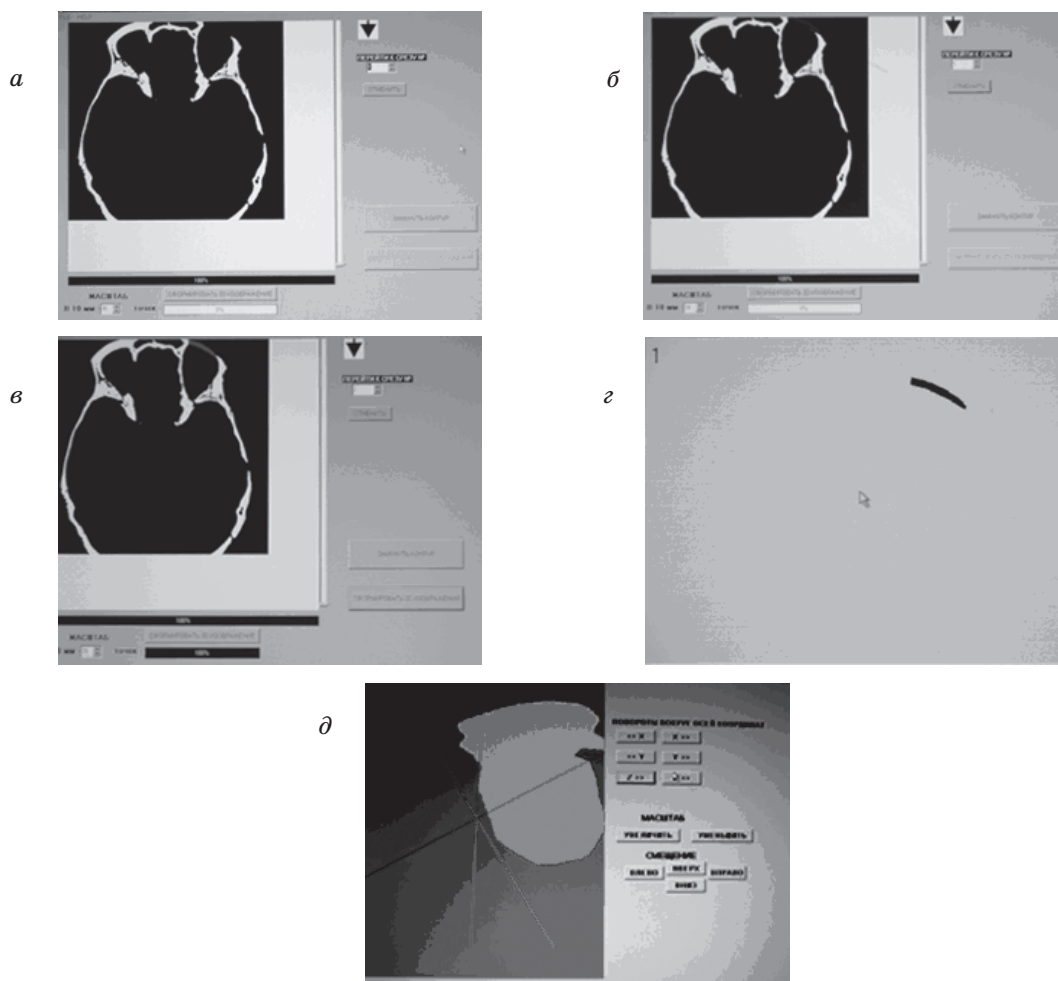


Рис. 6. Этапы компьютерно-математического моделирования корундового имплантата (а, б, в) с помощью авторской компьютерной программы «Implant 3D» [14] с двух- (z) и трехмерной визуализацией (d) фронтоорбитального костного дефекта сложной конфигурации

ческом режиме (интерактивном режиме с максимальной степенью автоматизации), выполнять 3D визуализацию объемной модели костного дефекта и формировать исходные данные для изготовления имплантата.

Выводы

Разработанные алгоритмы математических расчетов геометрических параметров и

программное обеспечение для компьютерно-математического моделирования, созданное на их основе, позволяют рассчитывать исходные данные (длину, ширину, высоту наибольших осей, показатели сферичности участков поверхностей) для изготовления имплантатов при краниопластике фронтоорбитальных костных дефектов.

Список литературы

1. Коновалов А.Н., Потапов А.А., Лихтерман Л.Б. и др. Хирургия последствий черепно-мозговой травмы. М., 2006. 352 с.
2. Кравчук А.Д., Потапов А.А., Корниенко В.Н. и др. Реконструкция посттравматических костных дефектов с использованием компьютерного моделирования. Мат. III съезда нейрохирургов России. СПб., 2002: 637.
3. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Зельман В.Л. и др. Доказательная нейротравматология; Под ред. А.А. Потапова, Л.Б. Лихтермана. М.: Внешторгиздат, 2003. 517 с.
4. Сипитый В.И., Гунько Б.В., Бабалян Ю.А. Восстановительное хирургическое лечение больных с последствиями тяжелой черепно-лицевой травмы в виде фронтоорбитальных костных дефектов. Актуальные проблемы медицины и биологии 2004; 1: 357–364.
5. Saringer W., Nobauer-Huhmann I., Knosp E. Cranioplasty with individual carbon fibre reinforced polymere (CFRP) medical grade implants based on CAD/CAM technique. Acta Neurochirurgica (Wien) 2002; 144, 11: 1193–1203.
6. Toth B.A., Ellis D.S., Stewart W.B. Computer-designed prostheses for orbitocranial reconstruction. Plastic Reconstructive Surgery 1988; 81, 3: 315–324.

7. Иванов А., Рогинский В., Гладиллин Е. Методы статического и динамического компьютерного трехмерного моделирования твердых и мягких тканей лица в хирургическом лечении детей с патологией в черепно-челюстно-лицевой области. Мат. IV съезда нейрохирургов России. М., 2006: 539.

8. Кардаш А.М., Гохфельд И.Г., Кардаш А.К. Пластика костных дефектов черепа сложной конфигурации титановыми пластинами. Укр. нейрохирург. журн. 2006; 1: 9–10.

9. Abe M., Tabuchi K., Goto M., Uchino A. Model-based surgical planning and simulation of cranial base surgery. Neurol. Med. Chir. (Tokyo) 1998; 38, 11: 746–751.

10. Muller A., Krishnan K.G., Uhl E., Mast G. The application of rapid prototyping techniques in cranial reconstruction and preoperative planning in neurosurgery. J. of Craniofacial Surgery 2003; 14, 6: 899–914.

11. Лебедев В.В., Крылов В.В., Тиссен Т.П., Халчевский В.М. Компьютерная томография в неотложной нейрохирургии. М.: Медицина, 2005. 360 с.

12. Поммерт А., Пфлессер Б., Риимер М. и др. Визуализация объема в медицине. Открытые системы 1996; 5 (19): 56–61.

13. Пат. України № 79131. Спосіб нейрохірургічного планування при проведенні реконструктивних втручань щодо пластики фронтальноорбітальних кісткових дефектів. О.Г. Аврунін, В.І. Сіпій, Ю.О. Бабалян, В.В. Семенець, О.О. Шамраєва. Опубл. 25.05.07, бюл. № 7.

14. Пат. України № 75748. Спосіб пластики фронтальноорбітальних кісткових дефектів. В.І. Сіпій, Б.В. Гунько, Ю.О. Бабалян. Опубл. 15.05.06, бюл. № 5.

КОМП'ЮТЕРНО-МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ІМПЛАНТАТІВ ДЛЯ КРАНІОПЛАСТИКИ ФРОНТООРБИТАЛЬНИХ КІСТКОВИХ ДЕФЕКТІВ

В.І. Сіпій, Ю.О. Бабалян, О.Г. Аврунін

На підставі даних комп'ютерної томографії голови розроблено трьохетапну методику комп'ютерно-математичного моделювання імплантатів для краніопластики фронтальноорбітальних кісткових дефектів, яка дозволяє виконувати розрахунки параметрів імплантату в напівавтоматичному режимі (інтерактивному режимі з максимальним ступенем автоматизації), отримувати 3D візуалізацію об'ємної моделі кісткового дефекту і формувати початкові дані для виготовлення протезу.

Ключові слова: фронтальноорбітальний дефект, краніопластика, імплантат, комп'ютерно-математичне моделювання.

COMPUTER-MATHEMATIC MODELING OF IMPLANTS FOR CRANIOPLASTY OF FRONTOORBITAL OSSEOUS DEFECTS

V.I. Sipyty, Y.A. Babalyan, O.G. Avrunin

Was developed three-staged method of computer-mathematic modeling of implants for cranioplasty of fronto-orbital osseous defects, based on data of computed tomography of cranium, which allow to produce the calculation of parameters of implants in half-automatic mode (interactive mode with maximal degree of automatization), to execute a 3D volume model of bone defect and form basic data for making of implants.

Key words: fronto-orbital defects, cranioplasty, implant, computer-mathematic modeling.

Поступила 13.03.07

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ КАРДИАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ ПО ДАННЫМ ХОБСМЭ № 2 ЗА 2001–2006 ГОДЫ

В.А. Ольховский, М.Ю. Мишин

*Харьковский государственный медицинский университет
Харьковское областное бюро судебно-медицинской экспертизы*

Проведен статистический анализ случаев внезапной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Отмечено, что чаще всего регистрируется смертность от атеросклеротической болезни сердца. Показано, что смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы у мужчин в 2,2 раза выше, чем у женщин. Самая высокая кардиальная смертность отмечается у лиц в возрасте 55 лет и старше. Установлено, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время достаточно высокая как у мужчин, так и у женщин разных возрастных категорий и обусловлена чаще всего атеросклеротической болезнью сердца.

Ключевые слова: *внезапная кардиальная смерть, статистический анализ, сердечно-сосудистые заболевания.*

Проблема судебно-медицинской диагностики различных форм внезапной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время является объектом обширных исследований, что объясняется распространенностью данной патологии. Лица, умершие скоропостижно, являются объектом судебно-медицинской экспертизы, причем основная задача судебно-медицинского эксперта в таких случаях заключается в установлении насильственной смерти. В процессе экспертизы прежде всего необходимо установить признаки заболевания, которое привело к скоропостижной смерти [1, 2].

Скоропостижная смерть может наступить при патологии любой системы организма, но наиболее частой ее причиной являются болезни сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, атеросклеротическая болезнь сердца [3, 4].

Заболевания сердечно-сосудистой системы и патологические процессы, являющиеся осложнениями разных болезней, возникают или впервые проявляются в основном у людей работоспособного возраста и нередко приводят к смерти. Всемирной организацией здравоохранения были опубликованы статистические данные о смертности от ишемической болезни сердца во многих странах, согласно которым в 23 экономически развитых странах мира отмечалось увеличение смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин всех возрастов и особенно в 35–44 года. Такое положение не может не вызывать тревоги [4, 5].

Как правило, спецификой судебно-медицинского исследования трупов лиц, умерших скоропостижно, является отсутствие меди-

цинской документации, поэтому установление причины смерти и судебно-медицинский диагноз основывается только на морфологических данных. Однако из-за того что летальный исход наступает очень быстро, макроскопические изменения в миокарде нередко отсутствуют, а патофизиологические механизмы скоропостижной смерти раскрыты не до конца [5–8]. Таким образом, диагностика скоропостижной смерти от острых форм ишемической болезни сердца в судебно-медицинской практике сохраняет свою актуальность до настоящего времени.

Целью данного исследования явилось изучение динамики кардиальной смерти за 2001–2006 годы в зависимости от возраста и пола.

Материал и методы. Объектом изучения явились архивные данные: акты судебно-медицинского исследования трупов, реестры вскрытий отдела экспертизы трупов Харьковского областного бюро судебно-медицинской экспертизы (ХОБСМЭ) отделения № 2 за 2001–2006 годы. Для статистической обработки результатов применяли общепринятые формулы. Использовали методы процентных сравнений и параметрической статистики с вычислением средней арифметической, стандартной ошибки и показателя достоверности. Различия показателей оценивали путем вычисления доверительного коэффициента (p). Результаты считали достоверными при уровне значимости 95 % ($p \leq 0,05$), что принято при оценке результатов биологических исследований [9]. При определении достоверности двух независимых выборок с числом наблюдений меньше 20 использовали таблицы В.С. Генеса [10]. Результаты обработаны с использовани-

ем пакета статистических программ и методов вариационной статистики [11, 12].

Результаты. Как показывают данные ХОБСМЭ (отделения № 2) за 2001–2006 годы, касающиеся судебно-медицинского исследования трупов, наблюдается высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (79,1–95,3 %).

По сведениям архива отделения № 2 отдела экспертизы трупов ХОБСМЭ в 2001–2006 годах было проведено 11 794 вскрытия, в том числе умерших ненасильственной смертью — 7 112. Из них внезапная кардиальная смерть наступила в 86,8 % случаев.

В структуре ненасильственной смерти число умерших от заболеваний системы кровообращения достигло 6 173 человек, что составило 52,3 % от общей смертности. Особенностью скоростной смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях является то, что 30–40 % от общего числа умерших погибают в первые десятки минут от начала заболевания и примерно столько же в последующие 2 часа.

Проанализировав данные случаев скоростной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, мы установили, что первое место занимает смертность от атеросклеротической болезни сердца — 63,9 %; весомое место занимают кардиомиопатии: алкогольная — 18,8 %, дилатационная — 0,6 %; гипертоническая болезнь — 5,8 %; острый инфаркт миокарда без гемоперикарда — 1,8 %; прочие (перикардит, стенозирующий коронаросклероз, постинфарктный кардиосклероз, коронарокардиосклероз, порок сердца, аневризма аорты, геморрагический инсульт, тромбоз коронарных артерий) — 9,1 %.

Динамическая картина смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от пола и возраста умерших следующая. Мужчин погибает в 2 раза больше, чем женщин, фактически независимо от возраста. Так, среди погибших от сердечно-сосудистых заболеваний в 2001–2006 годах, было 4 125 мужчин и 2 048 женщин. В 2001 году смертность среди мужчин от сердечно-сосудистых заболеваний была в 1,5 раза выше, чем среди женщин, в 2002-м — в 2,2 раза, в 2003-м — в 2 раза, в 2004-м — тоже в 2 раза, в 2005-м — в 2,2 раза, в 2006-м — в 2,3 раза. Причем имеется тенденция к увеличению смертности как мужчин, так и женщин в возрастной категории 55 лет и старше в 1,5 раза относительно суммарной смертности в других возрастных категориях. Так, у лиц в возрасте 41–54 лет этот показатель увеличивается и становится равным 1,9. При изучении динамики смертности среди мужчин и женщин в соответствии с возрастом в 2004 году получены следующие показатели: если в возрастной категории 41–54 года у муж-

чин в 1,7 раза чаще констатировали внезапную кардиальную смерть, то в возрастной категории 55 лет и старше имеется тенденция к увеличению летальности у женщин в 1,3 раза относительно общей летальности во всех возрастных категориях. Наблюдается тенденция к увеличению летальности от сердечно-сосудистых заболеваний как у мужчин, так и у женщин в возрастной категории 55 лет и старше (60,8 и 76,9 % соответственно), при этом мужская смертность от сердечно-сосудистых заболеваний превышает женскую в возрастной категории «средний возраст» (рис. 1).

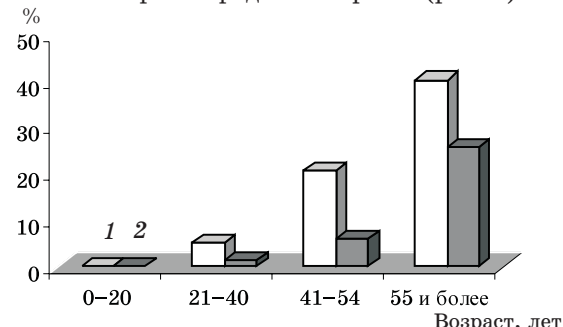


Рис. 1. Отношение количества случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний к полу умерших (выборка за 2004 год), %: 1 — мужчины; 2 — женщины

Отношение количества случаев летальности от сердечно-сосудистых заболеваний среди мужчин к общему количеству смертей от данной патологии в 2004 году в возрастных категориях 21–40 лет и 41–54 года превышает таковое среди женщин в 3,4 раза, а в категории 55 лет и старше — в 1,6 раза (рис. 2).

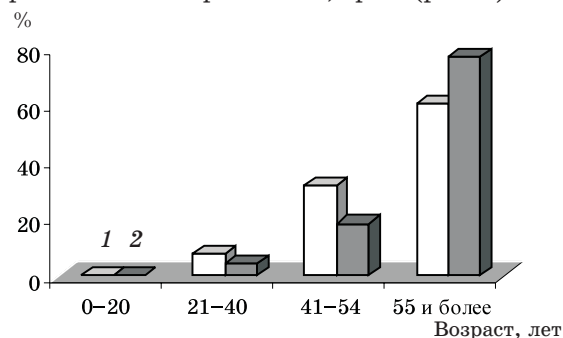


Рис. 2. Отношение количества случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний среди мужчин (1) и женщин (2) к общему количеству внезапной кардиальной смерти (выборка за 2004 год), %

Выводы

1. Смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы у мужчин в 2,2 раза выше, чем у женщин (68,7 и 31,3 % соответственно).

2. Самая высокая кардиальная смертность отмечается в возрасте 55 лет и больше (64,6 %), причем у женщин чаще, чем у мужчин (75,7 и 55,7 % соответственно). В возрастных группах 21–40 лет и 41–54 года общий процент

смертності невисок (6,5 і 28,8 % відповідно), а смертність чоловіків набагато вище, ніж смертність жінок (5,9 і 1,2 %; 35,3 і 20,7 % відповідно).

3. Проведений статистичний аналіз кардіальної смертності показує, що загалом реєструється смерть від атеросклеротичної хвороби серця (63,9 %).

Список літератури

1. *Кактурский Л.В.* Внезапная сердечная смерть (клиническая морфология). М.: Медицина для всех, 2000. 127 с.
2. *Кузнецов О.Г.* Судебно-медицинская диагностика внезапной смерти в случае поражения ведущей системы сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2002. 19 с.
3. *Автандилов Г.Г.* Динамика атеросклеротического процесса (вопросы морфогенеза и патогенеза). М.: Медицина, 1970. 208 с.
4. *Мазур Н.А.* Острый коронарный синдром. Тер. архив 1999; 12: 5–8.
5. *Липовецкий Б.М.* Внезапная сердечная смерть. Тер. архив 1992; 12: 108–112.
6. *Рыбакова М.Г.* Внезапная сердечная смерть: Пособие для врачей; Под ред. Г.Б. Ковальского. СПб., 2000; 34. 30 с.
7. *Томилин В.В., Пашиян Г.А.* Руководство по судебной медицине. М.: Медицина, 2001. 575 с.
8. *Шестов Д.Б., Плавинская С.И., Мухина Н.А. и др.* Эпидемиология внезапной сердечной смерти. Мат. 1-й Северо-Запад. научн.-практ. конференции по проблемам внезапной сердечной смерти. СПб., 1996: 11–12.
9. *Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В.* Методы обработки медицинской информации: Учебное пособие. К.: Вища школа, 1991. 271 с.
10. *Генес В.С.* Таблицы достоверных различий между группами наблюдений по качественным показателям: Пособие по статистической обработке параметров наблюдений и опытов в медицине и биологии. М.: Медицина, 1964. 79 с.
11. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000. 320 с.
12. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2002. 321 с.

СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ДИНАМІКИ КАРДІАЛЬНОЇ СМЕРТНОСТІ ЗА ДАНИМИ ХОБСМЕ № 2 ЗА 2001–2006 РОКИ

В.О. Ольховський, М.Ю. Мішин

Проведено статистичний аналіз випадків раптової смерті від серцево-судинних захворювань. Відмічено, що найчастіше реєструється смертність від атеросклеротичної хвороби серця. Показано, що смертність від захворювань серцево-судинної системи у чоловіків у 2,2 рази вище, ніж у жінок. Найбільш висока кардіальна смертність відмічається у осіб у віці 55 років й старше. Встановлено, що смертність від серцево-судинних захворювань у теперішній час досить висока як у чоловіків, так і у жінок різних вікових категорій й спричинена найчастіше атеросклеротичною хворобою серця.

Ключові слова: раптова кардіальна смерть, статистичний аналіз, серцево-судинні захворювання.

THE STATISTICAL ANALYSIS OF CARDIAL DEATH RATE DYNAMICS BASED ON DATA OF KRAJMEO № 2 FOR 2001–2006 YEARS

V.A. Olkhovskiy, M.Yu. Mishin

The statistical analysis of sudden death from cardiovascular diseases was conducted. It was noted that the death rate from atherosclerotic heart disease is the most often registered. It was shown, that the death rate from cardiovascular diseases beside men is in 2,2 times above than beside women. The most higher cardiac death rate is noted at persons in age of 55 years and after. It was determined, that now the death rate from cardiovascular diseases is enough higher both beside men and women of different age categories and is most often conditioned by atherosclerotic heart disease.

Key words: sudden cardiac death, statistical analysis, cardiovascular disease.

Поступила 11.06.07

ТЕРАПІЯ

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛА
И ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ*Н.И. Питецкая**Харьковский государственный медицинский университет*

Представлены основные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин в возрасте от 30 до 69 лет с артериальной гипертензией. Установлена их взаимосвязь с полом. Подчеркнута необходимость проведения профилактических мероприятий у больных артериальной гипертензией независимо от пола и возраста.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, женщины, мужчины, возраст, факторы риска.

Заболевания сердечно-сосудистой системы — важнейшая медико-социальная проблема. Они занимают первое место среди всех причин смертности как у мужчин, так и у женщин. Согласно данным статистики, у женщин возрастной группы 45–64 года сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) встречаются почти в 3 раза реже, чем у мужчин, к 65 годам этот показатель приближается к таковому у мужчин, а в возрасте до 75 лет у женщин он даже выше, чем у мужчин того же возраста [1].

Общепризнанные факторы риска развития ССЗ имеют важное значение как для мужчин, так и для женщин. При этом артериальная гипертензия (АГ) продолжает оставаться ведущим фактором риска возникновения таких осложнений, как инфаркт миокарда и мозговой инсульт. Известно, что АГ у женщин в репродуктивном периоде возникает реже, чем у мужчин [2]. Это связано с тем, что у женщин до менопаузы регулярные кровопотери приводят к уменьшению общего объема циркулирующей крови и гематокрита, что способствует снижению общего периферического сопротивления сосудов. Эти различия уменьшаются у лиц в возрасте около 50 лет в связи с тем, что в этот период в организме женщины происходят физиологические изменения [3]. На протяжении последующих 4–5 лет частота АГ у женщин удваивается. В дальнейшем распространенность АГ превышает этот показатель у мужчин [4]. Подобная тенденция наблюдается во многих странах [5].

Поскольку возникновению ССЗ способствуют и другие факторы риска, такие как ожирение, курение, наследственная отягощен-

ность, стрессы и др., целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи пола и основных прогностически значимых факторов риска развития ССЗ у больных с АГ в различных возрастных группах.

Материал и методы. Обследовано 210 женщин и 46 мужчин с АГ. Средний возраст женщин составил $(53,34 \pm 0,57)$ года, мужчин — $(50,34 \pm 0,57)$ года. Верификацию диагноза, определение степени АГ осуществляли на основании клинико-анамнестического и лабораторно-инструментального исследований с использованием критериев, рекомендованных Украинским обществом кардиологов (2004 г.) и Европейским обществом кардиологов/Европейским обществом артериальной гипертензии [6]. С помощью разработанных нами анкет выясняли характер трудовой деятельности, физическую активность, частоту психоэмоциональных нагрузок (ПЭН), семейный анамнез, а также наличие таких факторов риска развития ССЗ, как курение, алкоголь, чрезмерное потребление соли [7]. Для выявления ожирения использовали индекс массы тела, который рассчитывали как отношение массы тела (в кг) к росту (в м²). Степень ожирения оценивали согласно классификации ВОЗ (2003 г.).

Статистическую обработку данных проводили стандартными методами с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Оценку вероятности расхождения средних величин проводили с использованием парного *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Возраст обследованных лиц находился в пределах от 30

до 69 лет. По степени АГ они распределились следующим образом (табл. 1). Как у мужчин, так и у женщин в возрасте от 30 до 40 лет чаще всего наблюдалась АГ II степени (60,0 и 66,7 % соответственно). У больных всех возрастных групп после 40 лет преобладала АГ III степени. При этом у мужчин старше 40 лет АГ I степени не была выявлена. Распространенность АГ III степени у мужчин в возрастной группе 40–49 лет значительно превышала таковую у женщин (66,7 и 54,5 % соответственно), что, по-видимому, обусловлено протекторным воздействием эстрогенов у последних. Однако в возрастной группе 50–59 лет у женщин этот показатель достигает 70,0 %, у мужчин — 50,0 % [4]. Более высокий уровень артериального давления у женщин старше 50 лет, вероятно, связан с дефицитом эстрогенов вследствие наступления менопаузы [8, 9].

При анкетировании выявлено (табл. 2), что у 58,7 % обследованных мужчин и 52,9 % обследованных женщин преобладал умственный характер профессиональной деятельности. При сопоставлении полученных данных с учетом возраста и пола установлено, что в возрастной группе от 30 до 39 лет было 70,0 % мужчин и 33,3 % женщин с ограниченной физической нагрузкой, в возрастной группе от 40 до 49 лет — 50,0 % мужчин и 43,6 % женщин, в возрастной группе от 50 до 59 лет — 50,0 % мужчин и 55,6 % женщин, в возрастной группе от 60 до 69 лет — 66,7 % мужчин и 62,3 % женщин.

ПЭН зафиксированы у всех обследованных лиц. При этом 39,1 % мужчин и 30,0 % женщин отмечали их редко, 50,0 % мужчин и 50,9 % женщин — часто, 10,9 % мужчин и 19,0 % женщин — постоянно. Установлено, что в каждой возрастной категории женщин преобладали лица, в анамнезе которых зафиксированы частые ПЭН. У мужчин до 40 лет ПЭН выявлены в 60,0 % случаев, после 40 лет их частота снижается и в возрастной категории 60–69 лет достигает 33,3 %.

Регулярно курили 9,0 % обследованных женщин и 30,4 % мужчин. В возрастной группе до 50 лет выявлено 21,7 % курящих мужчин и 8,7 % курящих женщин. В возрастной группе после 50 лет количество курящих мужчин уменьшилось в 2,5 раза, женщин — в 3 раза и составило 8,7 и 2,9 % соответственно.

Процент лиц, умеренно употребляющих алкоголь, среди мужчин и женщин был практически одинаков и составил 73,9 и 75,2 % соответственно. При этом следует отметить, что в возрастной группе до 40 лет алкоголь употребляли все обследованные женщины и 50,0 % обследованных мужчин. В каждой женской возрастной группе после 40 лет количество употребляющих алкоголь уменьшается и составляет в группе 40–49-летних 89,1 %, в группе 50–59-летних — 71,1 %, в группе 60–69-летних — 62,3 %. Обратная зависимость наблюдается среди мужчин. В возрастной группе 40–49-летних больные, употребляющие алкоголь, составили уже 75 %, в возрастной груп-

Таблица 1. Распределение обследованных больных разного пола и возраста в зависимости от уровня артериального давления

Возрастная группа	Пол	Степень АГ					
		I		II		III	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
30–39 лет	Мужчины (n=10)	2	20,0	6	60,0	2	20,0
	Женщины (n=12)	3	25,0	8	66,7	1	8,3
40–49 лет	Мужчины (n=12)	–	–	4	33,3	8	66,7
	Женщины (n=55)	2	3,6	23	41,8	30	54,5
50–59 лет	Мужчины (n=12)	–	–	6	50,0	6	50,0
	Женщины (n=90)	3	3,3	24	26,7	63	70,0
60–69 лет	Мужчины (n=12)	–	–	3	25,0	9	75,0
	Женщины (n=53)	–	–	5	9,4	48	90,6

Таблица 2. Факторы риска развития ССЗ по результатам анкетирования

Пол	Характер работы				ПЭН		Курение		Алкоголь		Избыточное потребление поваренной соли	
	умственный		физический									
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	27	58,7	19	41,3	46	100	14	30,4	34	73,9	11	23,9
Женщины	111	52,9	99	47,1	210	100	19	9,0	158	75,2	81	38,6

пе 50–59-летних — 91,7 %, а в группе 60–69-летних их количество снизилось до 75,0 %.

Избыточное потребление поваренной соли выявлено у 23,9 % мужчин и у 38,6 % женщин. Причем изредка досаливали пищу 4,3 % мужчин и 22,4 % женщин. Постоянно досаливали пищу 19,6 % мужчин и 16,25 % женщин. Обращает на себя внимание выявленная тенденция к избыточному потреблению поваренной соли как мужчинами, так и женщинами старше 40 лет.

При анализе данных семейного анамнеза (табл. 3) выявлено, что у 55,7 % женщин и 39,0 % мужчин наследственность по АГ отягощена по линии матери, у 23,8 % женщин и 26,1 % мужчин — по линии отца, у 10,0 % женщин и 13,0 % мужчин — по линии отца и матери.

Таблица 3. Распределение обследованных с АГ по фенотипу родителей

Пол	АГ						Родители без АГ	
	у матери		у отца		в том числе у отца и матери		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Мужчины	18	39,0	12	26,1	6	13	16	34,8
Женщины	117	55,7	50	23,8	21	10	36	17,1

Таблица 4. Клинико-антропометрическая характеристика обследованных лиц

Возрастная группа	Пол	Нормальная масса		Избыточная масса		Ожирение	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
30–39 лет	Мужчины	3	30,0	1	10,0	6	60,0
	Женщины	2	16,7	5	41,7	5	41,7
40–49 лет	Мужчины	2	16,7	7	58,3	3	25,0
	Женщины	6	10,9	23	41,8	26	47,3
50–59 лет	Мужчины	3	25,0	4	33,3	5	41,7
	Женщины	6	6,7	38	42,2	46	51,1
60–69 лет	Мужчины	3	25,0	6	50,0	3	25,0
	Женщины	8	15,1	16	30,2	29	54,7

Инсульт зафиксирован у 20,0 % матерей и у 12,9 % отцов обследованных женщин, а также у 8,7 % матерей и у 10,9 % отцов обследованных мужчин. Инфаркт перенесли 3,8 % матерей и 4,8 % отцов обследованных женщин, а также 8,7 % матерей и 6,5 % отцов обследованных мужчин.

В ходе анализа антропометрических показателей (табл. 4) выявлено, что 23,9 % мужчин и 10,5 % женщин имели нормальную массу, 39,1 % мужчин и 39,0 % женщин — избыточную массу, 37,0 % мужчин и 50,5 % женщин страдали ожирением.

Наибольшее количество мужчин с избыточной массой тела выявлено в возрастных

группах 40–49 и 60–69 лет (58,8 и 50,0 % соответственно), женщин — в возрастных группах от 30 до 59 лет (41,7; 41,8; 42,2 % соответственно). Мужчины с ожирением чаще всего встречались в возрастных группах 30–39 и 50–59 лет (60,0 и 41,7 % соответственно). В каждой возрастной группе женщин старше 40 лет преобладали женщины с ожирением.

Выводы

1. До 40 лет как у мужчин, так и у женщин преобладает артериальная гипертензия II степени, после 40 лет — III степени.

2. Распространенность артериальной гипертензии III степени в возрастной группе 40–49 лет у мужчин составила 66,7 %, у женщин — 54,5 %, а в возрастной группе 50–59 лет у мужчин — 50,0 %, у женщин — 70,0 %.

3. Умственный характер трудовой деятельности и частые психоэмоциональные нагрузки встречаются с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин.

4. Мужчины с артериальной гипертензией курят почти в 3,5 раза чаще, чем женщины с артериальной гипертензией.

5. Отягощенная наследственность по линии матери у женщин с артериальной гипертензией в 1,4 раза выше, чем у мужчин.

6. Среди больных артериальной гипертензией женщины с нормальной массой встречаются значительно реже (во всех возрастных группах), чем мужчины. Для них более характерны избыточная масса и ожирение.

Список литературы

1. *Сметник В.П.* Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. *Consilium medicum. Экстравыпуск* 2002; 3–6.
2. *Rosenthal T., Oparil S.* Hypertension in women. *J. Hum. Hypertens.* 2000; 14, 10–11: 691–704.
3. *Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А., Капустина А.В.* Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. *Русск. мед. журн.* 1997; 5: 551–558.
4. *Дядык А.И., Багрий А.Э., Воробьев А.С., Яковенко В.Г.* Артериальная гипертензия у женщин: вопросы эпидемиологии, патофизиологии, лечения. *Серце і судини* 2007; 1: 116–120.
5. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 154–183.
6. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
7. *Свищенко Е.П., Сиренко Ю.Н., Горбась И.Н.* Рекомендации для пациентов с артериальной гипертензией. К., 2006. 16 с.
8. *Posner B.M., Cupples L.A., Miller D.R. et al.* Diet, menopause and serum cholesterol levels in women the Framingham Study. *Am. Heart. J.* 1993; 125: 483–489.
9. *Мітченко О.І.* Менопаузальний метаболічний синдром. *Нова медицина* 2005; 4: 18–23.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СТАТІ ТА ОСНОВНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ***Н.І. Питецька***

Подано основні фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань у чоловіків та жінок у віці від 30 до 69 років з артеріальною гіпертензією. Встановлено їхній взаємозв'язок зі статтю. Підкреслено необхідність проведення профілактичних заходів у хворих на артеріальну гіпертензію незалежно від статі та віку.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, жінки, чоловіки, вік, фактори ризику.

THE RELATION BETWEEN AGE AND MAIN RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES' DEVELOPMENT***Н.І. Pytetskaja***

Main risk factors of cardiovascular diseases' development in men and women from 30 to 69 years old with arterial hypertension were described. Their relation with age was established. Necessity of prophylactic measures in patients with arterial hypertension was underlined.

Key words: arterial hypertension, women, men, age, risk factors.

Поступила 15.06.07

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Д.В. Ольховский

Харьковский государственный медицинский университет

В целях оценки наличия гиперурикемии у больных с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью разной степени тяжести, а также изучения взаимосвязи данного нарушения пуринового обмена с другими компонентами синдрома обследованы 104 пациента, 74 из которых страдали хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом, 12 пациентов имели неполный метаболический синдром, 18 — полный метаболический синдром. У всех пациентов изучали состояние инсулинового, углеводного, жирового и пуринового обмена. Установлено, что гиперурикемия 415 мкмоль/л и выше чаще встречается у больных хронической сердечной недостаточностью с полной клинической картиной «смертельного квартета», чем у лиц с отдельными признаками инсулинорезистентности, возникает параллельно с развитием нарушения жирового и углеводного обмена и нарастает по мере прогрессирования метаболического синдрома. Показано, что гиперурикемию целесообразно рассматривать как ранний метаболический фактор прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных с синдромом инсулинорезистентности.

Ключевые слова: метаболический синдром, синдром инсулинорезистентности, гиперурикемия, хроническая сердечная недостаточность.

Традиционно гиперурикемия ассоциировалась с повышенным риском развития подагрических артритов, уратных тофусов и нефролитиаза. Но в последние годы описан уратный тубулоинтерстициальный нефрит — заболевание, единственным проявлением которого может быть развитие артериальной гипертензии [1–3]. Нарушение пуринового обмена может играть важную роль в патогенезе формирования развернутой клинической картины метаболического синдрома (МС), который, в свою очередь, может быть стартовым механизмом в каскаде патогенетических составляющих хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4–7]. Гиперурикемия также может являться ранним неблагоприятным маркером развития у больных МС и тяжести ХСН. Однако выделение гиперурикемии в качестве составляющей части МС у больных с ХСН не является общепризнанным.

Цель исследования — оценка наличия гиперурикемии у больных ХСН с явлениями МС, а также взаимосвязь с составляющими факторами синдрома инсулинорезистентности на фоне ХСН.

Материал и методы. На клинической базе кафедры госпитальной терапии и клинической иммунологии ХГМУ в терапевтическом и кардиологическом отделениях 27-й городской клинической больницы обследовано 104 пациента: 63 (60,58 %) женщины и 41 (39,42 %) мужчина — в возрасте от 22 до 72 лет, средний возраст пациентов — $(55,64 \pm 5,43)$ лет.

Обследуемые пациенты были разделены на группы: 1-я — 74 пациента с ИБС и ХСН; 2-я — 12 пациентов с неполным МС и 3-я — 18 больных, у которых установлен диагноз МС. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Функциональный класс (ФК) ХСН определяли согласно Классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца NYHA (1964 г.): I ФК ХСН диагностирован у 20 (19,23 %) больных, II ФК — у 30 (28,85 %), III ФК — у 27 (25,96 %), IV ФК не выявлен.

Определяли фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) в сыворотке венозной крови, взятой натощак.

Диагноз ожирения ставили при величине индекса массы тела (ИМТ) 30 кг/м^2 и более согласно классификации ВОЗ.

Для определения МС использовали критерии экспертной комиссии Национальной (США) образовательной программы по выявлению, оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых (Adult Treatment Panel, АТР III) [8].

Всем пациентам проводили комплексную оценку углеводного обмена, включавшую в себя определение уровня глюкозы в венозной крови и иммунореактивного инсулина (ИРИ) в плазме венозной крови, взятой натощак.

Углеводный обмен считали нормальным, если уровень глюкозы в венозной крови натощак был менее $6,4 \text{ ммоль/л}$, а через 2 ч после нагрузки глюкозой — менее $7,8 \text{ ммоль/л}$.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемых больных

Показатель	ХСН + МС		Неполный МС		МС	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
Количество обследованных	28 (26,92 %)	46 (44,23 %)	3 (2,88 %)	9 (8,65 %)	10 (9,32 %)	8 (7,69 %)
Всего	74 (71,15 %)		12 (11,54 %)		18 (17,31 %)	
Средний возраст	55,5±1,85	59,93±5,92	44,36±13,38		45,83±13,82	

Если уровень глюкозы натощак был менее 6,4 ммоль/л, но через 2 ч находился в пределах от 7,8 до 11,1 ммоль/л, то это состояние классифицировалось как нарушение толерантности к глюкозе. Если же уровень глюкозы в крови превышал 6,4 ммоль/л натощак и/или 11,1 ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой, то в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1991 г.) ставился вопрос о постановке диагноза СД 2-го типа.

Концентрацию инсулина оценивали по следующим показателям: концентрации ИРИ в плазме крови натощак и через 2 ч после углеводной нагрузки (ИРИ-1), а также площадь под инсулиновой кривой, рассчитанная как сумма концентраций ИРИ во время всех определений (ИРИ-2). Критерием инсулинорезистентности/гиперинсулинемии являлись уровень ИРИ-0 более 12,5 мкЕд/мл и/или ИРИ-2 более 80 мкЕд/мл [8, 9].

Дислипидемию, характерную для синдрома инсулинорезистентности (гипертриглицеридемию и/или гипоальфа-холестеринемию), определяли при уровне триглицеридов (ТГ) выше 2,2 ммоль/л и/или уровне холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ниже 0,9 ммоль/л [4].

Результаты и их обсуждение. Гиперурикемия: уровень мочевой кислоты (МК) у женщин выше 0,41 ммоль/л, у мужчин выше 0,50 ммоль/л — выявлена у 64 (61,53 %) человек: у 42 (40,38 %) женщин и у 22 (21,15 %) мужчин. Данные с учетом клинической характеристики больных представлены в табл. 2.

Таблица 2. Распределение гиперурикемии в клинических группах

Группа обследованных	ХСН + МС		Неполный и полный МС	
	абс.	%	абс.	%
Все обследованные				
мужчины	28	26,92	13	12,50
женщины	46	44,23	17	16,35
всего	74	71,15	30	28,85
Обследованные с гиперурикемией				
мужчины	17	16,35	7	6,73
женщины	30	28,85	10	9,62
всего	47	45,19	17	16,35

Для более углубленного анализа взаимосвязи уровня урикемии с компонентами МС и ФК ХСН мы разделили всех обследованных лиц по результатам проведенного исследования на пять клинических групп (табл. 3). В первую группу были объединены 12 больных, которые имели неполный МС и не страдали ХСН, а также характеризовались нормальными показателями ИРИ-0 и ИРИ-2 (неполный МС). Во вторую группу вошли 18 больных, имевших полную картину МС без признаков ХСН. У больных остальных групп МС различной степени выраженности развился на фоне ХСН трех ФК: с I ФК — 20 человек, со II ФК — 30 и с III ФК — 27.

При анализе выяснилось, что все исследуемые показатели, в том числе и гиперурикемия, имеют прямо пропорциональную зависимость как от ФК ХСН, так и от наличия компонентов и самого МС. Следует отметить, что показатели активности ФНО-α практически не различались в группах больных с неполным и полным «смертельным квартетом» [10], в то время как показатели МК уже повышались у пациентов с начальными проявлениями МС. Кроме того, выявлено, что уже у 10 больных с МС отмечалось повышение уровня МК в крови наряду с триглицеридемией и снижением уровня ХС ЛПВП в крови, в то время как показатель активности ФНО-α по-прежнему не изменялся.

Проанализировав индивидуальное распределение величин концентрации МК в крови среди лиц всех клинических групп, мы при-

Таблиця 3. Показатели пуринового обмена, артериального давления, жирового и углеводного обмена, активности ФНО- α у больных с МС и ХСН различных ФК ($M \pm m$)

Показатель	Неполный МС (n=12)	МС (n=18)	ХСН + МС		
			I ФК (n=20)	II ФК (n=30)	III ФК (n=24)
Возраст, лет	55,25 \pm 15,95	45,0 \pm 10,6	56,50 \pm 12,63	55,65 \pm 8,12	55,79 \pm 21,08
МК, мкмоль/л	0,410 \pm 0,024	0,49 \pm 0,02	0,512 \pm 0,040	0,525 \pm 0,020	0,537 \pm 0,020
Масса, кг	93,0 \pm 3,4	96,9 \pm 4,3	98,7 \pm 2,9	104,2 \pm 2,4	108,4 \pm 3,4
ИМТ, кг/м ²	26,8 \pm 1,0	30,7 \pm 1,4	30,1 \pm 0,7	33,2 \pm 0,8	35,8 \pm 0,8
САД, мм рт. ст.	140,2 \pm 2,4	163,9 \pm 6,9	145,5 \pm 2,6	150,0 \pm 2,9	172,4 \pm 5,0
ДАД, мм рт. ст.	87,4 \pm 2,5	101,3 \pm 2,9	98,6 \pm 2,0	101,2 \pm 2,1	105,7 \pm 1,7
ТГ, ммоль/л	1,4 \pm 0,1	2,3 \pm 0,2	1,8 \pm 0,2	3,0 \pm 0,3	3,4 \pm 0,4
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 \pm 0,1	1,0 \pm 0,1	1,2 \pm 0,1	1,0 \pm 0,1	1,2 \pm 0,1
Глюкоза, ммоль/л	5,6 \pm 0,3	6,0 \pm 0,2	6,1 \pm 0,2	6,0 \pm 0,2	6,6 \pm 0,2
ИРИ-0, мкЕд/мл	4,2 \pm 0,8	12,8 \pm 2,5	8,8 \pm 1,3	15,6 \pm 2,3	15,8 \pm 2,1
ИРИ-1, мкЕд/мл	6,8 \pm 2,3	15,0 \pm 4,8	25,1 \pm 4,2	28,7 \pm 7,4	45,9 \pm 9,0
ИРИ-2, мкЕд/мл	40,0 \pm 9,8	128,9 \pm 21,5	136,7 \pm 27,6	119,7 \pm 18,8	159,2 \pm 25,7
ФНО- α , пг/мл	10,01 \pm 3,05	10,66 \pm 3,08	39,75 \pm 16,30	66,49 \pm 4,56	132,56 \pm 12,20

шли к выводу, что уровнем урикемии, характерным для МС, является показатель МК 415 мкмоль/л и выше, что соответствовало данным [11]. В группах пациентов с МС и ХСН гиперурикемия встречалась чаще, и ее среднее значение возросло с ФК ХСН (табл. 4).

водит к задержке натрия и воды, что, в свою очередь, может также являться одним из ведущих патогенетических механизмов развития инсулинорезистентности и ХСН [4, 12, 13]. Вследствие этого гиперурикемия самостоятельно может выступать фактором прогресси-

Таблиця 4. Средние величины гиперурикемии у больных МС с ХСН

Показатель	Признаки МС (n=12)	МС (n=18)	ХСН + МС		
			I ФК (n=20)	II ФК (n=30)	III ФК (n=27)
МК, мкмоль/л	0,410 \pm 0,024	0,49 \pm 0,02	0,512 \pm 0,040	0,525 \pm 0,020	0,537 \pm 0,020
Кол-во случаев гиперурикемии					
абс.	4	10	11	20	21
%*	33,33	55,56	55,00	66,67	77,78

* Процентное содержание от количества пациентов в группе.

В проведенном исследовании гиперурикемия была выявлена у 64 (61,53 %) пациентов, что несколько превышает данные других авторов [2, 3, 11]. Однако встречаемость нарушений пуринового обмена зависела при этом от наличия сопутствующего МС: при его отсутствии она составляла всего 3,85 %, нарастала по мере возрастания ФК ХСН и достигала максимума у 20,19 % пациентов с III ФК ХСН и полным «смертельным квартетом». Кроме того, отмечено, что концентрация МК в крови возрастала с показателями ожирения, гиперинсулинемии, триглицеридемии и гликемии — параметрами, отражающими состояние инсулинорезистентности.

Гиперурикемия и гиперинсулинемия путем воздействия на канальцы почек могут при-

рования ХСН у больных с МС. Косвенным подтверждением этого предположения в нашем исследовании являлся тот факт, что у лиц с клиникой МС без ХСН уровень МК в крови был ниже, чем у больных с клиникой ХСН в сочетании со «смертельным квартетом», и имел тенденцию к снижению у пациентов, имеющих неполный синдром инсулинорезистентности.

Выводы

1. Гиперурикемия встречается чаще у больных хронической сердечной недостаточностью и синдромом инсулинорезистентности, чем у лиц, имеющих полный или неполный метаболический синдром без признаков хронической сердечной недостаточности.

2. Уровень мочевой кислоты в крови ассоциировался с нарушениями жирового и угле-

водного обмена и нарастал по мере прогрессирования метаболического синдрома и функционального класса хронической сердечной недостаточности.

3. Гиперурикемию целесообразно рассматривать как ранний метаболический фактор прогрессирования хронической сердечной недостаточности у лиц с метаболическим синдромом.

Список литературы

1. Балкаров И.М. Распознавание уратного тубулоинтерстициального нефрита с использованием диагностической анкеты. Тер. архив 1999; 6: 57–60.
2. Донсков А.С., Балкаров И.М., Дадина З.М. и др. Уратное поражение почек и метаболические сдвиги у пациентов с артериальной гипертонией. Тер. архив 1999; 6: 53–56.
3. Дядык А.И., Вагрий А.Э. Хроническая сердечная недостаточность. Донецк: Регион, 2005. 549 с.
4. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Яковенко А.Ю. Проблемы диагностики и ведения больных с метаболическим синдромом. Укр. кардиол. журн. 2006; 4: 98–105.
5. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром X. Харьков: Гриф, 2002. 250 с.
6. Амосова Е.Н. Сердечная недостаточность: от новых аспектов патогенеза к совершенствованию диагностики и новым целям лечения. Лікування і діагностика 2000; 2: 7–12.
7. Бондар П.М. Метаболічний синдром. Діагностика і лікування 2001; 4: 24–28.
8. The Expert Panel. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. Circulation 2002; 106: 3143–3421.
9. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Шоничев Д.Г., Лебедева М.В. Нормирование артериальной гипертонии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек. Тер. архив 1999; 6: 23–27.
10. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch. Intern. Med. 1989; 149: 1514–1520.
11. Джанашия П.Х., Диденко В.А. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома? Рос. кардиол. журн. 2001; 1: 29–34.
12. Соколов Е.И., Писаревская А.Л. Висцеральное ожирение как патогенетический фактор ишемической болезни сердца. Кардиология 2007; 1: 11–15.
13. Vanhala M., Kumpusalo E., Takala J. Metabolic syndrome: a cluster of hypertension, dislipidemia and hyperinsulinemia the association with obesity. XVII Congress of the Europ. Society of Cardiology. Aug., 20–24, 1995. Amsterdam, Netherlands. CD Conifer Inform. System, 1995: 488.

ГІПЕРУРИКЕМІЯ І МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ Д.В. Ольховський

З метою оцінки наявності гіперурикемії у хворих з метаболічним синдромом та хронічною серцевою недостатністю різного ступеня тяжкості, а також вивчення взаємозв'язку даного порушення пуринового обміну з іншими компонентами синдромом обстежено 104 пацієнти, 74 з яких страждали на хронічну серцеву недостатність та метаболічний синдром, 12 пацієнтів мали неповний метаболічний синдром, 18 — повний метаболічний синдром. У всіх пацієнтів вивчали стан інсулінового, вуглеводного, жирового і пуринового обміну. Встановлено, що гіперурикемія 415 мкмоль/л і вище частіше зустрічається у хворих на хронічну серцеву недостатність з повною клінічною картиною «смертельного квартету», ніж у осіб з окремими ознаками інсулінорезистентності, виникає паралельно з розвитком порушення жирового і вуглеводного обміну і наростає в міру прогресування метаболічного синдрому. Показано, що гіперурикемію доцільно розглядати як ранній метаболічний фактор прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих з синдромом інсулінорезистентності.

Ключові слова: метаболічний синдром, синдром інсулінорезистентності, гіперурикемія, хронічна серцева недостатність.

HYPERURICEMIA AND METABOLIC SYNDROME AT PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE D.V. Olkhovsky

With the purpose of estimation of presence of giperouricemii at patients with a metabolic syndrome and chronic heart failure of a different degree of heavy, and also study of intercommunication of the given violation of pourin metabolism with other components of syndrome, were inspected a 104 patients: 74 patients suffered on chronic heart failure and metabolic syndrome, 12 patients had some signs metabolic syndrome, and in 18 inspected the diagnosis of metabolic syndrome was definite. At all patients was studied the state of insulin, carbohydrate, fatty and pourin metabolism. It was determined, that hyperuricemia 415 mcmol/l and the higher more frequent meets in sick chronic heart failure with the complete clinical picture of «deadly quartet», than at persons which have the separate signs of insulin resistance only, and arises up parallel with development of violation of fatty and carbohydrate exchange and grows as far as progress of metabolic syndrome. It was shown, that in sick hyperuricemia expediently to consider as the early metabolic factor of progress of chronic heart failure at a patients with syndrome of insulinresistance.

Key words: metabolic syndrome, syndrome of insulinresistance, hyperuricemia, chronic heart failure.

Поступила 05.06.07

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ЭТАПАХ АМБУЛАТОРНОЙ ТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТОМ

И.Д. Федько, Н.В. Макиенко, Н.И. Яблчанский

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

В амбулаторных условиях наблюдали 41 пациента мужского пола с изолированной артериальной гипертензией — горнорабочих подземных и наземных профессий двух угольных шахт Донбасса. Оценивали мощность variability сердечного ритма в доменах очень низких, низких и высоких частот до и спустя 1, 3 и 6 мес терапии эналаприла малеатом в суточной дозе 10–20 мг. Показано, что эналаприла малеат положительно влияет на показатели variability сердечного ритма при лечении горнорабочих с мягкой и умеренной артериальной гипертензией.

Ключевые слова: *variability сердечного ритма, артериальная гипертензия, эналаприла малеат, горнорабочие угольных шахт, амбулаторная терапия.*

Показатель variability сердечного ритма (ВСР) уже более 50 лет успешно используется в клинической практике как важный диагностический и прогностический метод [1, 2]. Работами [3–6] показано, что контроль ВСР позволяет повысить эффективность лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Эналаприла малеат является одним из наиболее часто используемых ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в терапии больных АГ и имеет доказанную эффективность [4, 5, 7].

В доступной литературе отсутствуют сведения об исследованиях, в которых бы изучались изменения показателей ВСР у горнорабочих угольных шахт с АГ, несмотря на то, что последняя является профессиональным заболеванием работников горнорудной промышленности [8].

Целью настоящей работы стало исследование изменений показателей ВСР у горнорабочих угольных шахт с АГ на этапах терапии эналаприла малеатом.

Материал и методы. В амбулаторных условиях наблюдали 41 пациента мужского пола с изолированной АГ, в том числе 19 подземных горнорабочих очистных забоев (ГРОЗ) в возрасте (52 ± 7) лет и 22 наземных горнорабочих очистных забоев (неГРОЗ) в возрасте (54 ± 6) лет. Пациенты неГРОЗ составили группу сравнения. Все пациенты — работники Новодоонецкой и Белозерской угольных шахт Добропольского района Донецкой области. Стаж работы ГРОЗ составил (21 ± 8) лет и неГРОЗ — (26 ± 7) лет.

Распределение пациентов групп ГРОЗ и неГРОЗ по уровню артериального давления

(АД) следующее: мягкая АГ — у 9 и 7 человек, умеренная — у 10 и 12, тяжелая — у 0 и 3. Кризовое течение АГ в анамнезе зафиксировано у 9 пациентов группы неГРОЗ. Стабильная стенокардия напряжения I и II функциональных классов (ФК) найдена у 5 и 7 пациентов группы неГРОЗ и постинфарктный кардиосклероз — у 4. Хроническая сердечная недостаточность I и II ФК отмечена у 9 и 13 пациентов группы неГРОЗ. Мочекислый диатез и мочекаменная болезнь установлены у 8 пациентов группы ГРОЗ и у 6 — группы неГРОЗ.

В исследование в группе ГРОЗ не включали лиц, перенесших инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, страдающих сердечной недостаточностью более I ФК, ожирением, сахарным диабетом и вторичной АГ. В группе неГРОЗ критерии были более мягкими.

До включения в протокол пациенты обеих групп в течение 24 ч не принимали кофе, алкоголь и лекарственные препараты.

Для определения показателей ВСР с помощью компьютерного электрокардиографа «Cardiolab 2000» регистрировали ЭКГ во втором стандартном отведении с обработкой средних 5 мин 7-минутной мониторной записи [1]. Изучали следующие показатели: общую мощность спектра (TP, ms^2) — меру общей мощности регуляции; мощность спектра в диапазоне очень низких частот (VLF, абсолютную, ms^2 ; относительную, %) — меру мощности гуморального звена регуляции; мощность спектра в диапазоне низких частот (LF, абсолютную, ms^2 ; относительную, %) — меру мощности симпатического звена регуляции; мощность спектра в диапазоне высоких частот (HF,

абсолютную, мс^2 ; относительную, %) — меру мощности парасимпатического звена регуляции, отношение мощностей низко- и высокочастотной областей спектра (LF/HF), отражающее симпато/парасимпатический баланс [1].

Включенные в исследование пациенты с АГ — ГРОЗ и неГРОЗ — в амбулаторных условиях получали эналаприла малеат в суточной дозе 10–20 мг с последующим ежедневным контролем АД в домашних условиях и 1 раз в неделю на приеме у врача в фиксированное время. Контроль эффективности терапии пациентов обеих групп осуществляли через 1, 3 и 6 мес от начала терапии.

Для статистической оценки результатов использовали параметрические критерии — среднее значение (M) и стандартное отклонение (sd). Достоверность различий между группами пациентов определяли с помощью критерия Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. Результаты изучения показателей ВСР в сравниваемых группах пациентов до и на этапах терапии эналаприла малеатом представлены в таблице.

Исходно ТР ВСР была выше в группе ГРОЗ, что следует связывать с исходно (при

недостовверных различиях) более тяжелым состоянием пациентов группы неГРОЗ. Данные ТР ВСР в сравниваемых группах пациентов перед началом терапии были статистически недостоверными в принятом 95 % доверительном интервале ($p > 0,05$). Терапия оказывала оптимизирующее влияние на значения ТР ВСР в сравниваемых группах пациентов, что проявлялось некоторым понижением ее значений в группе ГРОЗ и повышением — в группе неГРОЗ. Таким образом, к концу наблюдения она между ними выравнивалась. Различия в значениях ТР ВСР у пациентов двух групп на разных этапах терапии по отношению к установленным до ее проведения оказывались статистически незначимыми ($p > 0,05$). Полученные результаты согласуются с данными [3–5, 9] и находят объяснение в фармакокинетике и фармакодинамике эналаприла малеата.

До начала терапии VLF оказалась практически одинаковой у пациентов обеих групп (различия статистически недостоверны в принятом 95 % доверительном интервале, $p > 0,05$). На этапах терапии изменения VLF у пациентов обеих групп носили характер тенденции с повышением в группе ГРОЗ и понижением в

Показатели ВСР у пациентов групп ГРОЗ и неГРОЗ на этапах терапии эналаприла малеатом (M±sd)

Показатель	Срок исследования	Группы пациентов	
		ГРОЗ	неГРОЗ
ТР, мс^2	До лечения	1459±1043	994±360
	Через 1 мес терапии	1218±702	1311±772
	Через 3 мес терапии	1334±628	1207±424
	Через 6 мес терапии	1293±555	1281±376
VLF, мс^2	До лечения	410±289	412±90
	Через 1 мес терапии	401±186	470±239
	Через 3 мес терапии	418±352	443±347
	Через 6 мес терапии	411±264	459±330
LF, мс^2	До лечения	558±422	518±205
	Через 1 мес терапии	437±221	383±165
	Через 3 мес терапии	437±221	243±229
	Через 6 мес терапии	428±196	355±199
HF, мс^2	До лечения	277±184	289±99
	Через 1 мес терапии	372±214	297±135
	Через 3 мес терапии	449±245	292±150
	Через 6 мес терапии	471±231	366±117
LF/HF	До лечения	2,2±1,6	1,8±1,1
	Через 1 мес терапии	1,2±0,7	1,2±0,9
	Через 3 мес терапии	0,9±0,5	1,1±0,7
	Через 6 мес терапии	0,9±0,7	1,1±0,6

групі неГРОЗ. Ети результати також знаходять пояснення в клінічній фармакології еналаприла малеата [4, 9].

LF BCP у пацієнтів порівнюваних груп до початку терапії була більше VLF BCP, що знаходить пояснення в характерній цьому візиту симпатическої гіперактивності в формуванні АГ [4, 9], однак ступінь різних показателів в обох групах пацієнтів була статистически недостоверною ($p > 0,05$). В ході терапії LF BCP у пацієнтів обох груп понижалась, при цьому ступінь її понижання недостоверно була більшесильною в групі неГРОЗ. Понижання LF BCP знаходить пояснення в фармакокінетическій і фармакодинаміческій еналаприла малеата [5].

HF BCP до початку терапії була більшесильною у пацієнтів групи неГРОЗ, чим ГРОЗ (розличия в 95 % доверительном інтервалі статистически недостоверні, $p > 0,05$). В процесі лічення еналаприла малеатом происходило підвищення HF BCP в обох групах пацієнтів, більшесильне в групі ГРОЗ (розличия в 95 % доверительном інтервалі статистически недостоверні, $p > 0,05$).

Динаміка сумесних змін LF BCP і HF BCP отражена в відношенні LF/HF, являючеся мірою симпатовагального балансу (рисунок).

Полученні результати показують позитивне впливання еналаприла малеата на показателі BCP у больних АГ в групах ГРОЗ і неГРОЗ, що соотнесітьс с даними [3–5, 7]

Список литературы

1. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С. и др. Исследуем регуляторные процессы. Донецк: ЧП Бугасова, 2005. 196 с.
2. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В., Мартимьянова Л.А. Неотъемлемая часть современной кардиологии. Серия: для настоящих врачей. Харьков, 2006. 187 с.
3. Боровков Н.Н., Сидорова Н.В. 24-часовой профиль артериального давления и вариабельности сердечного ритма у пациентов с артериальной гипертензией. Клини. медицина 2002; 80 (7): 19–21.
4. Каменская Э.П. Влияние эналаприла малеата на вариабельность сердечного ритма у пациентов с артериальной гипертензией. Лікар. справа 1999; 7–8: 139–142.
5. Nakanishi T., Nishimura M., Kimura T. et al. Effects of enalapril maleate on heart rate variability: a pilot study. Clin. Ther. 1993; 15 (4): 692–697.
6. European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J. of Hypertension 2003; 21: 1011–1053.
7. Chobanian A.V., Bakris G.L., Blorck H.R. et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289: 2560–2572.
8. Михайлова Т.В. О состоянии профессиональной заболеваемости трудящихся Донецкой области. Вестн. гигиены и эпидемиологии 2004; 8 (1): 51–55.
9. Гапон Л.И., Губин Д.Ж., Семухин Е.Н. и др. Хронологическая структура артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией под влиянием эналаприла. Клини. медицина 2001; 79 (3): 56–59.

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У РОБІТНИКІВ ВУГІЛЬНИХ КОПАЛЕНЬ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ЕТАПАХ АМБУЛАТОРНОГО ЛІКУВАННЯ ЕНАЛАПРИЛУ МАЛЕАТОМ

І.Д. Федько, Н.В. Макієнко, М.І. Яблучанський

За амбулаторних умов спостерігали 41 пацієнта чоловічої статі з ізольованою артеріальною гіпертензією — робітників вугільних копалин підземних і наземних професій двох вугільних шахт Донбасу. Оцінювали потужність варіабельності серцевого ритму в доменах наднизьких, низьких і високих частот до та після 1, 3 і 6 міс терапії еналаприлу малеатом в добовій дозі 10–20 мг. Показано, що



и является основанием для рекомендации его использования у ГРОЗ.

Выводы

1. Эналаприла малеат оказывает положительное влияние на показатели вариабельности сердечного ритма при мягкой и умеренной артериальной гипертензии у горнорабочих наземных и подземных профессий.

2. Эналаприла малеат может быть рекомендован для использования в антигипертензивной терапии у горнорабочих подземных профессий.

Перспективы дальнейших исследований

Полученные результаты дают основание для исследования влияния других антигипертензивных препаратов и их комбинаций на показатели вариабельности сердечного ритма у горнорабочих угольных шахт.

еналаприлу малеат позитивно впливає на показники варіабельності серцевого ритму робітників вугільних копалень з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: *варіабельність серцевого ритму, артеріальна гіпертензія, еналаприлу малеат, робітники вугільних копалень, амбулаторна терапія.*

HEART RATE VARIABILITY OF WORKERS OF COAL MINES WITH ARTERIAL HYPERTENSION DURING AMBULATORY TREATMENT WITH ENALAPRIL MALEATE

I.D. Fedko, N.V. Makienko, M.I. Yabluchansky

In ambulatory conditions have been observed 41 male patients with isolated arterial hypertension — inside and surface workers of two Donbass coal mines. Heart rate variability parameters have been evaluated before and after 1, 3 and 6 months of enalapril maleate therapy in daily dose 10–20 mg. It was shown, that enalapril maleate positively influence on heart rate variability indexes when treating mild and moderate arterial hypertension in workers of coal mines.

Key words: *heart rate variability, arterial hypertension, enalapril maleate, workers of coal mines, ambulatory therapy.*

Поступила 10.04.07

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Е.В. Шайтуро

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены результаты обследования 46 больных с метаболическим синдромом в динамике 10-недельного лечения ловастатином. Показано, что на фоне положительных изменений в липидном спектре крови и снижения уровня эндотелина-1 в плазме крови наблюдалось уменьшение числа суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, числа ангинозных приступов и увеличение толерантности к физической нагрузке.

Ключевые слова: метаболический синдром, аритмии, ловастатин.

Согласно современным представлениям регуляция коронарного кровообращения в значительной мере обеспечивается нормальным функционированием эндотелиальной выстилки сосудов [1–3]. При таких факторах риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), как гиперхолестеринемия, отмечается выраженное нарушение рецепторзависимой и опосредованной кровотоком эндотелийзависимой релаксации сосудов [4–6]. Важно подчеркнуть, что эти нарушения предшествуют возникновению клинически значимых атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах, выявляемых при коронарографии [3]. Негативное воздействие на функциональное состояние эндотелия в значительной мере доказывается тем, что при гипохолестеринемической терапии отмечается нормализация показателей липидного обмена и снижение выраженности ишемии миокарда [2, 3]. Данное обстоятельство важно учитывать при лечении больных с метаболическим синдромом (МС), у которых дислипидемия наблюдается постоянно [4, 7]. Неудивительно, что у таких больных существенно повышается риск внезапной смерти, обусловленной повреждением атеросклеротической бляшки и развитием опасных для жизни больного нарушений сердечного ритма [6, 8]. Нередко изменение порога болевой чувствительности не позволяет больным с нарушениями углеводного обмена снизить повседневную физическую нагрузку, что, как правило, способствует развитию опасных для жизни эктопий [3, 6, 8].

Все сказанное свидетельствует об особой важности исследования данной проблемы и необходимости более глубокого изучения особенностей нарушений липидного обмена у больных с МС и сопутствующими аритмиями.

В связи с этим целью исследования явилось изучение влияния гиполипидемического препарата из группы статинов «Ловаста-

тин» на показатели липидного обмена, уровня эндотелина-1, цГМФ, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и кардиогемодинамики у больных с МС, страдающих ИБС и нарушениями сердечного ритма.

Материал и методы. В динамике 10-недельного лечения ловастатином обследовано 45 больных (24 мужчины и 21 женщина) в возрасте от 49 до 62 лет. Больные были разделены на четыре группы: 1-я — 12 больных без нарушений ритма сердца; 2-я — 11 больных с суправентрикулярной экстрасистолой; 3-я — 12 больных с желудочковой экстрасистолой; 4-я — 10 больных с фибрилляцией предсердий пароксизмальной формы.

Диагноз МС ставили на основании следующих данных:

- окружность талии у мужчин >94 см, у женщин >80 см;
- индекс массы тела по Кетле >30 кг/м²;
- АД >130/85 мм рт. ст.;
- уровень триглицеридов в плазме крови >1,7 ммоль/л;
- уровень ХС ЛПВП в крови у мужчин <1 ммоль/л, у женщин <1,3 ммоль/л;
- глюкоза плазмы крови натощак не менее 6,1 ммоль/л;
- и/или глюкоза плазмы крови при пероральном тесте толерантности к глюкозе не менее 7,8 ммоль/л [9]

Обследованные больные страдали стабильной стенокардией напряжения I–III ФК.

Показатели липидного обмена определяли автоматическим способом с помощью анализатора «Согора» (Швеция). Уровень эндотелина-1, показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы определяли радиоиммунологическим способом с использованием стандартных коммерческих наборов. Уровень цГМФ в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью реактивов «Гомоиммуноген» (Россия).

Суточное мониторирование ЭКГ проводили на аппарате «Кардиотехника-4000» (Россия); эхокардиографическое исследование — на аппарате «Слайд-01». Для оценки физической толерантности использовали тест ходьбы больными в течение 6 мин. При этом фиксировали дистанцию, которую больной может преодолеть за 6 мин при ходьбе в приемлемо быстром для него темпе.

Лечение ловастатином проводили открытым способом без назначения плацебо. Больных обследовали до назначения препарата и спустя 10 нед после его использования. Ловастатин назначали однократно в дозе 20–40 мг 1 раз в сутки после ужина.

Результаты. Лечение гиполипидемическим препаратом приводило к достаточному лечебному эффекту у большинства больных. Отмечалось статистически значимое снижение уровня общего холестерина в крови у больных как с нарушениями сердечного ритма, так и без них (табл. 1). Уровни триглицеридов и ХС ЛПНП также в динамике лечения ловастатином статистически достоверно не менялись у обследованных больных ($p > 0,05$), табл. 1.

Важно подчеркнуть, что при оценке влияния препарата на уровень эндотелина-1 в плазме крови во всех группах больных установлено его достоверное снижение (табл. 2).

Лечение гиполипидемическим препаратом не приводило к существенным изменениям показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, хотя наблюдалась тенденция к снижению уровня ангиотензина II, которая, однако, не достигла статистической значимости (табл. 3).

При анализе динамики уровня цГМФ в плазме крови в процессе лечения ловастатином статистически значимых различий выявлено не было (табл. 2). Отмечалась тенденция к увеличению уровня цГМФ у больных с вентрикулярными экстрасистолами, но она не достигла статистической достоверности ($p > 0,05$).

В процессе лечения ловастатином наряду с лабораторными данными изучали клинико-гемодинамические показатели: выраженность сердцебиений, потребность в таблетках нитроглицерина (при наличии у больных стенокардии), переносимость физических нагрузок (по данным теста с 6-минутной ходьбой), частоту экстрасистол, пароксизмов мерцательной аритмии, данные ЭхоКГ, АД, ЧСС. Результаты обследования больных приведены в табл. 4.

Лечение статином не сопровождалось существенным влиянием на показатели кардиогемодинамики (табл. 4). Не наблюдалось достоверных различий показателей ЧСС и АД

Таблица 1. Динамика показателей липидного обмена в процессе лечения ловастатином

Показатель	Период наблюдения	Группы обследованных			
		1-я (n=12)	2-я (n=11)	3-я (n=12)	4-я (n=10)
Общий холестерин, ммоль/л	До лечения	6,82±0,17	7,15±0,20	7,24±0,23	7,09±0,18
	После лечения	5,71±0,19*	5,59±0,21*	5,67±0,29*	5,73±0,17*
Триглицериды, ммоль/л	До лечения	3,11±0,13	2,98±0,14	3,16±0,19	3,09±0,16
	После лечения	2,60±0,12*	2,54±0,18*	2,72±0,12*	2,49±0,19*
ХС ЛПНП, ммоль/л	До лечения	4,52±0,17	4,69±0,19	5,06±0,21	4,81±0,12
	После лечения	3,26±0,21*	3,26±0,18*	3,46±0,23*	3,39±0,21*
ХС ЛПВП, ммоль/л	До лечения	1,10±0,04	1,01±0,06	0,69±0,02	0,76±0,04
	После лечения	1,22±0,07*	1,19±0,05*	0,92±0,04*	0,98±0,05*

* $p > 0,05$; достоверность различий между показателями до и после лечения.

Таблица 2. Динамика содержания эндотелина-1 и цГМФ в плазме крови в процессе гиполипидемической терапии

Показатель	Период наблюдения	Группы обследованных			
		1-я (n=12)	2-я (n=11)	3-я (n=12)	4-я (n=10)
Эндотелин-1, нг/мл	До лечения	6,49±0,23	6,71±0,31	8,41±0,27	10,03±0,23
	После лечения	5,19±0,18*	5,23±0,14*	6,73±0,19*	7,27±0,19*
цГМФ, нмоль/л	До лечения	7,41±0,21	6,18±0,34	5,91±0,41	5,61±0,39
	После лечения	7,46±0,19 [#]	6,22±0,17 [#]	6,59±0,62 [#]	5,74±0,47 [#]

Примечание. Достоверность различий между показателями до и после лечения: * $p < 0,05$; [#] $p > 0,05$.

Таблица 3. Показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в процессе гиполипидемической терапии

Показатель	Период наблюдения	Группы обследованных			
		1-я (n=12)	2-я (n=11)	3-я (n=12)	4-я (n=10)
Активность ренина плазмы, нг/мл	До лечения	4,32±0,60	4,39±0,70	6,86±0,60	7,91±0,70
	После лечения	4,23±0,70*	4,41±0,50*	6,81±0,80*	7,89±0,60*
Альдостерон, нг/мл	До лечения	276,4±28,3	334,7±39,2	282,3±41,4	256,8±28,3
	После лечения	279,7±21,9*	333,4±28,7*	276,4±39,1*	249,4±41,6*
Ангиотензин II, нг/мл	До лечения	17,5±2,2	18,1±2,2	22,7±2,4	27,9±2,2
	После лечения	16,9±3,4*	17,6±1,9*	22,4±1,9*	217,1±3,4*
Na ⁺ , ммоль/л	До лечения	143,4±2,8	134,4±39,1	142,9±32,7	141,4±28,1
	После лечения	139,7±3,1*	136,2±42,8*	137,6±36,3	132,6±34,3*
K ⁺ , ммоль/л	До лечения	4,18±0,17	3,46±0,20	3,19±0,29	3,18±0,40
	После лечения	4,20±0,19*	3,39±0,19*	3,11±0,10	3,19±1,05

* p>0,05; достоверность различий между показателями до и после лечения.

Таблица 4. Влияние гиполипидемической терапии на клинико-гемодинамические показатели у обследованных больных

Показатель	Период наблюдения	Группы обследованных			
		1-я (n=12)	2-я (n=11)	3-я (n=12)	4-я (n=10)
Частота приступов стенокардии (за сутки)	До лечения	2,41±0,24	2,38±0,18	2,42±0,22	2,44±0,19
	После лечения	1,52±0,29*	1,65±0,19*	1,74±0,31*	1,62±0,29*
Количество принимаемых таблеток нитроглицерина (за сутки)	До лечения	2,12±0,02	2,23±0,04	2,31±0,03	2,28±0,03
	После лечения	1,520±0,015*	1,49±0,03*	1,52±0,04*	1,61±0,04*
Тест с 6-минутной ходьбой, м	До лечения	388±19	398±12	373±14	328±12
	После лечения	471±21*	486±17*	491±22*	342±14*
Частота суправентрикулярных экстрасистол (за сутки)	До лечения		843±19		
	После лечения		679±11*		
Частота желудочковых экстрасистол (за сутки)	До лечения			649±15	
	После лечения			412±15*	
Частота пароксизмов мерцания предсердий (за сутки)	До лечения				2,20±0,05
	После лечения				2,01±0,08
ЧСС, уд/мин	До лечения	72,2±2,8	71,4±2,2	70,4±1,8	70,4±2,2
	После лечения	70,1±3,9 [#]	72,3±3,1 [#]	71,6±2,2 [#]	69,3±1,8 [#]
САД, мм рт. ст.	До лечения	134,4±5,3	135,8±2,3	138,6±2,1	137,3±3,1
	После лечения	133,9±2,8 [#]	133,7±2,2 [#]	137,4±1,9 [#]	134,6±3,9 [#]
ДАД, мм рт. ст.	До лечения	72,3±3,4	75,6±1,8	74,4±2,3	73,8±2,1
	После лечения	70,1±4,1 [#]	72,3±2,2 [#]	71,6±1,9 [#]	73,7±3,9 [#]
КСО, см ³	До лечения	70,4±2,3	72,3±2,1	74,6±3,2	72,7±1,9
	После лечения	73,8±1,9 [#]	69,3±1,9 [#]	71,8±2,9 [#]	74,8±2,1 [#]
КДО, см ³	До лечения	133,4±4,8	129,7±3,2	133,6±5,6	152,4±3,7
	После лечения	131,9±3,3 [#]	128,3±4,1 [#]	134,7±5,8 [#]	151,3±3,9 [#]
УО, см ³	До лечения	65,4±2,9	60,1±4,7	62,4±3,1	66,7±2,8
	После лечения	66,1±2,2 [#]	63,3±6,4 [#]	64,2±2,9 [#]	64,9±3,2 [#]
ФВ, %	До лечения	54,4±2,2	53,6±1,8	51,3±1,9	50,3±1,7
	После лечения	53,2±1,9 [#]	54,2±2,3 [#]	52,4±2,1 [#]	50,4±1,8 [#]

Примечание. Достоверность различий между показателями до и после лечения: * p<0,05; [#] p>0,05.

в процессе проводимого лечения. Число пароксизмов мерцательной аритмии существенно не изменилось, но наблюдалось снижение частоты экстрасистол, как суправентрикулярных, так и желудочковых ($p < 0,05$). Лечение ловастатином сопровождалось значимым урежением ангинозных приступов и уменьшением количества принимаемых таблеток нитроглицерина. Препарат способствовал некоторому увеличению толерантности к физическим нагрузкам по данным теста с 6-минутной ходьбой, в том числе и у пациентов с суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолией ($p < 0,05$). Не наблюдалось значимого влияния препарата на переносимость физических усилий у больных с мерцательной аритмией пароксизмальной формы.

Приведенные данные требуют объяснения. По-видимому, снижение числа экстрасистол у больных с МС объясняется тем, что гиполипидемическое действие ловастатино способствует улучшению функции эндотелия (косвенный показатель этого — снижение уровня эндотелина-1 в плазме крови) [7].

Препарат не оказывает непосредственного влияния на электрофизиологические механизмы развития аритмий. Его действие носит непрямой характер и связано со снижением

выраженности ишемии миокарда и, как результат, с уменьшением вероятности развития нарушений сердечного ритма по механизму re-entry.

Выводы

1. Лечение гиполипидемическим препаратом «Ловастатин» сопровождается положительными изменениями со стороны липидного спектра сыворотки крови у больных с метаболическим синдромом, как с нарушениями ритма, так и без них.

2. Лечение ловастатином приводит к снижению уровня эндотелина-1 в плазме крови обследованных больных и не оказывает значимого влияния на показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и цГМФ.

3. Ловастатин способствует снижению числа желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол у больных с метаболическим синдромом и не оказывает влияния на течение мерцательной аритмии.

4. Препарат «Ловастатин» способствует уменьшению числа ангинозных приступов, увеличению толерантности к физической нагрузке у большинства больных. Лечение статином не сопровождается существенным влиянием на показатели кардиогемодинамики.

Список литературы

1. *Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б.* Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг, 2000: 165–199.
2. *Климов А.Н., Никольчева Н.Г.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер Ком, 1999: 405–421.
3. *Braunwald E.* A textbook of cardiovascular medicine; 7th ed. Philadelphia, 2005: 856–928.
4. *Кухарчук В.В.* Медикаментозная терапия нарушений липидного обмена у больных сахарным диабетом: решенные и нерешенные вопросы. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов 2006; 2: 3–6.
5. *Оганов Р.Г., Аронов Д.М., Бубнова М.Г.* Применение статинов — парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5, 6: 91–94.
6. *Forogos R.* Antiarrhythmic Drugs. Blackwell Science, 1997: 22–29.
7. *Гинзбург М.М., Крюков Н.Н.* Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: Мед. практика, 2002: 37–43.
8. *Малая Л.Т., Латогуз И.К., Микляев И.Ю., Визир А.Д.* Ритмы сердца. Харьков: Основа, 1993: 249–266.
9. *Tsakiris D.* The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Diabetes Care 2005; 28: 2289–2304.

ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ПОРУШЕННЯМИ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

О.В. Шайтуро

Подано результати обстеження 46 хворих з метаболічним синдромом у динаміці 10-тижневого лікування ловастатином. Показано, що на тлі позитивних змін з боку ліпідного спектра крові і зниження рівня ендотеліну-1 в плазмі крові у хворих спостерігалось зменшення кількості суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистол, кількості ангинозних приступів і збільшення толерантності до фізичного навантаження.

Ключові слова: метаболічний синдром, аритмії, ловастатин.

HYPOLIPIDEMIC THERAPY AT THE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND ARRHYTHMIAS

E.V. Shaythuro

Influence of lovastatin on arrhythmias in the 46 patients with metabolic syndrome is investigated. The lovastatin reduced the levels of common cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and increased of HDL cholesterol reduced the level of endotelin-1 in the blood plasma. The data of ECG monitoring show, that after 10 weeks of lovastatin administration the frequency of premature of supraventricular and ventricular complexes is really decreased. It was determined, that statin promoted augmentation of physical capacity and reduced the frequency of chest pain and myocardial ischemia during stress tests.

Key words: metabolic syndrome, arrhythmias, lovastatin.

Поступила 22.02.07

СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ПРОЯВЛЕНИЙ ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Л.В. Журавлёва, О.Н. Ковалёва

Харьковский государственный медицинский университет

Изучены показатели оксидантного стресса у больных гипертонической болезнью II стадии в сочетании с хроническими гепатитами минимальной и умеренной активности, а также с субкомпенсированными циррозами печени. Показано, что применение лизиноприла, тиотриазолина, берлитиона и лецитина у всех больных приводило к достоверному повышению активности пероксидазы, каталазы, индекса соотношения каталаза/малоновый диальдегид, общих, небелковых и белковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови. Установлено достоверное снижение содержания малонового диальдегида в сыворотке крови и эритроцитах, а также церулоплазмину в плазме после курса лечения во всех группах обследованных больных.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хронические гепатиты, циррозы печени, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

Гипертоническая болезнь (ГБ) — наиболее распространенное хроническое заболевание в мире. Приблизительно каждый четвертый взрослый страдает от данного заболевания. В 2005 году в Украине официально зарегистрировано более 10 млн. больных артериальной гипертензией, что составляет около 28 % взрослого населения страны. Нарушение функции печени часто встречается у больных с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Этому способствует тот факт, что предрасполагающими и усугубляющими развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы и печени являются общие факторы: алкоголизм, ожирение, сахарный диабет 2-го типа и др. Нами опубликован ряд работ, свидетельствующих о возможном участии печени в процессе формирования ГБ и гипертонического сердца [1–4]. Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), или оксидантный стресс, имеет большое значение при патологии сердечно-сосудистой системы и печени, так как начальным звеном и основным условием развития цитолиза является усиление процессов липопероксидации ненасыщенных жирных кислот мембранных липидов. Содержание перекисных продуктов в клетке определяется не только действием соединений, непосредственно участвующих в цепи реакций перекисного окисления, но и рядом веществ, либо активирующих этот процесс (прооксидантов), либо ингибирующих (антиоксидантов) [5]. При изучении процессов ПОЛ в патогенезе атеросклероза установлено, что важным фактором атерогенеза является увеличение скорости генерирования активных форм

O₂ в мембране эндоплазматического ретикула гепатоцитов на фоне резкого снижения активности антиоксидантных ферментов в цитозоле этих клеток [6]. В данных условиях гепатоциты могут секретировать в кровяное русло липопротеиды очень низкой плотности, включающие окисленные липиды, которые в кровотоке при O₂ и гемовом железе подвергаются окислительной деструкции с образованием малонового диальдегида (МДА). Патогенетическое значение активации ПОЛ при ГБ, хронических гепатитах (ХГ), циррозах печени (ЦП) и при их сочетании заключается в стимуляции синдрома цитолиза, создании условий для гибели клеток, повышении проницаемости лизосомальных мембран и выходе из лизосом кислых гидролаз, оказывающих повреждающее действие на окружающие ткани [7–9]. Окисленные липиды оказывают вазоконстрикторное действие, влияя на артериальное давление (АД). Окисленные липопротеиды низкой плотности снижают синтез NO и уменьшают эндотелийзависимую вазодилатацию [10]. При длительной инфузии ангиотензина II, приводящей к повышению АД, в стенке сосудов значительно возрастает генерирование O₂ [11]. Согласно результатам исследований последних лет, гемодинамический стресс сопровождается активацией процессов ПОЛ и снижением активности антиоксидантных ферментов [12]. Дисбаланс между этими системами приводит к снижению выработки вазодилататоров клетками крови и эндотелия, увеличению дисфункции клеточных мембран [13], вследствие чего изменяется транспорт ионов Ca через клеточную мембрану

ну и может развиваться стойкий спазм сосудов. Лечение как ГБ, так и заболеваний печени является злободневной и трудноразрешимой задачей на сегодняшний день.

Цель работы — изучить влияние комбинированной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и гепатопротекторами на состояние ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС) у больных ГБ и при сопутствующих ХГ и ЦП.

Материал и методы. Лечебные мероприятия проводились в трех группах больных: 1-й — 27 человек, больных ГБ II стадии в сочетании с ХГ минимальной активности (ХГМА); 2-й — 22 человека с ГБ II стадии в сочетании с ХГ умеренной активности (ХГУА); 3-й — 38 больных ГБ II стадии в сочетании субкомпенсированным ЦП. Медикаментозная терапия у больных всех групп включала применение лизиноприла в дозе 5–20 мг 1–2 раза в день, тиотриазолина по 0,1 г 2 раза в день, берлитиона по 300 mgul — 1–2 раза в день, лецитина по 1 чайной – 3 столовых ложки в день. Кроме того, больным 3-й группы дополнительно назначали мочегонные (фуросемид или верошпирон) и проводили дезинтоксикационную терапию по показаниям. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания ГБ. Диагноз ГБ устанавливали в соответствии с классификацией ВОЗ (1996 г.) и рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов (2004 г.), диагноз ХГ и ЦП — на основании рекомендаций МКБ-Х (1998 г.) и Унифицированной классификации болезней органов пищеварения НИИ гастроэнтерологии (Днепропетровск, 1998). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Курс лечения составлял 20–21 день. Основанием для применения указанных препаратов у наблюдаемых больных являлись их фармакологические свойства с многофакторным механизмом действия.

Содержание МДА в сыворотке крови и мембранах эритроцитов определяли методом

М.С. Гончаренко и А.М. Латиновой в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Показатели пероксидазной активности крови определяли методом Т.П. Попова, Л.П. Нейковой, основанным на фотометрической регистрации индигокармина, окисляющего перекись водорода в присутствии пероксидазы. Активность каталазы определяли по методу Баха. Содержание церулоплазмينا в сыворотке крови устанавливали модифицированным методом Ревина. Сульфгидридные группы (SH-группы) небелковых и белковых соединений определяли с применением фотоколориметрического ультрамикрометода по В.Ф. Фоломееву.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. После лечения у больных всех групп наблюдалось улучшение общего состояния с восстановлением изучаемых показателей. Однако степень восстановления исследуемых показателей у больных трех групп была различной.

Под влиянием проводимой терапии у больных всех групп отмечалась нормализация АД (табл. 1). При этом показатели САД и ДАД у наблюдаемых больных достоверно снижались и были ниже 140 и 90 мм рт. ст., а ЧСС была несколько ниже 70 уд/мин при ГБ II стадии в сочетании с ХГ и незначительно превышала 70 уд/мин при ГБ II стадии в сочетании с субкомпенсированным ЦП.

Назначенная терапия у больных ГБ II стадии в сочетании с хроническими заболеваниями печени оказывала положительное влияние на восстановление АД и улучшение общего самочувствия.

Следует отметить, что применение лизиноприла в сочетании с тиотриазолином, берлитионом и лецитином у больных ГБ II стадии в сочетании с хроническими заболеваниями печени способствовало также восстановлению показателей ПОЛ и АОС. При этом у больных 1-й и 2-й группы (табл. 2) снижались процес-

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

Показатель	Группы обследованных больных					
	ГБ II стадии + ХГМА (n=27)		ГБ II стадии + ХГУА (n=22)		ГБ II стадии + ЦП (n=38)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД, мм рт. ст.	168,9±3,8	133,30±2,28*	163,2±3,3	134,80±1,93*	163,4±2,5	136,30±1,16*
ДАД, мм рт. ст.	100,0±2,0	80,70±1,27*	96,2±2,2	83,2±1,3*	96,70±0,74	83,2±0,8*
ЧСС, уд/мин	93,30±1,48	67,00±0,54*	92,70±1,51	66,50±0,68*	82,30±0,66	71,20±0,82*

Примечание. Здесь и в табл. 2. * $p < 0,05$ достоверно при сравнении идентичных показателей до и после лечения.

Таблица 2. Показатели ПОЛ и АОС у больных с ГБ II стадии в сочетании

Показатель	Группы	
	ГБ II стадии + ХГМА	
	до лечения (n=21)	после лечения (n=19)
МДА, мкмоль/л		
в сыворотке крови	1,66±0,12	1,05±0,11*
в эритроцитах	11,43±0,42	9,16±0,37*
Пероксидаза, мкмоль/(мин·л)	208,10±6,12	245,00±6,18*
Каталаза, мкмоль/л	1,48±0,12	2,10±0,14*
Каталаза/МДА сыворотки	0,89±0,09	1,98±0,18*
Церулоплазмин, мкмоль/л	2,76±0,14	2,05±0,12*
SH-группы, ммоль/л		
общие	1,20±0,11	1,86±0,16*
небелковые	0,36±0,03	0,70±0,09*
белковые	0,84±0,07	1,16±0,08*

сы ПОЛ и повышалась активность АОС, что проявлялось достоверным снижением содержания церулоплазмينا, МДА в сыворотке крови и эритроцитах, а также повышением активности пероксидазы, каталазы, индекса соотношения каталаза/МДА, общих, небелковых и белковых SH-групп в сыворотке крови. Наряду с этим под влиянием проводимой терапии происходило улучшение показателей ПОЛ и АОС у больных ГБ II стадии в сочетании с субкомпенсированным ЦП (табл. 2), что проявлялось достоверным снижением содержания МДА в сыворотке крови и эритроцитах, церулоплазмينا в плазме крови, а также повышением активности пероксидазы, каталазы, индекса каталаза/МДА, общих SH-групп и их фракций в сыворотке крови.

Уменьшение уровня ПОЛ у наблюдаемых больных, вероятно, связано с применением тиотриазолина, берлитиона и лецитина, которые способствуют повышению резистентности печеночных клеток, обеспечивают антиоксидантные свойства мембраны, повышают ее метаболический, детоксикационный, экскреторный потенциал, а также повышают функцию гепатоцитов и антиоксидантный потенциал крови.

Лизиноприл, тиотриазолин, берлитион и лецитин хорошо переносятся больными ГБ II стадии в сочетании с хроническими заболеваниями печени, не вызывали побочных эффектов. Данная терапия сопровождалась повышением лечебного эффекта и благоприятно влияла на течение заболевания.

Следует отметить, что важным моментом, который необходимо учитывать при назначении терапии больным ГБ, является функциональное состояние печени. При наличии ин-

сулинорезистентности у 41 % больных артериальной гипертензией наблюдаются признаки гепатоза (гепатомегалия, гипербилирубинемия, повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке крови) [14]. При нарушениях функции печени лизиноприл как препарат для антигипертензивной терапии является предпочтительным, так как он, в отличие от ингибиторов АПФ второго поколения, является активным лекарственным веществом и не требует активации в печени [15], не влияет негативно на показатели липидного обмена. Лизиноприл является приоритетным в лечении пациентов с ГБ с признаками поражения органов-мишеней, явлениями нефропатии, сердечной недостаточности (ATLAS), при сочетании артериальной гипертензии с сахарным диабетом (EUCLUD), у лиц с острой гепатоцеллюлярной недостаточностью различной степени выраженности и хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы. При хронических заболеваниях печени применение лекарств, метаболизирующихся в печени, может привести к прогрессированию основного заболевания. Лекарственные средства, взаимодействующие с цитохромом P-450, могут индуцировать гибель клеток в условиях гипоксии. Доказано, что при ЦП наиболее безопасно применение гидрофильных ингибиторов АПФ типа лизиноприл [16]. Одним из главных повреждающих факторов гепатоцитов является активация ферментативного ПОЛ и ингибирование ферментов АОС. При всех видах патологии печени однозначно подтверждены высокие антиоксидантные свойства тиотриазолина: после его применения уменьшается концентрация промежуточных продуктов ПОЛ и конечного продукта —

с хроническими заболеваниями печени в динамике лечения ($M \pm t$)

обследованных больных			
ГБ II стадии + ХГУА		ГБ II стадии + ЦП	
до лечения (n=22)	после лечения (n=20)	до лечения (n=36)	после лечения (n=21)
1,97±0,21	1,08±0,12*	2,64±0,13	1,12±0,11*
14,28±0,55	10,18±0,38*	16,71±0,61	10,66±0,45*
149,10±3,83	229,00±5,72*	115,20±2,84	202,00±5,48*
1,12±0,09	2,06±0,14*	0,72±0,06	1,96±0,15*
0,57±0,05	1,91±0,17*	0,28±0,02	1,75±0,14*
2,88±0,15	2,12±0,14*	3,03±0,16	2,19±0,15*
1,15±0,10	1,83±0,15*	1,06±0,09	1,78±0,14*
0,32±0,03	0,68±0,08*	0,30±0,03	0,64±0,08*
0,83±0,06	1,15±0,08*	0,76±0,05	1,14±0,08*

МДА, — а также восстанавливается активность ферментов АОС [17]. Лецитин производится из бобов сои, включает в себя комплекс фосфолипидов и жирных кислот, входит в состав клеточных мембран, участвует в регуляции обмена веществ, снижает уровень холестерина в крови и способствует профилактике атеросклероза, жировой дистрофии печени и сердечно-сосудистых заболеваний. Гепатопротекторная терапия у больных с сердечно-сосудистой патологией способствует снижению количества побочных эффектов препаратов, традиционно применяемых для лечения основного заболевания.

Применение лизиноприла, тиотриазолина, берлитиона и лецитина у больных ГБ II стадии в сочетании с хроническими заболеваниями печени сопровождалось антигипертензивным действием и оказывало выражен-

ное положительное влияние на показатели ПОЛ и АОС.

Выводы

1. Применение лизиноприла, тиотриазолина, берлитиона и лецитина у больных гипертонической болезнью II стадии в сочетании с хроническими гепатитами минимальной и умеренной активности, а также с субкомпенсированными циррозами печени приводило к достоверному повышению активности пероксидазы, каталазы, индекса соотношения каталаза/малоновый диальдегид, общих, небелковых и белковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови.

2. После курса лечения во всех группах обследованных больных наблюдалось достоверное снижение содержания малонового диальдегида в сыворотке крови и эритроцитах, а также церулоплазмينا в плазме.

Список литературы

1. Журавлёва Л.В. Оксидантный стресс, состояние антиоксидантной системы и их взаимосвязь с геометрическими параметрами миокарда у больных гипертонической болезнью и при сопутствующих хронических заболеваниях печени. Медицина сегодня и завтра 2005; 3: 26–32.
2. Журавлёва Л.В., Ковалёва О.Н. Влияние фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-1 β , инсулиноподобного фактора роста-1 на геометрию левого желудочка у больных гипертонической болезнью и сопутствующими заболеваниями печени. Медицина сегодня и завтра 2006; 2: 23–29.
3. Журавлёва Л.В. Показатели липидного обмена, уровень желчных кислот, эхокардиографические параметры у больных гипертонической болезнью и при сопутствующих хронических заболеваниях печени. Сучасна гастроентерологія, гепатологія 2005; 6 (26): 28–35.
4. Журавлёва Л.В. Взаимосвязь между компонентами метаболического синдрома и эхокардиографическими параметрами у больных гипертонической болезнью и сопутствующими хроническими заболеваниями печени. Сучасна гастроентерологія, гепатологія 2006; 2 (28): 16–21.
5. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 7: 48–61.
6. Yla-Herttuala S. Role of lipid and lipoprotein oxidation in the pathogenesis of atherosclerosis. Drugs today 1994; 30: 507–514.
7. Скакун Н.П. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе заболеваний печени. Врач. дело 1987; 10: 86–91.

8. Венгеровский А.И., Батурина Н.О., Чучалина В.С., Саратиков А.С. Роль перекисного окисления липидов в механизме пролиферации фиброзной ткани печени при экспериментальном хроническом гепатите. Патол. физиология и эксперим. терапия 1996; 2: 37–39.

9. Padmaja S., Huie R.E. The reaction of nitric oxide with organic peroxy radicals. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993; 195: 530–544.

10. Rubbo H., Parthasarathy S., Barnes S. et al. Nitric oxide inhibition of lipoxygenase-dependent liposome and low-density lipoprotein oxidation: termination of radical chain propagation reactions and formation of nitrogen-containing oxidized lipid derivation. Arch. Biochem. Biophys. 1995; 324: 15–25.

11. Laurson J.B., Rajagopalan S., Galis Z. et al. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. Circulation 1997; 95: 588–593.

12. Постнов Ю.В. К развитию мембранной концепции патогенеза первичной гипертензии (нарушенная функция митохондрий и энергетический дефицит). Кардиология 2000; 10: 4–11.

13. Ярема Н.И., Коновалова Г.Г., Ланкин В.З. Изменение активности антиоксидантных ферментов у больных гипертонической болезнью. Кардиология 2002; 3: 46–48.

14. Катеренчук В.І. Ефективність застосування дитрону в лікуванні хворих з діабетичною нефропатією на початкових стадіях. Укр. мед. часопис 2003; 5 (37): 134–138.

15. Opie L. Angiotensin converting enzyme inhibitors. N.-Y.: Willey-Liss, 2000. 316 p.

16. Гуревич К.Г., Белоусов Ю.Б. Возможности применения лизиноприла при заболеваниях печени. Здоров'я України 2006; 21/1: 29–31.

17. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. Тiotриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. Медицина сегодня 2005; 18: 16–17.

СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ПРОЯВІВ ОКСИДАНТНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ

Л.В. Журавльова, О.М. Ковальова

Вивчено показники оксидантного стресу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у поєднанні з хронічними гепатитами мінімальної та помірної активності та субкомпенсованими цирозами печінки. Показано, що застосування лизиноприлу, тiotриазоліну, берлітіону і лецитину у всіх хворих привело до достовірного підвищення активності пероксидази, каталази, індексу співвідношення каталаза/малонового діальдегід, загальних, небілкових та білкових сульфгідрильних груп у сироватці крові. Встановлено достовірне зниження вмісту малонового діальдегіду в сироватці крові й еритроцитах, а також церулоплазмину в плазмі після курсу лікування в усіх групах обстежених хворих.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічні гепатити, цирози печінки, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система.

METHOD OF CORRECTION OF OXIDANT STRESS AT HYPERTENSIVE PATIENTS WITH ASSOCIATED CHRONIC DISEASES OF LIVER

L.V. Zhuravlyova, O.N. Kovalyova

The indexes of oxidant stress at patients with II stage hypertension, in associated with chronic hepatitis of minimum and moderate activity, and with subcompensated hepatocirrhosis were examined. It was shown, that the treatment by Lysinopril, Tiotriazolyn, Berlithion and Lecithin lead to simultaneously increase of activity of peroxidase, catalase, catalase/MDA index, and the concentration SH-groups at all patients. The decrease of plasma level of ceruloplasmine and MDA in plasma and erythrocytes takes place in all groups of patients.

Key words: hypertension, chronic hepatitis, hepatocirrhosis, lipid peroxidation, antioxidation system.

Поступила 12.06.07

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА КИСЛОРОДА, МОЗГОВОГО МЕТАБОЛИЗМА И ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ДИАБЕТИЧЕСКИМ КЕТОАЦИДОЗОМ

В.А. Сединкин, Е.Н. Клизуненко

*Городская клиническая больница № 9, г. Днепрпетровск
Днепрпетровская государственная медицинская академия*

Обследовано 25 больных с декомпенсированным сахарным диабетом I типа, осложненным тяжелым диабетическим кетоацидозом. Изучены показатели обмена кислорода, мозгового метаболизма и центральной гемодинамики. Установлены такие особенности обмена кислорода, как нарушение его транспорта и утилизации, что свидетельствует о наличии тяжелой гипоксии при данной патологии. Выявлены нарушения центральной гемодинамики, соответствующие гиподинамическому типу кровообращения, который не может осуществлять гемодинамическую компенсацию гипоксии. В стадии декомпенсации сахарного диабета I типа в виде кетоацидоза глюкоза, поступающая к клеткам головного мозга, практически не усваивается, что усугубляет их кислородное голодание и создает условия для их необратимого повреждения.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетический кетоацидоз, обмен кислорода, мозговой метаболизм, гемодинамика.

Наиболее частым острым осложнением сахарного диабета (СД), требующим интенсивной терапии, является диабетический кетоацидоз (ДКА), который развивается в результате резко выраженной инсулиновой недостаточности и характеризуется эндогенной интоксикацией, водно-электролитным дисбалансом, метаболическими нарушениями, гипоксией тканей, полиорганной дисфункцией [1–4]. Частота — от 5 до 20 случаев на 1 000 больных в год. Смертность составляет 5–15 %, для больных старше 60 лет — 20 %. От кетоацидотической комы погибает более 16 % пациентов с СД I типа [2, 5–7]. По данным Американской диабетической ассоциации, в США ежегодно происходит около 100 тыс. госпитализаций по поводу ДКА, затраты на его стационарное лечение превышают 1 млрд. долларов в год [8].

В большинстве исследований, посвященных ДКА, основное внимание уделяется расстройствам кислотно-основного состояния, нарушениям водно-электролитного, углеводного и жирового обмена [9–11]. Вместе с тем очень мало исследователей затрагивают вопросы изучения обмена кислорода и мозгового метаболизма при данном осложнении СД.

Гипергликемия с комплексом водно-электролитных расстройств и кетоацидоз являются основными метаболическими синдромами, которые лежат в основе патогенеза ДКА. На фоне данных синдромов развивается множество вторичных обменных, органических и системных нарушений, и в первую очередь выраженная гипоксия, постоянно сопровождаю-

щая декомпенсацию диабета и во многом определяющая течение и тяжесть ДКА [10, 12–14]. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования проблемы обмена кислорода, мозгового метаболизма в комплексе с изменениями общего метаболизма у пациентов с ДКА.

Целью исследования явилось изучение обмена кислорода, мозгового метаболизма и гемодинамики при декомпенсированном СД I типа, осложненном тяжелым ДКА.

Материал и методы. Обследовано 25 больных СД I типа (9 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 16 до 60 лет, средний возраст — (34,0±4,6) лет. Стаж диабета составлял (6,42±2,10) лет. У всех пациентов течение СД осложнилось ДКА, сопровождающимся расстройствами сознания вплоть до комы или прекомы. Контрольную группу составили 10 человек с компенсированным СД I типа, сопоставимые с обследованными основной группы по возрасту, полу и антропометрическим данным.

У всех больных изучали обмен кислорода в притекающей и оттекающей от мозга крови на аппарате ABL-620 («Radiometer», Дания). На основании полученных данных рассчитывали следующие показатели обмена кислорода:

- содержание кислорода в крови, притекающей к головному мозгу (C_aO_2), по формуле $КЕК \times S_aO_2 \cdot 10^{-2}$,

где КЕК — кислородная емкость крови (КЕК = 1,39 × Гемоглобин, г/л); а S_aO_2 — насыщение артериальной крови кислородом;

- содержание кислорода в крови, оттекающей от головного мозга (C_jO_2), по формуле $C_jO_2 = КЕК \times S_jO_2 \cdot 10^{-2}$,

где S_iO_2 — насыщение крови, оттекающей от головного мозга, кислородом;

• артериовенозную разницу по кислороду ($ABPO_2$):

$$ABPO_2 = C_aO_2 - C_iO_2;$$

• транспорт кислорода (DO_2):

$$DO_2 = C_aO_2 \times СИ,$$

где СИ — сердечный индекс;

• потребление кислорода (VO_2):

$$VO_2 = ABPO_2 \times СИ;$$

• коэффициент утилизации кислорода ($KУO_2$):

$$KУO_2 = ABPO_2 / C_aO_2 \cdot 100.$$

Уровень глюкозы в крови, притекающей к головному мозгу и оттекающей от него, определяли на аппарате «Эксан-Г». Содержание лактата в крови, которая притекает и оттекает от мозга, исследовали энзиматическим методом с помощью стандартного набора реактивов фирмы «Lachema» (Чехия) на спектрофотометре. Параметры центральной гемодинамики измеряли методом интегральной реографии по М.И. Тищенко. Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ «Excel» методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При поступлении в отделение интенсивной терапии состояние пациентов обеих групп оценивали как тяжелое, обусловленное декомпенсацией СД по типу кетоацидоза. Клинически у всех больных отмечались заторможенность или отсут-

ствие сознания (неврологический дефицит по шкале Глазго–Питтсбург составлял 12–24 балла), дегидратация — снижение тургора кожи, сухость языка и кожных покровов, мягкие глазные яблоки, гиповолемия, дыхание по типу Куссмауля, резкий запах ацетона изо рта, снижение сухожильных рефлексов и мышечного тонуса.

Нарушение газообмена характеризовалось как снижением парциального давления кислорода в притекающей к головному мозгу крови, так и насыщением ее кислородом (табл. 1). Гипоксемия способствовала выраженному уменьшению содержания кислорода в притекающей к головному мозгу крови. Теоретически снижение концентрации кислорода в притекающей к головному мозгу крови может быть компенсировано увеличением сердечного выброса и повышением доставки кислорода к тканям. Однако в стадии декомпенсации отмечались снижение ниже нормы ударного объема на 50,4 %, сердечного индекса — на 14,3 % и повышение общего периферического сопротивления выше норм на 52,7 % в сравнении с компенсированным СД, что соответствовало гиподинамическому типу гемодинамики (табл. 2). Тахикардия не могла компенсировать низкий ударный объем сердца и, следовательно, не способствовала увеличению минутного объема сердца. Низкий ударный объем был обусловлен выраженными сосудистыми и гемореологическими нарушениями, свойственными СД. Высо-

Таблица 1. Обмен кислорода в притекающей к мозгу и оттекающей от мозга крови на разных стадиях СД I типа

Показатель	Норма (здоровые)	СД I типа	
		стадия компенсации	стадия декомпенсации (кетоацидоз)
P_aO_2 , мм рт. ст.	93,2±2,9	90,1±2,4	76,1±3,3 [^]
P_iO_2 , мм рт. ст.	40,7±1,8	39,2±2,5	21,9±2,5 [^]
P_aCO_2 , мм рт. ст.	37,2±3,1	35,9±2,4	21,1±2,3 [^]
P_iCO_2 , мм рт. ст.	44,7±2,3	42,3±2,9	33,5±2,3 [#]
C_aO_2 , мл/л	180,4±2,3	170,7±1,8 [@]	148,4±2,1 [^]
C_iO_2 , мл/л	127,5±1,5	121,3±1,7 [*]	87,5±2,2 [^]
$ABPO_2$, мл/л	52,9±1,7	49,4±1,1	60,9±1,3 [^]
S_aO_2 , %	97,8±1,2	95,1±1,7	86,3±1,4 [^]
S_iO_2 , %	70,5±0,8	67,8±1,3	54,1±1,5 [^]
DO_2 , мл/мин·м ²	639,4±9,3	654,7±10,2	430,5±11,2 [^]
VO_2 , мл/мин·м ²	168,8±7,4	175,3±5,8	149,0±6,7 [#]
$KУO_2$, %	28,1±0,8	28,4±1,1	30,3±1,1

* $p < 0,05$ при сравнении с показателем здоровых; # $p < 0,05$ при сравнении с показателем больных СД в стадии компенсации; @ $p < 0,01$ при сравнении с показателем здоровых; ^ $p < 0,01$ при сравнении с показателем больных СД в стадии компенсации.

Таблиця 2. Показатели центральной гемодинамики на разных стадиях СД I типа

Показатель	Норма (здоровые)	СД I типа	
		стадия компенсации	стадия декомпенсации (кетацидоз)
ЧСС, мин ⁻¹	72,1±0,4	79,6±1,8 [#]	118,1±3,8 [@]
САД, мм рт. ст.	90,8±1,2	92,4±1,5	105,4±3,2 [@]
УО, мл	90,4±2,2	82,6±1,7*	54,9±3,6 [@]
СИ, л/мин·м ²	3,4±0,8	3,5±1,3	3,0±1,2
ОПСС, дин/см·с ⁵	1271,2±61,3	1407,2±52,8	2148,3±42,4 [@]

* p<0,05 при сравнении с показателем здоровых; # p<0,01 при сравнении с показателем здоровых; @ p<0,01 при сравнении с показателем больных СД в стадии компенсации.

кая осмолярность и вязкость крови, склонность плазменных факторов к гиперкоагуляции, повышенная агрегационная способность эритроцитов и тромбоцитов, сопровождающаяся нарушением механизмов ауторегуляции системы микроциркуляции, — все это усугубляло гемореологические нарушения и гипоксию [2, 6, 10].

Выраженную кислородную задолженность подтверждали высокие значения артериовенозной разницы по кислороду и коэффициента утилизации кислорода, а также сниженное парциальное давление кислорода в крови, оттекающей от головного мозга. Низкий транспорт кислорода был обусловлен гиподинамическим типом кровообращения.

Нарушение оксигенации в легких обусловливалось снижением насыщения артериальной крови, притекающей к головному мозгу, кислородом, а снижение скорости кровотока — увеличение артериовенозной разницы по кислороду и уменьшение парциального давления кислорода в крови, оттекающей от головного мозга. Указанный компенсаторный механизм не обеспечивал повышения концентрации кислорода в притекающей к головному мозгу крови.

Основная нагрузка по обеспечению тканей необходимым количеством кислорода реализовалась вследствие повышенной десатурации артериальной крови. Это подтверждалось по-

казателями артериовенозной разницы по кислороду и коэффициента утилизации кислорода. Включение этого компенсаторного механизма позволяло временно поддерживать относительно высокое, но недостаточное потребление кислорода, о чем свидетельствовало низкое парциальное давление кислорода в крови, оттекающей от головного мозга, которое косвенно указывало на гипоксию клеток. Формировался порочный круг: артериальная гипоксемия в условиях относительно высокого потребления кислорода клетками головного мозга приводила к уменьшению парциального давления кислорода в крови, оттекающей от головного мозга, что, в свою очередь, препятствовало артериализации венозной крови.

Уровень глюкозы в крови, притекающей к головному мозгу, был меньше, чем аналогичный показатель в крови, оттекающей от головного мозга (табл. 3), что свидетельствовало о недостаточном потреблении кислорода клетками головного мозга. Это усугубляло их кислородное голодание и формировало условия для их необратимого повреждения. Показатель лактата в крови, притекающей к головному мозгу, также был меньше, чем показатель в оттекающей от головного мозга крови, что указывало на активное его потребление клетками мозга.

Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о высокой кислородной за-

Таблиця 3. Показатели глюкозы и лактата в притекающей к мозгу и оттекающей от мозга крови на разных стадиях СД I типа, ммоль/л

Показатель	Норма (здоровые)	СД I типа	
		стадия компенсации	стадия декомпенсации (кетацидоз)
Глюкоза _а	4,32±0,52	6,97±0,45	17,38±0,64*
Глюкоза _з	4,18±0,74	6,84±0,31	17,82±0,59*
Лактат _а	1,20±0,26	1,27±0,33	2,10±1,22
Лактат _з	1,38±0,27	1,41±0,24	2,61±0,74

* p<0,01 при сравнении с показателем больных СД в стадии компенсации.

долженности организма в целом и головного мозга в частности, выражающейся в снижении эффективного транспорта кислорода и его потребления тканями.

Выводы

1. Диабетический кетоацидоз обуславливает выраженные нарушения обмена кислорода, свидетельствующие о тяжелой гипоксии смешанного генеза.

2. Декомпенсация сахарного диабета I типа в виде кетоацидоза сопровождается гиподинамическим типом кровообращения, что не позволяет компенсировать гипоксию.

3. Кетоацидоз у больных сахарным диабетом I типа сопровождается недостаточным потреблением кислорода клетками головного мозга, что усугубляет их кислородное голодание и формирует условия для их необратимого повреждения.

Список литературы

1. Богданович В.Л. Интенсивная и неотложная терапия в эндокринологии. Н. Новгород: НГМА, 2000. 324 с.
2. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24, 1: 154–161.
3. Потемкин В.В. Диабетическая (гиперкетонемическая) кома. РМЖ 1996; 3: 28–32.
4. Goldberg P.A., Inzucchi S.E. Critical issues in endocrinology. *Clin. Chest. Med.* 2003; 24, 4: 583–606.
5. Демидова И.Ю. Кетоацидоз и кетоацидотическая кома. Клиническая диагностика 1997; 9: 25–32.
6. Жукова Л.А., Сумин С.А., Лебедев Т.Ю. и др. Неотложная эндокринология: Учеб. пособие. М.: Мед. информ. агентство, 2006. 160 с.
7. Kitabchi A.E., Umpierrez G.E., Murphy M.B. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24, 1: 131–149.
8. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2004; 27, 1: 5–110.
9. Бицунов Н.С., Плохой А.Д., Шилова Н.А. К вопросу коррекции метаболических и водно-электролитных нарушений при диабетической кетоацидотической коме. Вестн. интенсивной терапии 1999; 3: 31–33.
10. Жданов Г.Г., Генина Н.В. Интенсивная терапия декомпенсированного сахарного диабета. Вестн. интенсивной терапии 2001; 3: 45–50.
11. Туманян С.В., Марисов Р.Г., Мирзоянц С.Л. Пути оптимизации инфузионной терапии у больных с диабетической гипергликемической кетоацидотической комой. Анестезиология и реаниматология 2004; 3: 36–39.
12. Белецкая О.М., Паршина Т.Н., Лисица В.Г. и др. Коматозные состояния при сахарном диабете. Харьков. мед. журн. 1997; 1: 80–86.
13. Маньковский Б.Н. Неотложные состояния при сахарном диабете. Мистецтво лікування 2004; 9: 86–91.
14. Genuth S.M. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar coma. *Curr. Ther. Endocrinol. Metab.* 1997; 6: 438–447.

ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ КИСНЮ, МОЗКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ТА ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ З ТЯЖКИМ ДІАБЕТИЧНИМ КЕТОАЦИДОЗОМ

В.А. Седінкін, О.М. Клігуненко

Обстежено 25 хворих з декомпенсованим цукровим діабетом I типу, ускладненим тяжким діабетичним кетоацидозом. Вивчено показники обміну кисню, мозкового метаболізму та центральної гемодинаміки. Встановлено такі особливості обміну кисню, як порушення його транспорту та утилізації, що свідчить про наявність тяжкої гіпоксії при даній патології. Виявлено порушення центральної гемодинаміки, які відповідають гіподинамічному типу кровообігу, що не може виконувати гемодинамічну компенсацію гіпоксії. В стадії декомпенсації цукрового діабету I типу у вигляді кетоацидозу глюкоза, яка надходить до клітин головного мозку, практично не засвоюється, що посилює їхнє кисневе голодування та створює умови для їхнього незворотного ушкодження.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетичний кетоацидоз, обмін кисню, мозковий метаболізм, гемодинаміка.

PECULIARITIES OF OXYGEN EXCHANGE, BRAIN METABOLISM AND HAEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH SEVERE DIABETIC KETOACIDOSIS

V.A. Sedinkin, E.N. Kligenenko

The 25 patients with diabetes mellitus type I complicated by severe diabetic ketoacidosis were examined. The parameters of oxygen exchange, brain metabolism and central haemodynamics were studied. Such peculiarities of oxygen exchange as disorder of its transport and utilization that showed the presence of severe hypoxia in case of this pathology were established. The disorders of central haemodynamics which accorder to hypodynamic type of blood circulation that cannot provide haemodynamic compensation of hypoxia were revealed. In stage of decompensation of diabetes mellitus type I in form of ketoacidosis glucose coming to brain cells practically are not assimilated, that intensifies their oxygen hunger and makes conditions for their irreversible damage.

Key words: diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, oxygen exchange, brain metabolism, haemodynamics.

Поступила 05.06.07

СПОРТИВНИЙ РЕЗУЛЬТАТ ЯК КРИТЕРІЙ ЗДОРОВ'Я ЛЕГКОАТЛЕТІВ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОЇ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ

В.В. Пилипчук

Волинський державний університет ім. Лесі Українки, м. Луцьк

Подано результати дослідження спортивного бігу на 5 000 і 10 000 м у стайєрів за умов моно- і комбінованої фармакотерапії «Три-Ві Плюс», спіруліни, «Церта віте». Показано, що легкоатлети-стайєри мають найліпші результати на тлі комбінації досліджуваних засобів. Це свідчить про високий ступінь адаптації і соматичного здоров'я спортсменів даної групи.

Ключові слова: спорт, здоров'я, фармакологія.

Збереження здоров'я спортсменів — ключове завдання спортивної медицини, однак практика сучасного спорту найвищих досягнень і організаційно-методичні засади підготовки атлетів роблять вирішення такого завдання надзвичайно складним, а у деяких випадках — нездійсненним [1]. Справа в тому, що впродовж етапів багаторічного вдосконалення в організмі спортсменів відбуваються значні морфофункціональні перебудови, спрямовані на адаптацію до фізичних навантажень, і поняття норми, яке використовується для характеристик осіб, котрі не займаються спортом професійно, для осіб-атлетів часто є неприйнятним, оскільки більшість функціонально-метаболических показників атлетів знаходиться за межами «нормальних» величин [2].

Якщо для осіб, котрі не займаються спортом, найбільш інформативним критерієм здоров'я є критерій життєздатності, що характеризується потужністю та ефективністю аеробного енергозабезпечення, то для спортсменів використовуються інші критерії здоров'я, які корелюють з успішністю виконання професійної діяльності. До таких показників можна віднести систолічний показник (подвійний добуток), серцевий індекс або тип кровообігу в стані спокою, ват-плюс та коефіцієнт використання кисню при дозованих фізичних навантаженнях, титри відповідних аутоантитіл, варіаційну пульсометрію, лазерну кореляційну спектроскопію, фрактальний аналіз серцевого ритму [3–5]. Більшість із зазначених досліджень складні в технічному виконанні, а тому найбільш зручним критерієм оцінки здоров'я спортсменів з точки зору успішності професійної діяльності є спортивний результат, в якому фокусується адаптивно-кооперативне функціонування всіх систем організму, спрямоване на досягнення кінцевої позитивної мети [6]. Якщо результат покращується

або зберігається на відносно стабільному рівні, здоров'я спортсменів не викликає остраху.

З метою підвищення спортивного результату застосовують багато засобів медико-біологічного характеру, в тому числі й фармакологічні препарати. Основні вимоги щодо останніх полягають у наближенні їхнього хімічного складу до нативних продуктів тканинного метаболізму, а також неналежність до класу допінгових речовин [7].

Мета роботи — моніторинг спортивного результату як комплексного критерію здоров'я легкоатлетів-стайєрів протягом річного тренувально-змагального макроциклу на тлі метаболическої фармакокорекції.

Матеріал і методи. У дослідження були залучені чоловіки-спортсмени віком 18–23 роки, які протягом останніх 3 років займались стайєрським бігом (5 000 і 10 000 м) і мали високу спортивну кваліфікацію (1-й розряд, кандидат у майстри, майстер спорту). Спортсмени знаходились на етапі спеціалізованої базової підготовки. Легкоатлети були розподілені на три групи: 1-ша (4 експериментальні підгрупи) — особи, які впродовж тренувально-змагального макроциклу курсовим методом (3 курси на рік, кожен з яких тривав 4 тиж) вживали один із досліджуваних препаратів (антиоксидант «Три-Ві Плюс», вітамінно-мінеральний комплекс «Церта віте» й адаптоген спіруліни) або їхню комбінацію в дозі 1 таблетка на добу; 2-га (група порівняння) — особи, яким призначали плацебо за аналогічною схемою; 3-тя (контрольна) — атлети, які не вживали фармакокоригуючих засобів. Кількість спортсменів у кожній групі (підгрупі) становила 15 чоловік. Дослідження було розподілене на чотири етапи контролю, які відповідають початку або завершенню відповідних мезоциклів протягом річного макроциклу: I — первинне обстеження перед початком річного сезону; II, III, IV — етапний контроль

після завершення осінньо-зимового, весняно-літнього підготовчого і літнього змагального мезоциклів. У ці періоди фіксували контрольні результати з бігу на 5 000 і 10 000 м для кожного спортсмена. Одержані дані обраховували методами варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення. Аналіз часових показників спортсменів контрольної групи показав, що середні результати легкоатлетів на дистанціях 5 000 і 10 000 м збільшуються протягом осінньо-зимового і весняного підготовчого періодів і до початку літнього змагального мезоциклу становлять максимум. Після завершення відповідних літніх стартів контрольні показники наближаються до значень, які були зафіксовані на етапі первинного обстеження. Необхідно підкреслити, що про поліпшення результативності бігу можна говорити лише як про тенденцію, оскільки достовірних зрушень з боку часових параметрів впродовж року в групі контролю не зафіксовано ($p > 0,05$). Отже, існуюча система підготовки бігунів на довгі дистанції здатна забезпечити деяке збільшення результативності до початку головних змагань річного макроциклу.

Виступи легкоатлетів під час літніх стартів призводять до значного виснаження функціонально-метаболических резервів і фактично нівелюють позитивні досягнення, набуті під час підготовчих періодів. Це вказує на перенавантаження діючих органів і систем, необхідність обмеження обсягу виступів впродовж літнього змагального мезоциклу. Дане твердження актуальне ще й тому, що атлети знаходяться на етапі спеціалізованої базової

підготовки і не досягли параметрів максимальної реалізації індивідуальних можливостей. Ось чому форсування у досягненні високих результатів на цьому етапі багаторічного вдосконалення здатне викликати стан перевтоми і перетренованості, що суттєво знижує рівень соматичного здоров'я спортсменів [1–3, 6].

Використання плацебо не може вплинути на результат, його девіації відносно контролю у бігу на 5 000 м становлять 1–2 с, а на дистанції 10 000 м — 3–5 с ($p > 0,05$).

Серед спортсменів, які застосовували монотерапію «Трі-Ві Плюс» або «Церта віте», зафіксовано кращі середні часові показники, ніж у контролі і групі спортсменів, які отримували плацебо, однак такі значення в переважній більшості не є достовірними.

Курсове введення спіруліни достовірно покращує результати після завершення літніх змагань з бігу на 5 000 м і починаючи з II етапу — на дистанції 10 000 м. Недолік використання даного препарату — погіршення результативності після літнього мезоциклу в порівнянні з попереднім етапом контролю, що свідчить про накопичення втоми [2].

Найкращі часові показники у бігу на 5 000 і 10 000 м зареєстровані за умов уживання комбінації препаратів «Трі-Ві Плюс», «Церта віте» і спіруліни. Після терапії комбінацією даних засобів відмічається стійка тенденція до поліпшення спортивного результату на всіх етапах спостереження, що вказує на високий ступінь адаптабельності атлетів до фізичних навантажень і, як наслідок, на достатній рівень соматичного здоров'я (таблиця).

Результати бігу на 5000 і 10 000 м впродовж річного етапного контролю, ($M \pm t$) с

Дистанція, м	Дослідна група	Етапи спостереження			
		I	II	III	IV
5 000	Контроль	857,2±1,3	855,3±1,5	852,0±1,6	856,3±1,4
	Трі-Ві Плюс	856,3±1,7	854,8±1,9	851,2±1,7	854,2±2,1
	Спіруліна	856,6±1,5	850,4±1,7	847,3±1,1*	850,2±1,8 [#]
	Церта віте	857,3±1,4	856,2±1,6	850,1±1,0	853,3±1,6
	Комбінація	856,6±1,6	847,2±1,3 [#]	845,2±1,5 [#]	846,3±1,7 [#]
	Плацебо	856,6±1,4	853,2±1,9	851,8±2,0	855,5±1,2
10 000	Контроль	1895,2±3,1	1888,5±1,7	1886,5±2,8	1895,4±1,6
	Трі-Ві Плюс	1886,6±3,4	1885,1±2,3	1883,2±2,1	1889,0±3,1
	Спіруліна	1889,3±2,7	1880,3±1,3 [#]	1873,3±1,4 [#]	1882,1±1,2
	Церта віте	1890,0±3,3	1886,6±2,1	1883,0±1,1	1887,2±2,4
	Комбінація	1892,2±3,0	1878,2±1,4 [#]	1868,3±1,5 [#]	1870,2±1,2 [#]
	Плацебо	1894,4±3,3	1888,3±2,1	1884,1±2,4	1889,6±3,1

Примітки 1. $p < 0,05$ у порівнянні з показниками: * контролю; [#] групи спортсменів, які отримували плацебо. 2. $n = 15$.

Виходячи із механізмів дії даних препаратів, а також враховуючи позитивні часові параметри, зафіксовані після терапії спіруліною, можна припустити, що однією з основних передумов досягнення значних результатів у бігу на довгі дистанції є оптимальний вміст білка, який окрім пластичних та енергодонаторних здатен виконувати ферментативні функції, прискорюючи тим самим тканинний метаболізм [3]. При цьому не менш важливу роль відіграє антиоксидантний захист тканин («Три-Ви Плюс») і достатній вміст вітамінів та мінералів («Церта віте») як кофакторів ензимзалежних процесів [2, 7].

Список літератури

1. Шкреттій Ю.М. Управління тренувальними і змагальними навантаженнями спортсменів високого класу в умовах інтенсифікації процесу підготовки: Автореф. дис. ... д-ра наук фіз. виховання і спорту. К., 2006. 35 с.
2. Спортивная медицина: Практические рекомендации; Под ред. Р. Джексона; Пер. с англ. К.: Олимп. лит-ра, 2003. 383 с.
3. Спортивная медицина: Справочник для врача и тренера. М.: Терра-Спорт, 1999. 240 с.
4. Соколовский В. Иммунореактивность организма спортсмена, критерии ее оценки при напряженной мышечной деятельности. Спорт. медицина 2003; 1: 13–21.
5. Чистякова Ю.С. Фрактальный анализ сердцевого ритма у спортсменів з аномальною електрокардіограмою: Аврореф. дис. ... канд. мед. наук. Дніпропетровськ, 2006. 16 с.
6. Апанасенко Г.Л. Здоровье спортсмена. Перспективы развития спортивной медицины і лікувальної фізкультури XXI століття: I Всеукр. з'їзд фахівців зі спорт. медицини і ЛФК. Одеса, 2002: 12–17.
7. Допинг и энергогенные средства в спорте; Под. ред. В.Н. Платонова. К.: Олимп. лит-ра, 2003. 575 с.

СПОРТИВНИЙ РЕЗУЛЬТАТ КАК КРИТЕРИЙ ЗДОРОВЬЯ ЛЕГКОАТЛЕТОВ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ

В.В. Пилипчук

Представлены результаты исследования спортивного бега на 5 000 и 10 000 м у стайеров на фоне моно- и комбинированной фармакотерапии «Три-Ви Плюс», спирулины, «Церта вите». Показано, что легкоатлеты-стайеры имеют наилучшие результаты при условии комбинации исследованных средств. Это свидетельствует о высокой степени адаптации и соматического здоровья спортсменов данной группы.

Ключевые слова: спорт, здоровье, фармакология.

SPORT RESULT AS CRITERION OF RUNNERS HEALTH UNDER METABOLIC PHARMACOCORRECTION

V.V. Pylpchuk

The results of sport running for 5 000 and 10 000 m examination under mono- and combination pharmacotherapy by «Tri-Vi Plus», spirulina, «Certa vita» was presented. It was shown, that long-distance runners have the best results under combination of investigated drugs. It witness about high level of adaptation and somatic health in this sportsmen group.

Key words: sport, health, pharmacology.

Поступила 11.04.07

ГЕНЕТИКА

ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАСТЕНЧИВОСТИ

О.В. Филипова

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Впервые проведено популяционно-генетическое исследование застенчивости у украинской академической молодежи. Не обнаружено половых различий по уровню застенчивости. Выявлены этнические особенности в выраженности застенчивости (украинцы менее застенчивы, чем русские и лица других национальностей). Установлено, что у потомков мужского пола повышенной экзогамии обнаруживается более слабая застенчивость. У матерей старшего возраста вероятность рождения более застенчивых дочерей выше. Возраст отца не влияет на застенчивость потомства. У родителей более высокого уровня образования повышена вероятность рождения более застенчивых дочерей. Низкий рост при рождении у мальчиков является фенотипическим маркером повышенной застенчивости в дальнейшей жизни. Обнаружена относительно высокая положительная корреляция между застенчивостью и личностной тревожностью и нейротизмом у лиц обоего пола, а также умеренная отрицательная связь между застенчивостью и IQ у мужчин и экстраверсией у женщин.

Ключевые слова: застенчивость, академическая молодежь, экзогамия, порядковый номер рождения, фенотипические маркеры, Украина.

Застенчивость относится к одной из базовых личностных характеристик с относительно высокой наследуемостью [1]. Около 10–15 % детей европеоидной расы испытывают застенчивость при контакте с незнакомыми людьми, хотя примерно столько же — выраженную социальность [2]. Застенчивость ассоциируется с избеганием новых ситуаций, знакомств, даже если они не несут видимой или потенциальной угрозы. Некоторые исследователи рассматривают застенчивость в едином спектре с интроверсией, другие же изначально разграничивают эти два личностные свойства, акцентируя внимание на том, что для интровертов характерно лишь предпочтение проводить время в одиночестве, но не проявлять страха к внешним контактам, а зачастую казаться в обществе экстравертом. В то же время застенчивость является не предметом выбора, а свойством, близким к тревожности и проявляющимся как у экстравертов, так и у интровертов.

Предполагается, что ряд личностных признаков, в том числе и застенчивость, лежат в основе социофобий [3]. Застенчивость может препятствовать обращению за медицинской помощью при расстройствах, связанных с репродуктивной системой, как было обнаружено в случаях опущения матки [4]. Показана сопряженность ряда соматических расстройств,

в частности, аллергического ринита, с повышенной застенчивостью [5]. Определено, что одиночество, ассоциированное с застенчивостью, в свою очередь, сопряжено с сердечно-сосудистыми расстройствами и нарушениями сна [6]. Высказываются предположения о связи специфичности сновидений, в частности, появлении в присутствии других людей частично либо полностью не одетыми, с застенчивостью [7].

Роль как генетических, так и средовых факторов в развитии застенчивости подтверждается при исследовании приемных детей. Так, у биологических родителей с высокой выраженностью застенчивости, интроверсии и низкой социальностью дети в большинстве случаев также застенчивы [8], и особенно четко это прослежено по материнской линии [9]. По расчетам ученых около 50–70 % всех генов человека вовлечены в функционирование мозга. Предполагается, что фактором риска, который «активирует» гены, ответственные за застенчивость и психические расстройства, является стресс. К средовым факторам риска повышения застенчивости относятся также нейротоксические эффекты ртути, попадающей в организм вместе с плембировочными материалами, консервантами, фунгицидами растений (особенно риса), отходами промышленных (особенно пластиковых) производств

[10]. Повышенная застенчивость может наблюдаться при некоторых геномных болезнях, например, при трипло-Х-синдроме [11].

Показано, что фенотипические маркеры застенчивости могут быть обнаружены еще до рождения. Так, частота сердцебиения у плода, который в дальнейшем станет застенчивым человеком, составляет 140 уд/мин, что существенно выше, чем у незастенчивых в будущем людей. Застенчивые дети обнаруживают повышенную реактивность на средовые раздражители. Коррекцией застенчивости в детском возрасте является систематическое вовлечение детей в целях десенсибилизации в ситуации, вызывающие тревожность, что может приводить к снижению застенчивости примерно в пять раз [2]. При исследовании детей дошкольного возраста у мальчиков была обнаружена связь между голубым цветом глаз и застенчивостью, у девочек подобной связи выявлено не было [12]. Отмечено своеобразие дерматоглифической картины у лиц с поведенческими девиациями (аутизмом, шизофренией, биполярным синдромом, умственной отсталостью, алкоголизмом), в том числе и с выраженной застенчивостью [13].

Изучением генетических основ личностных и когнитивных признаков занимается психогенетика — научное направление, которое ранее отсутствовало в Украине. К настоящему времени пробел постепенно заполняется, и среди украинского населения уже проведены популяционно-генетические исследования ряда центральных характеристик личности и ассоциированных с ними признаков, к которым относятся академический интеллект, измеряемый коэффициентом IQ [14], тревожность [15], агрессивность [16], экстраверсия [17], эмоциональные состояния страха [18], количественные и качественные характеристики сна [19, 20], пищевые предпочтения [21] и т. д. Популяционно-генетический анализ застенчивости, также являющейся одной из ключевых психологических характеристик человека, является целью настоящего исследования.

Материал и методы. В исследованиях приняли участие 2 020 жителей Украины. Сбор информации проведен с учетом этических требований при работе с человеком. Об исследуемых получена биологически значимая и социодемографическая информация, а также данные о ряде личностных и когнитивных свойств. Для оценки застенчивости использовали опросник FPI [22], личностной тревожности — опросник Спилбергера [22], экстраверсии и нейротизма — опросник Айзенка [22], коэффициента IQ — тест Айзенка [23]. Найдены характеристики распределений (\bar{X} , s , Me). Связь между признаками оценивали с

помощью коэффициента корреляции Пирсона (r). Статистический анализ проведен с использованием критериев t и χ^2 , а также однофакторного дисперсионного анализа [24]. База данных сформирована в программе Microsoft Excel. Расчеты произведены в программах Microsoft Excel и Biostat.

Результаты и их обсуждение. Для расчета популяционных характеристик была использована информация об индивидах, не состоящих в родстве и не являющихся брачными партнерами, а также принадлежащими к группе академической молодежи (учащиеся старших классов школ и студенты вузов). В результате к изученной категории были отнесены 462 человека (111 мужчин и 351 женщина). Средний возраст обследованных составил ($17,4 \pm 0,1$) года ($s=1,6$), из них около 93 % были уроженцами Украины. По этнической принадлежности мужчины были распределены следующим образом: 73,9 % составили украинцы, 15,3 % — русские и 10,8 % — представители других национальностей; а женщины — 78,9 %; 17,4 и 3,7 % соответственно ($\chi^2=8,36$; $\nu=2$; $p<0,05$). По академическому статусу среди мужчин было в 1,4 раза больше студентов, чем школьников, среди женщин — в 2,5 раза ($\chi^2=6,26$; $\nu=1$; $p<0,05$). По уровню образования, отражающему академический статус, среди мужчин было около 59 % лиц с незаконченным высшим, средним специальным и средним образованием и около 41 % лиц с неполным средним образованием, среди женщин — около 72 и 28 % ($\chi^2=9,95$; $\nu=3$; $p<0,05$).

Поскольку анализ характеристик выборки показал, что группы мужчин и женщин неоднородны по составу и имеются различия по этнической принадлежности, академическому статусу и сопряженному с ним уровню образования, то предварительно были проведены расчеты по выяснению связи между указанными характеристиками обследованных и застенчивостью.

Так как этническая принадлежность является отражением определенного генофонда, интересным представилось изучение уровня застенчивости у представителей разных национальностей. Хорошо известны расовые различия по выраженности данного признака. Так, представителей монголоидной расы традиционно принято считать наиболее застенчивыми, а представителей негроидной расы — наиболее раскованными. Хотя в изученном населении Украины превалирует славянский компонент и существенных различий ожидать сложно, тем не менее был обнаружен ряд особенностей (табл. 1). Так, у мужчин прослежена связь между этнической принадлежностью и уровнем застенчивости. У мужчин-ук-

Таблица 1. Уровень застенчивости у представителей различных этнических групп с учетом половой принадлежности

Пол	Национальность	Статистические показатели					
		n	$\bar{X} \pm s_x$	s	Me	F	p
Мужчины	Украинцы	82	5,4±0,3	2,3	6	4,15	<0,05
	Русские	17	6,3±0,5	1,9	6		
	Другие	12	7,1±0,5	1,6	7		
Женщины	Украинцы	277	6,0±0,1	2,2	6	0,66	>0,05
	Русские	61	6,3±0,2	1,9	6		
	Другие	13	6,0±0,6	2,2	6		
Всего	Украинцы	359	5,8±0,1	2,2	6	2,44	>0,05
	Русские	78	6,3±0,2	1,9	6		
	Другие	25	6,5±0,4	2,0	6		

Примечания: 1. n — количество обследованных; $\bar{X} \pm s_x$ — среднее арифметическое и его статистическая ошибка; s — стандартное отклонение; Me — медиана; t — критерий Стьюдента; p — уровень значимости; F — F-критерий (дисперсионное соотношение). Здесь и в табл. 2–11.

2. $t_{\text{укр(м-ж)}} = 2,14$; $p < 0,05$; $t_{\text{рус(м-ж)}} = 0,06$; $p > 0,05$.

раинцев застенчивость наименее выражена и составляет 5,4 балла, представляя разрыв примерно на единицу с мужчинами-русскими (6,3 балла). В отличие от мужчин женщины представляют довольно однородную группу по изученному личностному признаку. У лиц украинской национальности обнаружены достоверные половые различия по выраженности застенчивости, в то время как у русских они не выявлены. Объяснение подобного рода результатов могут дать антропологи и этнопсихологи. Также следует отметить, что обнаруженные различия могут являться результатом статистического дрейфа.

По уровню застенчивости без учета половой принадлежности можно проследить общую тенденцию увеличения застенчивости в направлении «украинцы — русские — лица других национальностей». Возможно, такая направленность связана в какой-то мере с местом проживания лиц определенной национальности и может меняться при переселении (люди чувствуют себя более комфортно на этнической родине).

Однофакторный дисперсионный анализ в целом не выявил связи между академическим

статусом и уровнем застенчивости обследованных (табл. 2). В то же время при внутриполовых сравнениях обнаружены достоверные различия по выраженности застенчивости среди женщин, относящихся к школьницам и студенткам. Так, у студенток определяется несколько повышенная застенчивость по сравнению со школьницами. В изученном узком возрастном диапазоне также не было обнаружено связи между возрастом и застенчивостью ($r=0,02$; $p>0,05$, при этом разная направленность связи у лиц противоположного пола — у мужчин $r=-0,18$; у женщин $r=0,10$; в обоих случаях $p>0,05$).

Среднепопуляционные значения застенчивости у академической молодежи представлены в табл. 3. Определено, что половые различия по данному личностному признаку отсутствуют, хотя у женщин этот показатель несколько выше. Отсутствие половых различий послужило основанием для оценки генерального параметра застенчивости без учета половой принадлежности.

В данном исследовании изучено влияние на выраженность застенчивости ряда особенностей семейной структуры, имеющих гене-

Таблица 2. Уровень застенчивости у лиц разного академического статуса

Академический статус	Статистические показатели					
	n	$\bar{X} \pm s_x$	s	Me	F	p
Студенты	65	5,5±0,3	2,4	6	2,32	>0,05
Школьники	46	6,0±0,3	2,0	6		
Студентки	252	6,2±0,1	2,1	6		
Школьницы	99	5,7±0,3	2,3	6		

Примечание. $t_{\text{муж(студ-шк)}} = 0,05$; $p > 0,05$; $t_{\text{жен(студ-шк)}} = 1,98$; $p < 0,05$.

Таблица 3. Показатель застенчивости у академической молодежи разного пола

Пол	Статистические показатели					
	n	$\bar{X} \pm s_x$	s	Me	t	p
Мужчины	111	5,7±0,2	2,2	6	1,25	>0,05
Женщины	351	6,0±0,1	2,2	6		

тическую (экзогамия), общебиологическую (возраст родителей) и социальную (порядковый номер рождения, полнота семьи, уровень образования родителей) нагрузку.

Исследована степень влияния экзогамии на застенчивость потомства. Направленность результатов в украинских популяциях подобна таковой при изучении других психических признаков, в частности, тревожности [15]. К потомкам с умеренной степенью экзогамии отнесены лица, которые происходят от браков, где оба родителя были представителями одной этнической группы. К потомкам с повышенной степенью экзогамии отнесены лица, которые происходят от браков, где оба родителя были представителями разных этнических групп. В первой группе потомков можно ожидать проявление эффектов инбридинга, во второй — аутбридинга. Потомки мужского пола с повышенной степенью экзогамии имеют более низкие показатели застенчивости, чем потомки-мужчины с умеренной степенью, потомки женского пола с умеренной и повышенной степенью экзогамии достоверно не различаются (табл. 4). С точки зрения теории генетического гомеостаза лица женского пола независимо от генетических факторов и факторов среды «удерживают» фенотип, т. е. фенотипическая дисперсия среди них меньше, чем у мужчин. Мужчины в данном случае более лабильно отреагировали на смену генетических факторов (объединение генетически более разнородной информации).

К настоящему времени в разных популяциях мира проведены исследования по выявлению влияния возраста родителей на психическое и соматическое здоровье потомства. Так, например, известно, что с возрастом матери увеличивается риск хромосомных и геномных аномалий потомства, низкой массы тела при рождении и т. д., а возраст отца положительно коррелирует с риском развития у потомства рака [25], ахондроплазии [26], синдрома Аперта [27], болезни Альцгеймера [28], шизофрении [29], аутизма [30] и т. д. В данном исследовании обнаружена достоверная, хотя и слабая отрицательная связь между возрастом матери и застенчивостью дочери ($r = -0,18$; $p < 0,01$). Возраст же отца не оказывает влияния на указанную характеристику (табл. 5).

Противоречивыми являются результаты исследований западных ученых по влиянию порядкового номера рождения на личностные и когнитивные признаки потомства. Так, в частности, довольно распространенными являются теории в отношении более высоких значений IQ у старших детей в семье [31], большей склонности к гомосексуализму — у младших братьев по сравнению со старшими [32]. В настоящем исследовании не обнаружено различий по уровню застенчивости между детьми, рожденными первыми, и детьми, рожденными вторыми и более (табл. 6).

Неполные семьи являются довольно распространенным феноменом современности, хотя основные причины этого в недавнем про-

Таблица 4. Уровень застенчивости у потомков разной степени экзогамии

Пол	Степень экзогамии						t	p
	умеренная			повышенная				
	n	$\bar{X} \pm s_x$	s	n	$\bar{X} \pm s_x$	s		
Мужчины	56	6,2±0,3	1,9	34	5,2±0,4	2,5	2,03	<0,05
Женщины	192	6,2±0,2	2,1	132	5,9±0,2	2,2	0,98	>0,05

Таблица 5. Коэффициенты корреляции между возрастом родителей и застенчивостью потомства

Потомство	Родители					
	отцы			матери		
	n	r	p	n	r	p
Сыновья	94	-0,11	>0,05	98	-0,05	>0,05
Дочери	300	-0,10	>0,05	300	-0,18	<0,01

Таблица 6. Порядковый номер рождения и уровень застенчивости

Порядковый номер рождения	Статистические показатели					
	n	$\bar{X} \pm s_x$	s	Me	t	p
<i>Мужчины</i>						
Первый	45	6,0±0,3	2,2	6	1,29	>0,05
Второй и более	22	5,3±0,5	2,3	5		
<i>Женщины</i>						
Первый	170	6,1±0,2	2,3	6	1,20	>0,05
Второй и более	114	5,8±0,2	2,0	6		

шлом (невысокая продолжительность жизни, раннее овдовение) и в настоящее время (разводы, лишение родительских прав, отсутствие отца с момента рождения) различны. Между полнотой семьи и уровнем застенчивости обследованных связи обнаружено не было. Так, представители академической молодежи, воспитанные одним или двумя биологическими родителями, достоверно не различаются по уровню застенчивости (табл. 7).

При анализе влияния уровня образования родителей на застенчивость потомства обнаружены следующие полоспецифические особенности. У дочерей родителей (как отцов, так и матерей) с более высоким уровнем образования определяется и более высокий уровень застен-

чивости. У сыновей подобной достоверной связи не обнаружено, а тенденция, наоборот, такова, что потомки родителей с более низким уровнем образования более застенчивые (табл. 8).

Поиск фенотипических маркеров застенчивости, применимых для конкретного населения, является важным в связи с возможностью ранней коррекции поведения. В настоящем исследовании выявлена достоверная отрицательная связь такой всегда фиксируемой антропометрической характеристики, как рост при рождении, с последующей застенчивостью. Подобная связь прослежена лишь у лиц мужского пола ($r = -0,60$; $p < 0,01$). Таким образом, новорожденные мальчики с малым ростом входят в группу риска по возможному

Таблица 7. Полнота семьи и выраженность застенчивости

Полнота семьи	Статистические показатели					
	n	$\bar{X} \pm s_x$	s	Me	t	p
<i>Мужчины</i>						
Один биологический родитель	18	6,1±0,5	2,0	6	0,89	>0,05
Два биологических родителя	50	5,5±0,3	2,4	6		
<i>Женщины</i>						
Один биологический родитель	72	5,6±0,3	2,3	6	1,80	>0,05
Два биологических родителя	213	6,1±0,1	2,1	6		

Таблица 8. Образовательный уровень родителей и выраженность застенчивости потомства разного пола

Пол потомства	Уровень образования родителей						t	p
	«высшее»			«среднее»				
	n	$\bar{X} \pm s_x$	s	n	$\bar{X} \pm s_x$	s		
<i>Отцы</i>								
Сыновья	52	6,1±0,3	2,2	36	5,4±0,4	2,2	1,43	>0,05
Дочери	160	5,7±0,2	2,2	154	6,4±0,2	2,0	2,82	<0,01
<i>Матери</i>								
Сыновья	49	6,0±0,3	2,2	46	5,6±0,3	2,3	1,03	>0,05
Дочери	170	5,7±0,2	2,3	162	6,5±0,2	2,0	3,54	<0,001

Примечание. Под «высшим» образованием подразумевается высшее и незаконченное высшее, под «средним» — среднее специальное, среднее и неполное среднее.

развитию высокой застенчивости и состояний, сопряженных с ней. В отношении массы при рождении направленность связи подобна, хотя сама она недостоверна (табл. 9).

Для практических целей, в частности, для психотерапевтической коррекции, важным является знание взаимосвязей между застенчивостью и другими личностными и когнитивными характеристиками. Хотя установление причинно-следственных связей в подобных случаях затруднено, определение направленности и силы связи все же является возможным. Знание подобных связей также важно при формировании групп для дальнейшего молекулярно-генетического анализа, поскольку отсутствие информации об одной характеристике может быть компенсировано наличием данных о других, связанных с ней, показателях. Результаты связи застенчивости с коэффициентом IQ, личностной тревожностью, экстраверсией и нейротизмом представлены в табл. 10.

Относительно высокая положительная связь между застенчивостью и личностной тревожностью ($r=0,47-0,54$; $p<0,001$) и нейротиз-

мом ($r=0,40-0,50$; $p<0,001$) обнаружена как у мужчин, так и у женщин. Умеренная отрицательная связь выявлена между застенчивостью и коэффициентом IQ у мужчин ($r=-0,29$; $p<0,01$) и экстраверсией у женщин ($r=-0,37$; $p<0,001$). В отношении обнаружения связи между застенчивостью и коэффициентом IQ у мужчин можно высказать предположение о более высокой социальной значимости академического интеллекта у лиц мужского пола, в то время как у женщин традиционно больше ценятся другие качества, а также внешние данные. Поэтому, видимо, более низкие академические способности влекут за собой избегание ситуаций, где требуется проявление когнитивных свойств, а поскольку таких ситуаций в реальной жизни много, то подобное положение способствует развитию застенчивости.

Обнаружено, что люди, констатирующие наличие у себя каких-либо достаточно выраженных эмоциональных состояний страха (боязнь крови, каких-либо животных, темноты, высоты и т. д.), в целом более застенчивые, чем те, которые таковых не имеют (табл. 11). По-

Таблица 9. Коэффициенты корреляции между антропометрическими характеристиками при рождении и застенчивостью

Пол	Антропометрические характеристики новорожденных					
	масса			рост		
	n	r	p	n	r	p
Мужчины	23	-0,30	>0,05	21	-0,60	<0,01
Женщины	141	-0,14	>0,05	125	-0,08	>0,05

Таблица 10. Коэффициенты корреляции между застенчивостью и некоторыми личностными и когнитивными признаками

Признак	Мужчины			Женщины		
	n	r	p	n	r	p
IQ	93	-0,29	<0,01	283	-0,10	>0,05
Личностная тревожность	57	0,54	<0,001	232	0,47	<0,001
Экстраверсия	47	-0,11	>0,05	160	-0,37	<0,001
Нейротизм	47	0,50	<0,001	160	0,40	<0,001

Таблица 11. Эмоциональные состояния страха и выраженность застенчивости

Эмоциональные состояния страха	Статистические показатели					
	n	$\bar{X} \pm s_x$	s	Me	t	p
	<i>Мужчины</i>					
Отсутствуют	36	5,5±0,4	2,2	6	1,09	>0,05
Имеются	16	6,3±0,6	2,2	6		
	<i>Женщины</i>					
Отсутствуют	75	5,7±0,2	2,1	6	1,88	>0,05 (=0,06)
Имеются	138	6,3±0,2	2,1	7		

добная связь более характерна для женщин, у которых различия между группами с наличием и отсутствием эмоциональных состояний страха можно считать практически достоверными ($p=0,06$; при некотором расширении выборки они стали бы достоверными).

В дальнейших исследованиях предполагается компонентный анализ застенчивости и выявление доли генетического и средового влияния в развитии изучаемого признака у населения Украины.

Выводы

1. Не обнаружено половых различий по уровню застенчивости среди академической молодежи украинских популяций.

2. Выявлены этнические особенности в выраженности застенчивости (украинцы менее застенчивы, чем русские и лица других национальностей).

3. У потомков мужского пола повышенной экзотамии обнаруживается более слабая застенчивость.

4. У матерей старшего возраста вероятность рождения более застенчивых дочерей выше. Возраст отца не влияет на застенчивость потомства.

5. У родителей более высокого уровня образования повышена вероятность рождения более застенчивых дочерей.

6. Низкий рост при рождении у мальчиков является фенотипическим маркером повышенной застенчивости в дальнейшей жизни.

7. Обнаружена относительно высокая положительная корреляция между застенчивостью и личностной тревожностью и нейротизмом у лиц обоего пола, а также умеренная отрицательная связь между застенчивостью и IQ у мужчин и экстраверсией у женщин.

Исследование является частью психогенетического проекта и проведено при поддержке Гранта Президента Украины «Оцінка інтелектуального потенціалу молоді України засобами генетики» (2007 г.).

Список литературы

1. Smoller J.W., Tsuang M.T. Panic and Phobic Anxiety: Defining Phenotypes for Genetic Studies. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155: 1152–1162.
2. Kagan J., Reznick J.S., Snidman N. Issues in the study of temperament. *Temperament in childhood*; Ed. by G.A. Kohnstamm, J.E. Bates & M. Rothbart. Chichester: John Wiley, 1989: 133–144.
3. Stein M.B., Chartier M.J., Litzak M.V., Jang K.L. Familial aggregation of anxiety-related quantitative traits in generalized social phobia: clues to understanding «disorder» heritability? *Am. J. Med. Genet.* 2001; 105, 1: 79–83.
4. Kumari S., Walia I., Singh S. Self-reported uterine prolapse in a resettlement colony of North India. *J. of Midwifery & Women's Health* 2000; 45, 4: 343–350.
5. Stauder A., Kovács M. Anxiety symptoms in allergic patients: Identification and risk factors. *Psychosomatic Medicine* 2003; 65: 816–823.
6. Cacioppo J.T., Hawkley L.C., Crawford L.E. Loneliness and health: Potential mechanisms. *Psychosomatic Medicine* 2002; 64: 407–417.
7. Domhoff G.W. Finding meaning in dreams: A quantitative approach. N.-Y.: Plenum Publishing Co, 1996.
8. Cherny S.S., Fulker D.W., Corley R.P. et al. Continuity and change in infant shyness from 14 to 20 months. *Behavior Genetics* 1994; 24: 365–379.
9. Daniels D., Plomin R. Origins of individual differences in infant shyness. *Developmental Psychology* 1985; 21: 118–121.
10. Goyer R.A., Clarkson T.W. Toxic effects of metals. *Casarett & Doull's toxicology: The basic science of poisons*; 6th ed.; Ed. by C.D. Klassen. N.-Y.: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001: 811–837.
11. Linden M.G., Bender B., Harmon R. et al. 47, XXX. What is the prognosis? *Pediatrics* 1988; 82, 4: 619–630.
12. Coplan R.J., Coleman B., Rubin K.H. Shyness and little boy blue: Iris pigmentation, gender, and social wariness in preschoolers. *Developmental Psychobiology* 1998; 32, 1: 37–44.
13. Balgir R.S., Murthy R.S., Wig N.N. Manic depressive psychosis and schizophrenia: a dermatoglyphic study. *British J. of Psychiatry* 1980; 136: 558–561.
14. Филипцова О.В., Луценко Е.Л., Атраментова Л.А. Распределение показателя IQ среди академической молодежи урбанизированных популяций Восточной Украины. *Наук. студії із соц. та політ. психології* 2007; 17 (20): 204–212.
15. Філіпцова О.В., Луценко О.Л., Атраментова Л.О. Статева специфіка особистісної тривожності. *Одеськ. мед. журн.* 2007; 2 (100): 47–50.
16. Філіпцова О.В., Луценко О.Л., Атраментова Л.О. Дослідження фізичної, непрямой та вербальної агресивності у представників різних поколінь. *Інтегративна антропологія* 2007; 1 (9): 95–98.
17. Філіпцова О.В., Зубрицька Л.В. Аналіз зв'язку екстраверсії та коефіцієнта IQ серед академічної молоді Східної України. *Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика* 2007; 16, 3: 448–452.
18. Филипцова О.В., Луценко Е.Л., Атраментова Л.А. Популяционно-генетическое исследование эмоциональных состояний страха. *Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики*: Зб. наук. праць. Київ–Луганськ, 2007; 14: 289–295.

19. Филипцова О.В., Утевская О.М., Атраментова Л.А. Популяционно-генетический анализ ассоциированных с продолжительностью сна характеристик. *Эксперим. і клін. медицина* 2007; 1: 63–69.
20. Филипцова О.В. Возрастные и половые особенности сновидений у населения Украины. *Медицина сьогодні і завтра* 2007; 1: 106–110.
21. Филипцова О.В. Поло-возрастные особенности пищевых предпочтений и их связь с личностными свойствами и когнитивными способностями. *Вісн. Харків. нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна* 2006; 748: 79–86.
22. Балин В.Д., Гайда В.К., Гербачевский В.К. и др. Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии: Учеб. пособие; Под ред. А.А. Крылова, С.А. Маничева. СПб.: Питер, 2000. 560 с.
23. Айзенк Г. Супертесты IQ. М.: ЭКСМО-Пресс, 2002. 208 с.
24. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.
25. Murray L., McCarron P., Bailie K. et al. Association of early life factors and acute lymphoblastic leukaemia in childhood: historical cohort study. *Br. J. Cancer.* 2002; 86: 356–361.
26. Vajo Z., Francomano C.A., Wilkin D.J. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Endocr. Rev.* 2000; 21: 23–39.
27. Glaser R.L., Broman K.W., Schulman R.L. et al. The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutations in sperm. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73: 939–947.
28. Bertram L., Busch R., Spiegl M. et al. Paternal age is a risk factor for Alzheimer disease in the absence of a major gene. *Neurogenetics* 1998; 1: 277–280.
29. Sipsos A., Rasmussen F., Harrison G. et al. Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *BMJ* 2004; 329: 1070.
30. Reichenberg A., Gross R., Weiser M. et al. Advancing paternal age and autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 2006; 63: 1026–1032.
31. Sulloway F.J. Birth order and evolutionary psychology: A reanalysis. *Psychol. Inquiry* 1995; 6: 75–80.
32. Blanchard R. Fraternal birth order and the maternal immune hypothesis of male homosexuality. *Hormones and Behavior* 2001; 40: 105–114.

ПОПУЛЯЦІЙНО-ГЕНЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ СОРОМ'ЯЗЛИВОСТІ

О.В. Філіпцова

Вперше проведено популяційно-генетичне дослідження сором'язливості у української академічної молоді. Не виявлено статевих розходжень за рівнем сором'язливості. Виявлено етнічні особливості у виразності сором'язливості (українці менш соромливі, ніж росіяни та особи інших національностей). Встановлено, що у нащадків чоловічої статі підвищеної екзогамії виявляється більш слабка сором'язливість. У матерів старшого віку імовірність народження більш соромливих дочок вище. Вік батька не впливає на сором'язливість потомства. У батьків більш високого рівня освіти підвищена імовірність народження більш соромливих дочок. Низький зріст при народженні у хлопчиків є фенотиповим маркером підвищеної сором'язливості в подальшому житті. Виявлена відносно висока позитивна кореляція між сором'язливістю й особистісною тривожністю і нейротизмом в осіб обох статей, а також помірний негативний зв'язок між сором'язливістю та IQ у чоловіків та екстраверсією у жінок.

Ключові слова: сором'язливість, академічна молодь, екзогамія, порядковий номер народження, фенотипові маркери, Україна.

POPULATION-GENETIC ANALYSIS OF SHYNESS

О.В. Філіпцова

For the first time population genetics research on shyness among Ukrainian academic youth was conducted. No sex differences in shyness level were found. Ethnic peculiarities in shyness expression (Ukrainians are less shy than Russians and people of other nationalities) were determined. It was determined, that in male offspring with increased exogamy more weak shyness was found. Mothers of older age have higher probability to give birth more shy daughters. Father age does not influence offspring shyness. Parents of higher educational level have higher probability to give birth more shy daughters. Small height at birth in boys is phenotypic marker of increased shyness in a further life. Relatively high positive correlation between shyness and personal anxiety and neuroticism in individuals of both sex, as well as moderate negative relation between shyness and IQ in males and extraversion in females were found.

Key words: shyness, academic youth, exogamy, birth order number, phenotypic markers, Ukraine.

Поступила 25.06.07

НЕВРОЛОГІЯ

АНТИКОАГУЛЯНТНА ТЕРАПІЯ ПРИ ІШЕМІЧЕСКОМ ІНСУЛЬТЕ С ПОМОЩЬЮ ПЕНТОСАНА ПОЛІСУЛЬФАТА

О.Б. Бондарь

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Проведена клиническая оценка эффективности препарата «Пентосан полисульфата» на основании данных комплексного клиничко-инструментального исследования больных ишемическим инсультом. Показано, что препарат «Пентосан полисульфата» является эффективным при лечении больных ишемическим инсультом и может использоваться в клинической практике.

Ключевые слова: ишемический инсульт, пентосан полисульфата, антикоагулянтная терапия.

Инсульт по-прежнему является одной из основных причин смертности и инвалидизации населения европейских стран. Почти треть инсультов развивается у лиц моложе 65 лет. Летальность среди пациентов с инсультом составляет 24 % в течение первого месяца заболевания, 38 % в течение 1 года, 69 % в течение 5 лет. В разных странах Европы этот показатель варьирует в пределах от 9 до 17 % [1].

Ишемические инсульты (ИИ) встречаются в 5–6 раз чаще, чем геморрагические, и эта тенденция сохраняется в последние годы. ИИ может быть обусловлен тромботической или тромбоэмболической окклюзией сосуда. Источниками эмболов являются сердце, дуга аорты, магистральные артерии головы и др. Одним из основных факторов образования артериального тромба, как и ускорения атеросклероза, является нарушение структуры стенки сосуда и активация тромбоцитов. Артериальный тромб формируется преимущественно тромбоцитами и фибрином. Как правило, он возникает в пораженной сосудистой стенке (наличие атероматозной или изъязвленной бляшки). В результате изменений эндотелий лишается тромборезистентных (антикоагулянтных) свойств [2].

Коллаген и тканевой фактор при нарушении целостности стенки сосуда активируют систему свертывания крови, что сопровождается образованием тромбина. Последний вызывает агрегацию тромбоцитов и образование фибрина. Другими важными факторами, способствующими агрегации тромбоцитов на месте тромба, являются стеноз пораженных сосудов и турбулентность кровотока [3].

От основного тромба могут отделяться небольшие тромбоцитарно-фибриновые фрагменты, которые закупоривают дистальную часть просвета сосуда. Часто это бывает связано с образованием сгустка в камерах сердца (внутрисердечные тромбы) или магистральных артериях головы (сонные, позвоночные), что обуславливает нарушение мозгового кровообращения [4]. Нарушения в системе гемостаза выявляются при всех подтипах ИИ, вызывая гиперкоагуляцию, которая при нарастании тяжести мозгового кровообращения переходит в дискоагуляцию в виде ДВС-синдрома. При этом нарушения микроциркуляции происходят как на микро-, так и на макроциркуляторном уровне [2].

Очаги распада ткани мозга в результате ишемии являются источником поступления в кровь тканевого тромбопластина и других веществ, обладающих прокоагулянтными свойствами. Это может приводить к прогрессивному наращиванию коагулопатического потенциала крови, стойкой гиперкоагуляции, что влечет за собой нарушение баланса в системе гемостаза, срыв противосвертывающих механизмов. В мозге человека присутствуют специфические рецепторы связывания тромбина, небольшие количества которого могут активировать тромбоциты. Коагуляционная система больше, чем тромбоциты, может вызывать глубокие и разнонаправленные сдвиги в системе гемостаза, способствуя гемостатической активации, сопровождающей инсульт [3, 5].

Свертывание крови — многоступенчатый ферментный процесс, в котором участвуют белки-протеазы, неферментные белковые ак-

целераторы процесса и конечный субстратный белок — фибриноген [6, 7].

Для предотвращения образования тромба, предупреждения ранних повторных тромбоэмболий, улучшения реологических свойств крови и коллатерального кровотока используются антикоагулянты [8].

В своем исследовании мы использовали гепариноид «Пентосан полисульфата» (PPS, SP54, Гемоклар, Таван, Фибрезим) — высокосульфатированный полусинтетический низкомолекулярный полисахарид со средней молекулярной массой 6 kDa. Его получают из коры дуба. По своей структуре PPS сходен с гепарином и гликозаминогликанами. PPS обладает антикоагулянтными и фибринолитическими свойствами, хотя его антикоагулянтная активность в 15 раз меньше, чем у гепарина [9]. PPS не обладает сродством с АТ III, подавляет образование тромбина, обладает анти-Ха активностью. Период полувыведения из плазмы составляет 25 ч. PPS выводится с мочой в неизменном виде [10]. Он может частично нейтрализоваться протамина сульфатом [11]. Активным веществом PPS является пентозана полисульфата натриевая соль. Препарат препятствует развитию тромбозов и растворяет образовавшиеся тромбы, так как при этом снижается вязкость крови, пентозана полисульфата натриевая соль приводит к улучшению перфузии.

Инъекционный PPS был создан для профилактического лечения тромбоэмболических осложнений заболеваний [12, 13]. Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* с «Пентосаном полисульфата» продемонстрировали ингибирование Ха фактора активации при минимальной концентрации препарата [14, 15].

Фармакокинетику PPS изучали при различных способах введения [14, 16]. При внутривенном введении препарата в дозе 20 мг, пероральном применении в дозе 400 мг концентрация его в плазме была низкой (20–50 нг/мл) и биодоступность составила 0,5–1,0%. Увеличение дозы (при внутривенном введении до 50 мг и пероральном применении до 1500 мг) продемонстрировало повышение активности активированного частичного тромбопластического времени (АЧТВ) и инактивирование действия фактора X по сравнению с плацебо при инъекционном введении [17]. Пероральное введение PPS значительно не повлияло на фармакодинамические параметры [9, 14].

Максимальная концентрация препарата в плазме крови отмечается через 2 ч после приема внутрь. Выявлено, что PPS распределяется в следующих органах: в органах малого таза, почках, костном мозге, легких, печени, надкостнице, коже, селезенке. В печени и селезенке происходит десульфация, а в поч-

ках — деполимеризация PPS, хотя в большем количестве в неизменном виде выводится из организма [10].

Материал и методы. Обследовано 60 больных (30 женщин и 30 мужчин) в возрасте 42–78 лет с ИИ. Все больные были разделены на две группы:

1-я — основная — 30 больных, которые в остром периоде ИИ получали PPS;

2-я — контрольная — 30 больных, которые в остром периоде ИИ не получали PPS.

Всем больным проводили исследование неврологического статуса при поступлении, МРТ головного мозга (в течение первых 2 сут), биохимические исследования. Больным основной группы в динамике (до введения PPS и при выписке больного на 14–16-е сутки) определяли следующие показатели:

- АЧТВ, которое отражает изменение активности факторов внутреннего пути свертывания крови: VIII, IX, XI, XII;

- международное нормализованное отношение (МНО).

Для объективизации клинического состояния, выраженности очагового неврологического дефицита, общемозговых симптомов и оценки динамики клинических показателей применяли шкалу инсульта Национального института здоровья США (NIHSS). Степень функционального восстановления определяли по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) и индексу повседневной активности Бартеля (BI). Неврологический статус и степень функционального восстановления оценивали при поступлении пациента в стационар до начала терапии и при выписке больного на 14-е сутки заболевания. Показатели смертности и побочные эффекты препарата определяли в течение всего периода наблюдения за больными.

Результаты. У всех больных ИИ развивался на фоне сопутствующей патологии (табл. 1).

Сопоставив больных основной и контрольной групп по тяжести состояния (уровню соз-

Таблица 1. Сопутствующие соматические заболевания, %

Патология	Группа	
	основная	контрольная
Гипертоническая болезнь	100	100
ИБС, осложненная СН IIА ст.	100	93,3
Мерцательная аритмия и другие нарушения ритма	30	36,7
Инфаркт миокарда	3,3	16,7
Сахарный диабет II типа	16,7	6,7
Ревматизм	–	6,7
Ожирение	10	10

нения, выраженности двигательных и речевых нарушений) при поступлении, мы выявили, что состояние больных основной группы было более тяжелым, чем больных контрольной группы. Так, при поступлении в 1-й группе в ясном сознании находился всего 1 человек, а во 2-й — 17 человек, без речевых нарушений поступил 1 человек из 1-й группы и 14 — из 2-й; с минимальными двигательными нарушениями (мышечная сила 4–5 баллов) в 1-й группе не было больных, во 2-й группе — 11 человек.

При МРТ-исследовании было выявлено следующее распределение очагов ИИ (табл. 2). Чаще всего очаг ИИ локализовался в бассейне левой средней мозговой артерии: у 60 % больных основной группы и у 40 % — контрольной.

Таблица 2. Локализация очагов при ИИ у обследованных больных, %

Локализация очага ИИ в бассейне	Группа	
	основная	контрольная
Средней мозговой артерии		
левой	60	40
правой	20	40
Левой передней мозговой артерии	3,3	—
Вертебробазилярном	16,7	20
таламус	6,7	10
мозжечок	6,7	6,7
ствол	3,3	3,3

Больным основной группы назначали PPS на вторые сутки в рекомендуемой дозе 1,0 мл 4 раза в день (рекомендация фирмы Bene Arzneimittel GmbH), но при этой дозе происходила трансформация ишемического инсульта в геморрагический — 5 больных. Поэтому данная доза была изменена нами на 1,0 мл 2 раза в день в течение 5 дней с последующим приемом пентосана полисульфата в таблетированной форме по 2 таблетки 3 раза в день в течение 7 дней, затем по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2 мес.

В коагуляционном статусе больных наблюдались изменения, представленные в табл. 3. При применении PPS наблюдается повышение показателей АЧТВ и МНО, что свидетельствует о нормализации коагуляционного гемостаза. Чем выше показатели АЧТВ и МНО по сравнению с нормой, тем значительнее гипокоагуляция, но чаще встречаются геморрагические осложнения.

В клинической картине на фоне проводимой терапии отмечался регресс неврологической симптоматики (табл. 4). Из данных

Таблица 3. Изменения показателей АЧТВ и МНО на фоне применения препарата PPS

Больной, №	АЧТВ, с		МНО	
	до введения PPS	при выписке	до введения PPS	при выписке
1	28	35	0,98	1,43
2	22	28	1,10	1,38
3	21	25	0,84	1,01
4	19	28	1,00	1,21
5	20	29	0,96	1,21
6	24	33	1,10	1,33
7	31	41	1,04	1,30
8	27	45	1,10	1,48
9	26	29	1,01	1,12
10	22	35	0,90	1,03
11	22	28	1,10	1,50
12	30	63	1,25	1,48
13	31	41	1,00	1,30
14	24	35	1,00	1,18
15	26	30	0,92	1,15
16	23	145	0,86	1,31
17	22	38	1,00	1,22
18	30	34	1,00	1,10
19	34	48	0,96	1,10
20	30	33	0,98	1,10
21	30	47	0,98	1,19
22	32	42	0,87	1,01
23	29	35	0,99	1,10
24	28	32	0,87	1,01
25	33	45	0,89	1,31
26	30	35	0,91	1,10
27	29	32	0,96	1,10
28	32	34	0,99	1,18
29	32	47	0,92	1,69
30	24	35	0,89	1,18

табл. 4 следует, что в 20 % случаев в основной группе и в 26,6 % — в контрольной на фоне проводимой терапии улучшения состояния не наблюдалось. В 80 и 73,4 % случаев в основной и контрольной группах определялось улучшение состояния и частичный регресс неврологической симптоматики (наросла сила в контрлатеральных конечностях, уменьшились проявления речевых расстройств). В основной и контрольной группах существенной разницы в случаях полного восстановления неврологического дефицита (нарастание мышечной силы до 5 баллов, полное восстановление нарушенной речи) не наблюдалось и составило 33,3 %.

Таблиця 4. Неврологічна симптоматика у больних ІІ на фоні проводимої терапії

Симптом	Основна група		Контрольна група	
	при поступленні	при виписці	при поступленні	при виписці
Уровень сознания				
ясное	1 (3,3 %)	24 (80 %)	17 (56,7 %)	23 (76,7 %)
оглушение	25 (83,4 %)	3 (10 %)	12 (40 %)	6 (20 %)
сопор	4 (13,3 %)	—	1 (3,3 %)	—
кома	—	3 (10 %)	—	1 (3,3 %)
Мышечная сила, баллы				
гемиплегия	10 (33,3 %)	6 (20 %)	6 (20 %)	4 (13,3 %)
1,0–1,5	9 (30 %)	—	3 (10 %)	4 (13,3 %)
2,0–2,5	5 (16,7 %)	7 (23,4 %)	4 (13,3 %)	—
3,0–3,5	6 (20 %)	3 (10 %)	6 (20 %)	7 (23,4 %)
4,0–4,5	—	4 (13,3 %)	8 (26,7 %)	5 (16,7 %)
5,0	—	10 (33,3 %)	3 (10 %)	10 (33,3 %)
Речевые нарушения				
сенсомоторная афазия	22 (73,4 %)	10 (33,3 %)	9 (30 %)	6 (20 %)
элементы сенсомоторной афазии	1 (3,3 %)	7 (23,4 %)	6 (20 %)	6 (20 %)
дизартрия	6 (20 %)	3 (10 %)	1 (3,3 %)	—
без речевых нарушений	1 (3,3 %)	10 (33,3 %)	14 (46,7 %)	18 (60 %)

При анализе динамики тяжести состояния больных и выраженности неврологической симптоматики с помощью шкалы NIHSS установлены регресс неврологического дефицита и улучшение состояния больных на 14-е сутки, более выраженные в основной группе (табл. 5). Разница между показателями невро-

Таблиця 5. Динаміка неврологічних симптомів по шкалам NIHSS, mRS і BI, баллы

Шкала	Группа	
	основная	контрольная
NIHSS		
1-е сутки	19,63±0,48	13,17±1,04
7-е сутки	15,73±0,97	9,93±1,25
14-е сутки	12,63±1,43	9,30±1,29
BI	56,50±7,37	66,17±6,93
mRS		
1-е сутки	4,70±0,10	3,43±0,27
7-е сутки	3,97±0,22	2,50±0,33
14-е сутки	2,80±0,36	2,23±0,36

логічного статусу по даній шкалі при поступленні і виписці склала 7 баллів в основній групі і 3,8 балла — в контрольній.

Список литературы

1. Москаленко В.Ф., Волошин П.В., Петрашенко П.Р. Стратегія боротьби з судинними захворюваннями головного мозку. Укр. вісн. психоневрології 2001; 9, 1 (26): 5–8.
2. Мищенко В.Л. Физиология гемостаза и ДВС-синдром. Полтава: Б. и., 1998. 165 с.

В группе, получавшей PPS, установлено уменьшение балла по модифицированной шкале mRS к 14-м суткам инсульта на 1,9, а в контрольной группе — на 1,2.

На фоне применения PPS в дозе 1,0 мл внутримышечно 4 раза в день у 5 (16,7 %) больных наблюдалось осложнение — трансформация ишемического инсульта в геморрагический.

Вследствие данного осложнения выжили 3 (10 %) человека, умерли 2 (6,7 %) человека.

Выводы

1. При применении пентосана полисульфата в лечении больных ишемическим инсультом в остром периоде отмечена положительная динамика.

2. При применении пентосана полисульфата в 100 % случаев наблюдается повышение показателей коагуляционного гемостаза (активированного частичного тромбопластического времени и международного нормализованного отношения), что свидетельствует об адекватном антикоагуляционном действии препарата.

3. В 80 % случаев наблюдается улучшение состояния в виде частичного или полного регресса неврологической симптоматики.

4. В 16,7 % случаев наблюдались осложнения в виде трансформации ишемического инсульта в геморрагический.

3. Медицинская лабораторная диагностика. Программы и алгоритмы; Под ред. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 2001. 42 с.
4. Яворська В.О., Грицай Н.М., Мохамед А.М. Роль системи гемостазу при порушенні мозкового кровообігу. К.: Книга, 2004: 99–100.
5. Грицай Н.Н., Мищенко В.П. Проблемы гемостаза в неврологии. К.: Здоров'я, 2000. 155 с.
6. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 1999. 224 с.
7. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А., Галян С.Л. Биохимические компоненты свертывания крови. Свердловск: Изд-во Урал. ун-та, 1990. 212 с.
8. Виничук С.М., Черенько Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. К., 2003. 120 с.
9. Ortho-McNeil. Pharmaceutical I. Elmiron 100 mg (pentosan polysulfate sodium) capsules [online]. Available from URL: <http://www.orthoelmiron.com> [Accessed 2006 Jan 5].
10. Vanessa R. Anderson, Caroline M. Perry. Pentosan Polysulfate. Adis International Limited. Auckland, New Zealand, 2006.
11. Breddin. Гепариноиды: Сб. научн. статей и результатов клин. исследований по препарату Пентосан полисульфат SP 54, 1999.
12. Bergqvist D., Lindblad B., Matzsch T. Glycosaminoglycans in prophylaxis against venous thromboembolism. Heparin and Related Polysaccharides; Ed. by D.A. Lane, I. Bjork, U. Lindahl. N.-Y.: Plenum, 1992: 259–274.
13. Bergqvist D., Ljunger H. A comparative study of Dextran 70 and a sulphated polysaccharide in the prevention of postoperative thromboembolic complications. Br. J. Surg. 1981; 68: 449–451.
14. Nishit B. Modi Ph.D., Sherron Kell M.D., Mary Simon M.S., Ramon Vargas M.D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Warfarin when administered with Pentosan Polysulfate Sodium. J. of Clin. Pharmacology 2005; 45: 919–926.
15. Soria C., Soria J., Rychewaert J.J. et al. Anticoagulant activities of pentosane polysulphate: comparison with heparin and fraction of low molecular weight heparin. Thromb. Res. 1980; 19: 455–463.
16. Fellstrom B., Bjorklund U., Danielson B.G. et al. Pentosan polysulfate (ELMIRON): pharmacokinetics and effects on the urinary inhibition of crystal growth. Pathogenese und Klinik der Harnsteine; Ed. by W. Vahlensieck, G. Gassner. Darmstadt, Germany: Steinkopff-Verlag, 1987: 340–396.
17. Faaij R.A., Srivastava N., van Griensven J.M.T. et al. The oral bioavailability of pentosan polysulfate sodium in healthy volunteers. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1999; 54: 929–935.

АНТИКОАГУЛЯНТНА ТЕРАПІЯ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ ЗА ДОПОМОГОЮ ПЕНТОСАНУ ПОЛІСУЛЬФАТУ

О.Б. Бондар

Проведена клінічна оцінка ефективності препарату «Пентосан полісульфату» на підставі отриманих результатів комплексного клініко-інструментального дослідження хворих на ішемічний інсульт. Показано, що препарат «Пентосан полісульфату» є ефективним при лікуванні хворих з ішемічним інсультом та може використовуватися у клінічній практиці.

Ключові слова: ішемічний інсульт, пентосан полісульфату, антикоагулянтна терапія.

ANTICOAGULANT THERAPY BY PENTOSAN POLYSULFATE AT PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

О.Б. Bondar

Clinical estimation of the preparation pentosan polysulfate efficiency was carried out on the basis of complex clinico-instrumental research of patients with ischemic stroke. The preparation pentosan polysulfate is demonstrated clinical efficiency in ischemic stroke and can be used in clinical practice.

Key words: ischemic stroke, Pentosan polysulfatis, anticoagulant therapy.

Поступила 16.07.07

ГІНЕКОЛОГІЯ

СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОК С ПОСТОВАРИОЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ РЕНТГЕНОСТЕОДЕНСИТОМЕТРИИ

О.Е. Березовская

Харьковский государственный медицинский университет

По данным компьютерной рентгеноosteоденситометрии исследовано состояние минеральной плотности костной ткани у женщин с постовариоэктомическим синдромом. Установлено, что при длительности постовариоэктомического синдрома до одного года остеопения развивается в каждом пятом случае, в течение второго-третьего года снижение минеральной плотности костной ткани различной степени выраженности имеет место более чем у половины женщин.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, компьютерная рентгеноosteоденситометрия, постовариоэктомический синдром, остеопения.

В настоящее время большинство отечественных и зарубежных гинекологов придерживается тактики органосохраняющих хирургических вмешательств, особенно у женщин молодого возраста. Однако существует довольно обширный пласт объективных факторов, в основном ряд заболеваний полового тракта (гнойные поражения, эндометриоз, опухоли и др.), которые не позволяют соблюсти указанный принцип [1, 2].

По данным разных авторов, частота одностороннего удаления яичников и матки колеблется от 20 до 60 %. В подобных случаях у 70–90 % женщин репродуктивного и даже пременопаузального возраста развивается постовариоэктомический синдром, связанный с быстрым выключением гормональной функции яичников, в первую очередь, с остро возникшим дефицитом эстрогенов. При этом тяжелое клиническое течение постовариоэктомического синдрома заболевания имеет место практически у 60 % оперированных пациенток, что ведет к стойкому нарушению трудоспособности в 25 % случаев, а также к смертности от поздних осложнений менопаузального синдрома в 25,8 % [3–6].

Постовариоэктомический синдром характеризуется многообразием клинической симптоматики. Особое внимание среди его проявлений занимают сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз [7–9].

Комплексный характер нарушений при постовариоэктомическом синдроме диктует насущную потребность в системном диагностическом подходе с применением высокоинфор-

мативных медицинских технологий. И в этом контексте применение компьютерной рентгеноosteоденситометрии для оценки структурно-функционального состояния костной ткани в динамике у женщин после радикальных гинекологических операций вполне оправдано.

Целью работы явилось изучение состояния минеральной плотности костной ткани в зависимости от длительности постовариоэктомического синдрома.

Материал и методы. В соответствии с протоколом клинических испытаний комплексному обследованию подвергнуты 125 женщин преимущественно предменопаузального возраста (35–45 лет), которым по тем или иным причинам (в подавляющем большинстве в связи с различными формами фибромиомы матки — 88,1 %) были выполнены радикальные хирургические вмешательства с удалением обоих яичников (основная группа). Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин, сопоставимых с обследованными по возрасту.

В стандартных участках проекции эпифизов III пястной кости и диафизов II, III, IV, V костей рассчитывали относительную плотность костной ткани: кортикальные индексы (КИ), индекс минеральной насыщенности (ИМН), интегральный коэффициент минеральной насыщенности (ИКМН) и интегральный кортикальный индекс (ИКИ) [10] — и сравнивали с критериями нормы для женщин данного возраста. Основным оценочным показателем, характеризующим структурно-функциональный статус костной системы, служил ИКИ

(<0,46 у. е. — показатель остеопороза, 0,46–0,58 у. е. — остеопении и >0,58 — нормы), который соответствует рекомендованному ВОЗ в 1994 г. [11] Т-критерию, отражающему статистические стандартные отклонения (SD — standart deviations) от пиковой костной массы у здоровых женщин. Его значения, отличающиеся менее чем на 1 SD, соответствуют норме, находящиеся в пределах от –1,0 до –2,5 SD отражают состояние остеопении, а –2,5 SD и ниже — состояние остеопороза.

Математическая обработка данных рентгеностеоденситометрии выполнена с помощью программно-аппаратного комплекса «OSTIM+» с алгоритмом расчета плотности костной ткани в условных единицах относительно калибровочных эталонных значений в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Результаты и их обсуждение. Исследование структурно-функционального состояния костной ткани показало (табл. 1), что у пациенток контрольной группы ИКИ находился в пределах $0,640 \pm 0,007$ и в целом соответствовал возрастным популяционным критериям нормы ($p > 0,05$). При этом случаев остеопороза зафиксировано не было. Вместе с тем у 2 (6,7 %) женщин констатировано умеренное снижение минеральной плотности костной ткани, что проявилось отклонением ИКИ в сторону уменьшения (Т-критерий составил –1,04 и –1,18 соответственно) и свидетельствовало о начальной стадии остеопении.

У пациенток с постовариоэктомическим синдромом (основная группа), несмотря на индивидуальный разброс показателей, отмечена тенденция к снижению средних показателей всех контролируемых кортикальных индексов. Средний ИКИ составил $0,550 \pm 0,018$ против $0,64 \pm 0,07$ в контроле ($p > 0,05$). Т-критерий

превышал предел допустимого стандартного отклонения ($-2,14 \pm 0,35$) в сторону уменьшения, что у пациенток с постовариоэктомическим синдромом соответствовало остеопении. При этом явный остеопороз (на момент назначения лечебных мероприятий) зафиксирован практически в каждом пятом случае — у 21 (16,8 %) пациентки, а остеопении в каждом третьем — у 35 (28,0 %). Таким образом, имело место клинически значимое снижение минеральной плотности костной ткани почти в половине случаев — у 56 (44,8 %).

Особый интерес представляла оценка структурно-функционального состояния костной ткани у пациенток основной группы в зависимости от длительности постовариоэктомического синдрома (табл. 2).

Как видно из представленных в табл. 2 данных, у больных с тотальной овариоэктомией, выполненной в репродуктивном и перименопаузальном периодах, с течением времени прогрессивно возрастает вероятность развития остеопении и остеопороза, что непосредственно связано с одномоментным выключением функции яичников (рисунок).

Несмотря на то что на протяжении первого года от момента операции показатель ИКИ оставался довольно стабильным, мало отличаясь от контрольного уровня, к исходу 12 мес зафиксирована его тенденция к снижению с $0,64 \pm 0,08$ до $0,55 \pm 0,08$ ($p > 0,05$). За этот период в 2,5 раза увеличился удельный вес пациенток с остеопенией (17,1 против 6,7 %). Кроме того, у 2 (5,7 %) пациенток выявлены рентгеностеоденситометрические признаки остеопороза.

Тенденция к снижению минеральной плотности костной ткани имела место в относительно отдаленные периоды от момента опе-

Таблица 1. Сводные результаты компьютерной рентгеностеоденситометрии у наблюдаемых пациенток ($M \pm SD$)

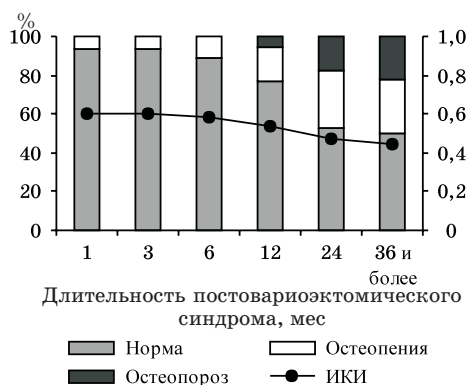
Группа женщин	КИ 2	КИ 3	КИ 4	КИ 5	ИКИ
Контрольная (n=30)	$0,66 \pm 0,08$	$0,66 \pm 0,09$	$0,64 \pm 0,09$	$0,59 \pm 0,08$	$0,64 \pm 0,07$
Основная (n=125)	$0,60 \pm 0,03$	$0,59 \pm 0,09$	$0,58 \pm 0,09$	$0,52 \pm 0,09$	$0,55 \pm 0,08$

Примечание. $p < 0,05$, достоверно при сравнении аналогичных средних показателей с контролем.

Таблица 2. Удельный вес случаев отклонений минеральной плотности костной ткани от нормы ($M \pm SD$)

Структурно-функциональное состояние костной ткани	Контроль (n=30)	Длительность хирургической менопаузы, мес				
		1 (n=32)	6 (n=27)	12 (n=35)	24 (n=34)	36 и более (n=58)
Норма	28 (93,3)	30 (93,7)	24 (88,9)	27 (77,1)	18 (52,9)	29 (50,0)
Остеопения	2 (6,7)	2 (6,3)	3 (11,1)	6 (17,1)	10 (29,4)	16 (27,6)
Остеопороз	—	—	—	2 (5,7)	6 (17,6)	13 (22,4)

Примечания: 1. В скобках данные в процентах. 2. Число наблюдений больных с постовариоэктомическим синдромом дано с учетом ретроспективных показателей.



Динамика мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнток в залежності від тривалості постоваріоєктомічного синдрому — по прошествии 2 лет и более. Так, спустя 24 мес констатирована тенденция к снижению ИКИ до $0,50 \pm 0,03$, что выразилось в увеличении частоты остеопении и остеопороза (29,4 и 17,6 % соответственно). У жен-

щин с длительностью постоваріоєктомічного синдрому 36 мес и более соответствующие показатели составили 27,6 и 22,4 %, а средний ИКИ — $(0,43 \pm 0,04)$.

Выводы

При длительности постоваріоєктомічного синдрому до одного года практически в каждом пятом случае развиваются явления остеопении, а скорость потери костной массы (по данным рентгенденситометрии) может достигать 10 %; в течение второго-третьего года снижение минеральной плотности костной ткани различной степени выраженности имеет место у половины женщин, а скорость потери костной массы может достигать 18,5–24,1 %.

Перспектива данного исследования состоит в профилактике снижения минеральной плотности костной ткани в первый год после двухсторонней овариоэктомии и назначении корректирующих мероприятий в отдаленные периоды после операции.

Список литературы

1. Краснопольский В.И., Рубченко Т.И. Хирургическая менопауза. Проблемы репродукции 1998; 5: 22–25.
2. Радзинский В.Е., Духин А.О. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний. М.: Изд-во РУДН, 2004. 174 с.
3. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение; Под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. Харьков: Золотые страницы, 2002. 648 с.
4. Венківський Б.М., Коханевич Є.В., Татарчук Т.Ф. та ін. Клініка, діагностика та лікування постоваріоєктомічного синдрому. Вісн. асоціації акушерів-гінекологів України 2000; 1 (6): 61–69.
5. Боржи У.Б.М. Профилактика посткастрационного синдрома после радикальных операций у пациенток репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2007. 22 с.
6. Чурилов А.В. Реабілітація хворих із хірургічною менопаузою. Вісн. асоціації акушерів-гінекологів України 2002; 2 (17): 35–37.
7. Ригзз Б.Л., Мелтон Л.Д. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение; Пер. с англ. М.: Бином, 2000. 558 с.
8. Сметник В.П. Медицина климактерия. М., Ярославль: Литера, 2006. 848 с.
9. Поворознюк В.В., Баяндіна О.І., Терехова Г.М. та ін. Профілактика та лікування остеопорозу: Метод. рекомендації. К., 2001. 25 с.
10. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Менопауза та остеопороз. К., 2002. 356 с.
11. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843. Geneva: WHO, 1994.

СТАН МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ПАЦІЄНТОК З ПОСТОВАРІОЄКТОМІЧНИМ СИНДРОМОМ ЗА ДАНИМИ КОМП'ЮТЕРНОЇ РЕНТГЕНОСТЕОДЕНСИТОМЕТРІЇ

О.Е. Березовська

За даними комп'ютерної рентгеностеоденситометрії вивчено стан мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з постоваріоєктомічним синдромом. Встановлено, що при тривалості постоваріоєктомічного синдрому до одного року остеопенія розвивається у кожному п'ятому випадку, протягом другого-третього року зниження мінеральної щільності кісткової тканини різного ступеня має місце більш ніж у половини жінок.

Ключові слова: мінеральна щільність кісткової тканини, комп'ютерна рентгеностеоденситометрія, постоваріоєктомічний синдром, остеопенія.

THE STATE OF MINERAL DENSITY OF THE BONE TISSUE IN FEMALE PATIENTS WITH THE POSTOVARIETOMIC SYNDROME BY THE DATA OF COMPUTED ROENTGENO-OSTEODENSITOMETRY

О.Е. Berezovskaya

The state of the mineral density of the bone tissue in women with the postovariectomic syndrome was studied by the data of computed roentgeno-osteodensitometry. It was revealed, that if the postovariectomic syndrome lasted up to one year, osteopenia developed in each fifth case; during the second-third year a reduction of the mineral density of the bone tissue with different degrees of expression was observed in more than half of the women.

Key words: mineral density of the bone tissue, computed roentgeno-osteodensitometry, postovariectomic syndrome, osteopenia.

Поступила 07.06.07

АНЕСТЕЗИОЛОГІЯ

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОТЕИНОГРАММ
В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
ПРИ НЕКОТОРЫХ ВИДАХ ОСТРОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

А.А. Хижняк, Е.Ю. Гай

Харьковский государственный медицинский университет

Исследованы показатели протеинограмм у больных с массивным острым желудочно-кишечным кровотечением или перитонитом и различной тяжестью течения раннего послеоперационного периода. Установлено, что степень гипопротеин- и гипоальбуминемии прямо взаимосвязана с тяжестью течения раннего послеоперационного периода. Повышение концентрации α_1 -, α_2 - и γ -глобулинов в крови происходит как при массивном остром желудочно-кишечном кровотечении, так и при перитоните. Отмечено, что в условиях послеоперационного (стрессового) голодания значительные нарушения белкового обмена сохраняются в течение всего раннего послеоперационного периода. В целях коррекции возникших расстройств целесообразно применение адаптированных послусубстратных смесей в качестве пищевой добавки к основному рациону.

Ключевые слова: острое желудочно-кишечное кровотечение, перитонит, ранний послеоперационный период, стрессовое голодание, белковый обмен, протеинограмма.

Любой патологический процесс является стрессом для организма, при этом доставка необходимых энергетических субстратов, как правило, страдает. Возникает состояние стрессового (ускоренного) голодания, т. е. скорость поступления нутриентов не соответствует резко возросшим потребностям [1]. Высвобождение макрофагами и лимфоцитами цитокинов в ране или очагах инфекционной и септической деструкции создает «временные органы» внутренней секреции, функционирование которых подвергает метаболизм в целом и особенно белковый обмен значительным изменениям. Утрачивается последовательность включения адаптационных механизмов, в связи с чем продукция организмом энергии и ее расходование возрастают значительно. Уже в первые 3 сут у тяжелобольных на фоне вынужденного голодания потери азота резко повышены относительно показателей при произвольном голодании (до 40 г/сут), что соответствует потере почти 2,5 кг лабильного белка. Организм человека в процессе голодания может использовать более 90 % жировых запасов и только 20–30 % имеющихся белков для эндогенного покрытия энергетических и пластических процессов. Дальнейшее белковое истощение приводит к смерти. Вначале сокращается мышечная масса и используются белки плазмы и висцеральные белки, затем нарушается белковое обеспечение адаптации [1–4].

Потребности организма в белках и энергии при различных патологических состояниях значительно возрастают. При стандартной послеоперационной терапии с ограничением приема жидкости и пищи за первые 7 сут после операции дефицит белка составит 500–600 г, а дефицит энергии — 11 300–15 100 ккал. В результате для поддержания азотистого и энергетического баланса в организме должно быть расщеплено 2,0–2,4 кг мышечной ткани и 1,8–2,5 кг жировой ткани. Интенсивное расщепление жиров при дефиците углеводов в организме приводит к накоплению в крови и тканях продуктов неполного расщепления жирных кислот — ацетоуксусной и β -оксимасляной. Это сопровождается нарастающим кетоацидозом, появлением кетонных тел в моче, выраженной общей слабостью, головной и мышечной болью. Расщепление жира жировых депо приводит к высвобождению в тканях свободной жидкости, что может способствовать появлению отека и отека. В среднем на каждый килограмм убывающей массы тела образуется около 1 л воды. Это может приводить к нарушениям водно-электролитного обмена [3].

Особенно неблагоприятны последствия белкового голодания. Разрушаются белки плазмы крови, ферменты (пищеварительные в первую очередь) и скелетные мышцы. В организме нет запасов белка, его содержание в

мышцах и внутренних органах составляет около 9–12 кг. Явления гиперметаболизма проявляются усилением поглощения организмом кислорода, отражающим интенсификацию обменных процессов, гиперпродукцией углекислого газа и достоверным увеличением экскреции азота с мочой в зависимости от тяжести состояния больного, что свидетельствует о потере белка организмом [1, 5, 6].

Нарушения переваривания и всасывания в раннем послеоперационном периоде (РПП) приводят к ухудшению усвоения питательных веществ, что усугубляется расстройством моторно-эвакуаторной активности желудочно-кишечного тракта в условиях абдоминальной патологии. Формирующийся синдром энтеральной недостаточности со всеми его проявлениями усиливает энергетический дефицит на фоне основного заболевания и перенесенной операции.

Исследования, посвященные изучению белкового обмена у больных после оперативных вмешательств, в большей мере уделяют внимание показателям, отражающим состояние трофического статуса пациентов [7–10]. В клинических условиях, как правило, больше обращают внимание на содержание в крови общего белка (ОБ), альбумина, показатель альбумин-глобулинового (А/Г) коэффициента. Меньшее значение придают тем сдвигам, которые происходят в составе глобулиновых фракций.

Целью данной работы явилось изучение закономерностей изменений протеинограмм в динамике при различной степени тяжести РПП у лиц, оперированных по поводу острого желудочно-кишечного кровотечения (ОЖКК) и перитонита, в условиях послеоперационного (стрессового) голодания.

Материал и методы. Исследования проводили на базе клиники Института общей и неотложной хирургии АМН Украины (г. Харьков). Лабораторные исследования выполняли в диагностической лаборатории с иммуноферментным и радиоизотопным анализом ИОНХ. Для изучения белкового состава крови забор ее осуществляли на 1-е, 3-е, 5-е и 7-е сутки после операции. Концентрацию в крови ОБ, альбумина, α_1 -, α_2 -, β - и γ -глобулинов определяли методом электрофореза белковых фракций на ацетатцеллюлозных мембранах. Также оценивали А/Г коэффициент.

Всего обследовано 78 человек: 29 пациентов (21 мужчина, 8 женщин) поступили с клиникой ОЖКК III ст.; 49 (35 мужчин, 14 женщин) — с клиникой перитонита различной степени тяжести.

Клиническое обследование пациентов при поступлении, в пред- и послеоперационном периоде включало общий осмотр, оценку уров-

ня сознания, состояния кожных покровов и видимых слизистых оболочек, функции внешнего дыхания, показателей гемодинамики путем тонометрии и определения центрального венозного давления аппаратом Вальдмана.

Рутинные лабораторные исследования включали анализ крови клинический, анализ мочи клинический, биохимический анализ крови: концентрация мочевины и креатинина, общий билирубин и его фракции, активность АлАТ, АсАТ и щелочной фосфатазы, уровень гликемии, содержание калия и натрия, коагуляционные свойства. Контроль и коррекцию указанных показателей проводили в динамике. Из дополнительных инструментальных исследований использовали ЭКГ и рентген-исследование органов грудной клетки в динамике по показаниям.

В группе пациентов с ОЖКК из 29 человек состояние 21 пациента в РПП оценено как среднетяжелое, состояние 8 пациентов — как тяжелое, из них 3 пациента умерли: 2 — в РПП на фоне декомпенсации гемодинамики и сердечной недостаточности, 1 — через 3 нед на фоне развившейся полиорганной недостаточности.

Из 49 человек у 23 РПП протекал стабильно, без выраженных расстройств гемодинамики, сопровождался умеренно выраженными нарушениями водно-электролитного обмена; у 16 пациентов послеоперационный период протекал тяжело, но завершился выздоровлением, и пациенты были выписаны из клиники в удовлетворительном состоянии. 10 больных находились в крайне тяжелом состоянии, что проявлялось нестабильными показателями гемодинамики, выраженными явлениями эндогенной интоксикации, по данным клинико-лабораторных исследований. Все пациенты этой группы умерли в послеоперационном периоде на фоне гнойно-септических осложнений со стороны послеоперационной раны, развившихся явлений полиорганной недостаточности.

В послеоперационном периоде всем больным проводили инфузионную терапию, направленную на коррекцию водно-электролитных нарушений и включавшую коллоидные и кристаллоидные препараты (изотонический раствор хлорида натрия, раствор Рингера, реосорбилакт, 7,5 % раствор калия хлорида в расчетной дозировке), препарат желатина (гелюфузин), антиоксидантную терапию (реамберин, тиотриазолин, аскорбиновая кислота), препараты, направленные на улучшение микроциркуляции (пентоксифиллин, трентал), низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе, прокинетики (метоклопрамид, церукал), неполное парентеральное питание (аминокислоты, 40 % раствор глюкозы), а также медикаментозные средства, назначаемые с учетом индивидуальной необходимо-

сти. Больным с выраженной анемией проводили трансфузию эритроцитарной массы в целях коррекции онкотического давления крови при гипоальбуминемии — свежесамороженной плазмы (СЗП).

В конце операции больным с перитонитом выполняли тотальную интубацию тонкой кишки либо зонд заводили за связку Трейца, у больных с ОЖКК установленный зонд выполнял лишь функцию декомпрессии, так как был расположен за зоной операции или анастомоза. Энтеральное зондовое введение глюкозо-солевого раствора начинали через 36 ч после операции на фоне проводимой регидратации тканей. В качестве препарата для энтерального зондового питания была выбрана изоосмолярная изокалорическая смесь «Пептамен» производства компании «Nestle». Эн-

теральное питание адаптированной полисубстратной смесью по различным причинам начинали в разные сроки после операции, но не ранее 4–5-х суток, что позволило изучить белковый обмен в РПП в условиях послеоперационного (стрессового) голодания на фоне инфузионно-трансфузионной терапии.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что при ОЖКК и перитоните общими проявлениями нарушения обмена белков, независимо от тяжести течения РПП, являются гипопроteinемия, гипоальбуминемия, уменьшение А/Г коэффициента (таблица).

Отмечено, что в послеоперационном периоде как при ОЖКК, так и при перитоните возникает тенденция к усилению продукции белков глобулиновых фракций. Это проявляется повышением содержания в крови α - и γ -глобулинов.

Динамика показателей протеинограммы в РПП у лиц,

Период	ОБ, г/л	Альбумины, %	α_1 -глобулины, %
Контроль (n=18)	73,78±8,30	54,09±3,50	4,80±1,07
<i>Пациенты со среднетяжелым течением</i>			
1-е сутки	57,08±5,80 [^]	44,30±5,60 [^]	7,70±1,60 [^]
3-и сутки	54,45±5,30 [^]	43,50±9,90 [^]	8,30±2,18 [^]
5-е сутки	52,34±4,40 [^]	43,02±6,10 [^]	8,17±1,68 [^]
7-е сутки	54,20±4,6 0 [^]	41,20±9,80 [^]	10,15±1,70 [*]
<i>Пациенты с тяжелым течением</i>			
1-е сутки	47,00±11,03 [^]	42,52±8,02 [^]	7,20±1,60 [^]
3-и сутки	48,00±5,70 [^]	39,60±10,90 [^]	7,20±1,80 [^]
5-е сутки	53,16±4,09 [^]	40,14±8,40 [#]	7,60±0,76 [^]
7-е сутки	55,16±3,03 [^]	36,60±18,30 [^]	6,92±0,90 [^]
<i>Пациенты со среднетяжелым течением</i>			
1-е сутки	60,9±7,6 [^]	45,6±12,2 [#]	11,30±1,57
3-и сутки	52,3±18,6 [^]	36,7±16,8 [^]	6,80±3,17
5-е сутки	55,9±14,1 [^]	40,7±10,5 [^]	7,40±2,30 [^]
7-е сутки	59,6±5,5 [^]	43,8±4,7 [^]	7,40±1,30 [^]
<i>Пациенты с тяжелым течением</i>			
1-е сутки	53,0±8,5 [^]	33,9±7,3 [^]	10,6±2,7 [^]
3-и сутки	48,1±13,7 [^]	31,4±11,7 [^]	8,7±3,1 [^]
5-е сутки	43,5±19,0 [^]	27,3±13,0 [^]	7,4±3,5 [#]
7-е сутки	52,5±4,7 [^]	36,4±6,4 [^]	8,6±1,7 [^]
<i>Пациенты с крайне тяжелым течением</i>			
1-е сутки	47,6±19,7 [^]	34,5±15,6 [^]	7,9±3,4 [#]
3-и сутки	51,5±6,5 [^]	35,8±7,6 [^]	9,2±2,6 [^]
5-е сутки	51,2±5,9 [^]	31,5±7,6 [^]	8,3±1,7 [^]
7-е сутки	41,8±20,8 [^]	31,3±16,9 [^]	8,4±5,0 [#]

Примечание. Достоверно относительно контроля: * p≤0,05; # p≤0,01; ^ p≤0,001.

Определено также, что глубина расстройств белкового обмена и тяжесть течения патологического процесса в РПП взаимосвязаны.

В группе со среднетяжелым течением РПП при ОЖКК положительная динамика в виде повышения содержания ОБ отмечается на 5-е сутки, гипоальбуминемия сохраняется в течение всего периода наблюдения, и на 7-е сутки концентрация альбумина минимальная. Тенденция к гиперглобулинемии проявляется увеличением содержания белков в составе α_1 -, α_2 - и γ -глобулинов. При тяжелом течении РПП при ОЖКК содержание ОБ в крови на 1-е сутки наиболее низкое. Восстановление показателя происходит постепенно, и на 7-е сутки он наиболее высокий. В целом же гипопропротеинемия сохраняется. Причем если на 1-е и 3-и сутки содержание белка значительно ниже, чем

в эти же сроки в группе со среднетяжелым течением РПП, то на 5-е и 7-е сутки его концентрация практически соответствует показателям больных со среднетяжелым течением РПП при ОЖКК. Гипоальбуминемия также сохранялась в течение всего времени исследования, содержание альбумина снижалось в динамике и на 7-е сутки было значительно ниже контрольного значения. Тенденция к гиперглобулинемии проявлялась некоторым увеличением содержания α_1 -, α_2 - и γ -глобулинов в крови.

До 3-х суток продолжалось снижение уровня ОБ в крови в группе больных со среднетяжелым течением РПП при перитоните. В последующем его концентрация начинала восстанавливаться, но на 7-е сутки все же была ниже нормального показателя. Такая же динамика отмечена при изучении содержания

оперированных по поводу ОЖКК и перитонита

α_2 -глобулины, %	β -глобулины, %	γ -глобулины, %	А/Г коэффициент
11,2±2,1	15,14±2,90	16,28±2,80	1,14±0,13
<i>РПП при ОЖКК (n=23)</i>			
13,6±2,3 [^]	15,64±2,30	19,80±3,06 [^]	0,79±0,15 [^]
14,8±2,8 [^]	15,68±3,50	18,6±4,8	0,85±0,50 [*]
14,6±2,7 [^]	15,37±3,35	19,6±3,8 [#]	0,74±0,13 [^]
13,48±2,50 [#]	16,88±3,40	19,3±3,0 [#]	0,76±0,14 [^]
<i>РПП при ОЖКК (n=6)</i>			
13,5±2,7 [#]	15,6±3,8	18,3±4,7	0,79±0,21 [^]
11,9±2,6	15,4±1,3	22,9±5,4 [^]	0,73±0,37 [^]
13,30±2,96	16,6±0,9	22,2±3,9 [#]	0,69±0,21 [^]
10,3±1,8	16,0±1,8	18,0±5,9	0,86±0,12 [^]
<i>РПП при перитоните (n=23)</i>			
11,1±3,7	13,8±3,8	17,6±5,4	0,89±0,28 [#]
12,2±6,3	13,3±6,1	17,8±9,2	0,62±0,30 [^]
12,9±4,2	15,2±4,0	19,4±6,2	0,71±0,20 [^]
12,1±3,3	16,1±2,2	20,5±2,7 [^]	0,78±0,14 [^]
<i>РПП при перитоните (n=16)</i>			
16,3±3,9 [^]	16,8±7,1	20,3±7,0 [*]	0,55±0,20 [^]
15,36±4,70 [#]	14,03±4,70	21,4±7,8 [*]	0,50±0,22 [^]
13,9±6,6	11,8±5,6 [*]	22,5±10,3 [*]	0,43±0,23 [^]
14,5±3,1 [^]	14,4±3,1	23,8±4,7	0,60±0,14 [^]
<i>РПП при перитоните (n=8)</i>			
11,6±6,8	13,4±6,4	19,08±8,40	0,61±0,30 [^]
15,6±5,0	21,7±11,4 [*]	22,6±1,9 [^]	0,58±0,18 [^]
15,06±4,80 [#]	17,8±3,6	26,3±3,5 [^]	0,48±0,14 [^]
10,7±6,9	13,08±7,08	19,1±9,7	0,50±0,30 [^]

альбумина в крови. На фоне гипоальбуминемии отмечалось некоторое увеличение содержания белков глобулиновой фракции (α_1 -, α_2 - и γ -глобулинов).

Более выраженной была гипопроteinемия при тяжелом течении РПП у больных с перитонитом. Концентрация ОБ в крови снижалась вплоть до 5-х суток, после чего (на 7-е сутки) наметилась положительная динамика в виде повышения изучаемого показателя. Подобным образом изменялась и концентрация альбумина в крови. Как и в группе больных со среднетяжелым течением РПП при перитоните, при тяжелом течении гиперглобулинемия проявлялась увеличением содержания α_1 -, α_2 - и γ -глобулинов в крови.

Наиболее значительные расстройства белкового обмена отмечены в группе с крайне тяжелым течением РПП при перитоните. На 3-и сутки содержание ОБ в крови незначительно возросло относительно такового в 1-е сутки и на 5-е сутки практически соответствовало показателю 3-х суток, однако на 7-е сутки его концентрация достоверно снижалась и была минимальной. До 3-х суток концентрация альбумина была низкой, без существенных изменений. С 5-х суток происходит ее уменьшение, и на 7-е сутки она была наименьшей как в данной группе, так и в контроле, и в указанных группах. Несмотря на выраженную гипопroteinемию отмечалась умеренно выраженная гиперальфа₁-глобулинемия и тенденция к гиперальфа₂- и гипергамма-глобулинемии.

При перитоните одной из причин изменений белкового обмена является наличие очага воспаления, что приводит к повышению проницаемости сосудов микроциркуляторного русла непосредственно в очаге и в дальнейшем за счет выхода в кровь большого количества медиаторов воспаления — всего микроциркуляторного русла. Продолжительность заболвания до момента операции, характер воспалительного процесса в брюшной полости и степень его распространенности, длительность периода ограничения приема пищи до операции, непосредственно операционная травма, стресс, послеоперационный период, преобладание катаболических процессов над анаболическими, дефицит питания — все эти факторы определяют глубину расстройств белкового обмена у пациентов с перитонитом. В целом большинство приведенных факторов играют роль не только при перитоните, но и при массивной кровопотере.

Одной из причин сохраняющейся гипопroteinемии в РПП как при ОЖКК, так и при перитоните является недостаточное поступление белка. Белок, поступающий в кровяное русло в составе СЗП, обеспечивает поддержание онкотического давления крови, а для того чтобы

он метаболизировался и мог служить в структурных целях, должно пройти время. Кроме того, для усвоения аминокислот, вводимых в составе парентерального питания, также необходимо время. По всей вероятности, повышенные потребности в белке и недостаточное количество времени на их усвоение определяли степень выраженности гипопroteinемии, которая, в свою очередь, находилась в непосредственной связи с тяжестью течения РПП.

Следует отметить, что пациенты со среднетяжелым течением РПП при ОЖКК начинали прием пищи на 4–5-е сутки на фоне проводимой терапии. При тяжелом течении РПП больные более длительно получали трансфузии СЗП, в результате чего, по-видимому, несмотря на более тяжелое состояние, уровень proteinемии на 5-е сутки повышался и на протяжении 5–7-х суток практически соответствовал показателям группы больных со среднетяжелым течением РПП при ОЖКК. Однако обращает на себя внимание прогрессирующая гипоальбуминемия, которая несмотря на парентеральное введение белка продолжала усугубляться. В такой ситуации можно думать о сохраняющемся гиперкатаболизме на фоне послеоперационного голодания. Прием пищи больные данной группы начинали не ранее 5–6-х суток, постепенно расширяя ее рацион и объем (диета № 1а), однако характер питания в целом не соответствовал энергетическим потребностям, что проявлялось заметным снижением массы тела пациентов на момент завершения исследования (7-е сутки) и выраженной гипопrotein- и гипоальбуминемией, а также низкими значениями А/Г коэффициента. Подобная ситуация отмечена и у больных с перитонитом: на фоне основной терапии больные со среднетяжелым течением РПП начинали прием пищи не ранее 4–5-х суток, больные с тяжелым течением РПП — на 5–6-е сутки, а при крайне тяжелом течении, как правило, больные получали лишь парентеральное питание на протяжении исследования.

Учитывая степень отклонения показателей белкового обмена и сроки начала восстановления наиболее значимых показателей (ОБ, альбумин), можно предположить состоятельность компенсаторно-приспособительных реакций организма при среднетяжелом течении РПП, что обеспечивало начало нормализации изучаемых показателей уже на 5-е сутки после операции. Отклонения в содержании фракций α -глобулинов обусловлены, по всей видимости, последствиями оперативного вмешательства и воспалительным процессом в брюшной полости с повышением содержания белков острой фазы воспаления. Тенденция к увеличению концентрации γ -глобулинов в крови, наиболее выраженному к 7-м

суткам, по всей вероятности, является результатом антигенной стимуляции иммунной системы. Очевидно, что повышение содержания альбуминов в крови способствует улучшению показателей А/Г коэффициента.

При тяжелом течении РПП при перитоните нарушения белкового обмена выражены значительно. Несмотря на проводимую инфузионно-трансфузионную терапию, показатели продолжали ухудшаться до 5-х суток включительно, и лишь на 7-е сутки отмечена некоторая положительная динамика в виде увеличения концентрации в крови ОБ, альбумина, роста А/Г коэффициента. В целом содержание в крови ОБ, альбумина и А/Г коэффициента были ниже, чем при среднетяжелом течении РПП. Это может говорить о некотором запаздывании компенсаторных реакций, быть следствием усиленного катаболизма, нарушения белок-синтезирующей функции печени. Увеличение концентрации белков глобулиновой фракции также можно объяснить с позиции воспалительного ответа, особенно изменения содержания α -глобулинов, учитывая спектр белков, которые входят в их состав [11]. Повышение уровня γ -глобулинов было наиболее значительным к 7-м суткам. Возможная причина подобных изменений указана выше.

Следует отметить, что при крайне тяжелом течении РПП содержание ОБ и альбумина в крови было значительно снижено, хотя разница в абсолютных показателях с данными при тяжелом течении была небольшой. Это, с одной стороны, объясняется тем, что в течение первых 7 сут компенсаторно-приспособительные реакции еще были сохранены, так как смерть пациентов в этой группе наступила позже 7-х суток, с другой — следует учесть возможное влияние проводимой инфузионно-трансфузионной терапии (трансфузия СЗП). Можно предположить, что, несмотря на проводимую терапию, белок не усваивался достаточным образом, а системная воспалительная реакция вследствие распространенного воспалительного процесса в брюшной полости, бактериальная транслокация, энергетический дефицит поддерживали состояние гиперкатаболизма.

Вероятно, в данной группе увеличение количества белков острой фазы воспаления должно было приводить к значительному повышению содержания α -глобулинов. Однако общая гипопроотеинемия является основной причиной отсутствия подобного рода отклонений. Обращает на себя внимание тот факт, что при перитоните чем тяжелее протекал РПП, тем больше было содержание в крови γ -глобулинов. Наиболее высокий показатель соответствует крайне тяжелому течению РПП. Вероятно, это обусловлено аутоантигенной стиму-

ляцией; нельзя исключить влияние эндогенных токсинов, выделяемых кишечной флорой вследствие бактериальной транслокации.

Таким образом, увеличение содержания в крови α_1 - и α_2 -глобулинов в РПП при ОЖКК может быть результатом компенсаторного усиления синтетической функции печени с появлением в периферической крови белков острой фазы воспаления, которое в данном случае является асептическим (интраоперационное повреждение тканей). Причиной того, что их содержание при среднетяжелом течении РПП при ОЖКК несколько выше, чем при тяжелом течении РПП, вероятно, являются не столь выраженные расстройства компенсаторно-приспособительных реакций, в то время как при кровопотере, сопровождавшейся геморрагическим шоком, они угнетены в большей мере.

При перитоните повышение концентрации α_1 - и α_2 -глобулинов в РПП также является следствием активации компенсаторно-приспособительных механизмов с накоплением белков острой фазы в ответ на воспалительный процесс в брюшной полости. При этом чем тяжелее протекал РПП, тем выше было содержание α -глобулинов, особенно α_2 -глобулиновой фракции.

По всей вероятности, тенденция к увеличению содержания в крови γ -глобулинов при ОЖКК обусловлена стимуляцией иммунной системы провоспалительных медиаторами, поступающими в кровотоки из области раны вследствие альтерации тканей, а также аутоантигенной стимуляцией (собственные ткани организма в результате их интраоперационного повреждения могут приобретать свойства антигенов). При перитоните, кроме указанных причин и особенно действия бактериальных токсинов, нельзя исключить и влияние эндогенной интоксикации в связи с накоплением токсинов, продуцируемых собственной кишечной микрофлорой вследствие бактериальной транслокации. Доказано, что уже через несколько часов после начала ишемии происходит транслокация кишечной флоры, которая усугубляется расстройствами моторики кишечника [12], а всасывающиеся продукты резорбции способствуют активации воспалительных медиаторов [3].

Одним из возможных способов коррекции белкового обмена в РПП при данных видах патологии является адекватная алиментарная поддержка. В случаях, когда по разным причинам начало раннего энтерального зондового питания невозможно, целесообразно обогащать рацион этих больных специально разработанными адаптированными смесями, состав которых не только позволяет восполнить дефицит пластического материала (белков), но и способ-

ствует корекції енергетического дефіцита за счет входящих в состав жирных кислот. В РПП следует выбирать наиболее адаптированные смеси, которые, с одной стороны, не вызыва-

ют значительного функционального напряжения органов желудочно-кишечного тракта, с другой — наиболее полноценно дополняют обычный ежедневный рацион больного.

Список литературы

1. Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология. СПб.: Спец. лит., 1998. 569 с.
2. Попова Т.С., Тамазишвили Т.Ш., Шестопалов А.Е. Синдром кишечной недостаточности в хирургии. М.: Медицина, 1991. 240 с.
3. Костюченко А.Л., Костин Э.Д., Курыгин А.А. Энтеральное искусственное питание в интенсивной медицине. СПб.: Спец. лит., 1996. 330 с.
4. Гальперин Ю.М. Парезы, параличи и функциональная непроходимость кишечника. М.: Медицина, 1975. 220 с.
5. Тимербулатов В.М., Хасанов А.Г., Садриддинов М.А. и др. Использование энтерального зондового питания при распространенном перитоните. *Анналы хирургии* 2002; 5: 70–73.
6. Хорошилов И.Е. Пациенты до и после хирургического вмешательства: голодание или адекватное питание? *Вестн. хирургии им. И.И. Геркова* 2002; 161, 6: 13–15.
7. Антонов А.Р., Баталова Е.Ю., Новоселов Я.Б., Начаров Ю.В. Особенности течения катаболического синдрома у лиц с пониженной массой тела на фоне функционального питания. *Пат. физиология и эксперим. терапия* 2006; 7: 427–434.
8. Бузник И.М. Методологические подходы и методические приемы изучения и оценки пищевого статуса и питания здорового и больного человека. Л.: Воен.-мед. академия, 1983. 109 с.
9. Луфт В.М. Диагностика, лечение и профилактика трофологической недостаточности у военнослужащих в экстремальных условиях. СПб.: Воен.-мед. академия, 1993. 75 с.
10. Луфт В.М., Ткаченко Е.И. Трофологическая недостаточность и критерии ее диагностики. *Воен.-мед. журн.* 1993; 12: 21–24.
11. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. Екатеринбург: Урал. рабочий, 1994. 384 с.
12. Никитенко В.И., Захаров В.В., Бородин А.В. и др. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции. *Хирургия* 2001; 2: 63–66.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПРОТЕЇНОГРАМ В РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПРИ ДЕЯКИХ ВИДАХ ГОСТРОЇ АБДОМІНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

А.А. Хижняк, О.Ю. Гай

Досліджено показники протеїнограм у хворих на масивну гостру шлунково-кишкову кровотечу або перитоніт різного ступеня тяжкості перебігу раннього післяопераційного періоду. Встановлено, що рівень гіпопротеїн- та гіпоальбумінемії взаємопов'язаний з тяжкістю перебігу раннього післяопераційного періоду. Підвищення концентрації в крові α_1 -, α_2 - і γ -глобулінів виникає як за умов масивної гострої шлунково-кишкової кровотечі, так і за умов перитоніту. При післяопераційному (стресовому) голодуванні значні порушення білкового обміну спостерігаються протягом всього раннього післяопераційного періоду. З метою корекції цих порушень доцільне застосування адаптованих полісубстратних сумішей в якості харчового додатка до основного раціону.

Ключові слова: гостра шлунково-кишкова кровотеча, перитоніт, ранній післяопераційний період, стресове голодування, білковий обмін, протеїнограма.

THE PROTEINOGRAMMS DATA DYNAMICS IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN CERTAIN EVENTS OF THE ACUTE ABDOMINAL PATHOLOGY

A.A. Khizhniak, Ye.Yu. Gai

The results of the analyzed proteinogramms in patients with the acute massive gastrointestinal bleeding or peritonitis with the different level of severity in early postoperative period are studied. It was determined, that the level of the hypoproteinemia and hypoalbuminemia is directly interrelated to the severity of the early postoperative period. The increased α_1 -, α_2 - and γ -globulins blood concentration takes place both in case of the massive acute gastrointestinal bleeding and in case of peritonitis. It was noticed, that in condition of postoperative (stressful) starvation the disturbances of the protein metabolism continues during all the early postoperative period. The apply an adapted polysubstanced mixtures as an alimentary second helping to the main meal expedients for the correction of the appeared disturbances.

Key words: acute gastrointestinal bleeding, peritonitis, early postoperative period, stressful starvation, protein metabolism, proteinogramm.

Поступила 21.05.07

ВПЛИВ ЗАГАЛЬНОГО ЗНЕБОЛЮВАННЯ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ ДОСТАВКИ ТА УТИЛІЗАЦІЇ КИСНЮ У ХВОРИХ З ГОСТРОЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОЮ КРОВОТЕЧЕЮ

О.О. Павлов

Харківський державний медичний університет

Вивчається вплив різних схем загального знеболювання та інтенсивної терапії на показники доставки та утилізації кисню за умов гострої шлунково-кишкової кровотечі. Доведено позитивний вплив розробленої стратегії анестезії та інтенсивної терапії на показники доставки та утилізації кисню. Зазначено негативний вплив схеми на основі мононаркозу кетаміном та раннього ентєрального харчування на зазначені показники.

Ключові слова: гостра крововтрата, схема загального знеболювання та інтенсивної терапії, доставка та утилізація кисню.

Проблема анестезіологічної тактики при лікуванні хворих з шлунково-кишковою кровотечею визначається як тенденція до її прогресуючої поширеності й тривожними показниками результатів лікування й летальності [1]. Порушення окисних процесів при гострій крововтраті є основним синдромом, що формує численні морфофункціональні зміни [2]. Кисневий метаболізм прямо пов'язаний з адаптаційною реакцією організму. Лімітування чи надмірна стрес-відповідь даної реакції викликає дисфункцію багатьох систем організму, при яких причина, що викликала дані зміни (кровотеча), відступає на другий план критичного стану [3].

Метою даного дослідження було визначення впливу різних схем анестезії та інтенсивної терапії на показники доставки та утилізації кисню.

Матеріал і методи. Дослідження виконували в трьох основних групах по 40 хворих у кожній. У хворих I групи використовували кетамін у дозі 1–3 мг/кг, хворим II групи робили наркоз комбінацією пропофолу ($4,28 \pm 0,24$) мг/кг·год і фентанілу ($0,0030 \pm 0,0006$) мг/кг·год, хворим III групи — комбінацією субнаркотичної дози тіопенталу Na 1–2 мг/кг, оксibuтирату у дозі 100 мг/кг і фентанілу 10 мкг/кг. Кожну групу дослідження було розподілено на чотири підгрупи по 10 хворих у кожній: контрольну, у якій загальне знеболювання проведено відповідно до певної основної групи, — «к» — та три підгрупи, у яких загальне знеболювання було проведено відповідно до певної основної групи та доповнено використанням: нейропротектора «Тіоцетам» (внутрішньовенне крапельне введення по 20 мл препарату, розчиненого у 100 мл фізіологічного розчину, один раз на добу) — «т»; раннього ентєрального харчування (сумішшю

«Нутрилон» зі швидкістю 50 мл/год протягом 3 діб) — «е» і розробленої стратегії анестезіологічного забезпечення та інтенсивної терапії — «с». В усіх групах дослідження контрольна підгрупа пацієнтів отримувала інтенсивну терапію за стандартною схемою в рамках зазначеної схеми загального знеболювання. Її основні принципи такі: положення Тренделенбурга, режим ШВЛ — нормовентиляція ЧД — 10–12 на хвилину, дихальний об'єм — 73–80 мл, FiO_2 — 4–5 %, і/е: 1/2, інфузійно-трансфузійна терапія за уніфікованою програмою терапії крововтрати за П.Г. Брюсовим у центральну вену та одну периферійну в кількості 180 % від величини крововтрати, інотропна підтримка дофаміном (5–10 мкг/кг/хв), контроль та підтримка добового діурезу (1–2 мл/кг за добу), використання інгібіторів протеаз контрикал (1000 АТЕ/кг за добу), діцинон (8 мл за добу) та антибіотикопрофілактика за прийнятою схемою (цефтріаксон 2 г за добу і метрогіл 1000 мг за добу).

Параметри кисневого транспорту визначали методом тетраполярної реографії на УЗД-сканері Siemens. Кисневий баланс організму вивчали з використанням даних газового складу крові та показників системної гемодинаміки. Вивченню підлягали показники доставки (DO_2) та споживання кисню (VO_2).

Результати. На початковому етапі дослідження в усіх групах відмічається однотипова картина, а саме: зниження доставки і зростання утилізації кисню (таблиця). У пацієнтів з мононаркозом кетаміном і тіоцетамом на початковому етапі дослідження відмічено зниження ($p < 0,1$) рівня DO_2 на 28,3 % — (387 ± 98) мл/хв·м² — відносно нижньої ланки норми і зростання показника VO_2 на 9,6 % — (181 ± 65) мл/хв·м² — відносно верхньої ланки норми. У пацієнтів з мононаркозом кетаміном і

Динаміка рівнів доставки і споживання кисню в групах дослідження, мл/хв·м²

Група	Початковий період	Травматичний період операції	Кінець операції	3-тя доба	5-та доба	10-та доба	30-та доба
<i>DO₂</i>							
Ік	387±98	376±68 [#]	346±97	517±13	556±13 [@]	556±13	556±13
Іт	409±58*	366±70	344±71	506±24*	520±19	520±19	590±35 [@]
Іе	384±92	355±82 [#]	351±48	506±11	554±23 [#]	554±23*	554±23
Іс	407±69	474±39 [#]	501±10	519±11 [#]	588±22 [@]	588±22	588±22
Пк	443±39	484±26	511±9	588±9	565±4	565±4	565±4 [@]
Пт	475±31*	492±21*	522±29*	575±10	575±10	575±10	575±10
Пе	368±81	357±48	360±22 [@]	577±8	577±8	577±8	577±8 [#]
Пс	407±43	380±51	422±18*	603±21	603±21	603±21	603±21
Шк	187±10*	378±72	428±42	576±10	576±10	576±10	576±10
<i>VO₂</i>							
Ік	181±65	193±31	206±27 [#]	179±31	135±10 [#]	135±10	135±10
Іт	171±29	205±39 [@]	212±42	173±29*	166±11	173±18	126±14*
Іе	182±48	210±29*	217±32 [#]	173±7	155±11 [#]	155±11	155±11
Іс	407±69	171±19	169±5	164±16 [#]	146±16	147±16	134±16 [#]
Пк	188±22	171±23	167±3	146±10*	144±10	144±10*	144±10
Пт	192±18	175±30*	165±3	169±14 [#]	139±14	139±14	139±14 [#]
Пе	199±32	357±48	208±32 [@]	163±10	155±10	155±10 [@]	155±10
Пс	188±11*	380±51*	194±18	172±8	155±9	155±9	155±9
Шк	187±10	188±23	173±17 [#]	142±8	142±8	142±8	142±8*

Примітка. $p < 0,05$, достовірно відносно показника підгрупи хворих, у яких знеболювання доповнено використанням: * тіоцетаму; [#] ентеральним харчуванням; [@] розробленою стратегією.

ентеральним харчуванням на даному етапі дослідження відмічено зростання ($p < 0,05$) показника VO_2 на 3,6 % — (171±29) мл/хв·м². При цьому відмічено зниження ($p < 0,05$) показника DO_2 на 24,2 % — (409±98) мл/хв·м² відносно нормальних значень. У пацієнтів з мононаркозом кетаміном і розробленою стратегією [4], як і у пацієнтів інших груп з використанням кетаміну, відмічено зростання ($p < 0,01$) показника VO_2 на 10,3 % — (182±48) мл/хв·м² — відносно вищої ланки нормального значення. У пацієнтів з наркозом комбінацією пропофолу, фентанілу і тіоцетаму на початку дослідження відмічено зростання ($p < 0,05$) величини VO_2 до (177±26) мл/хв·м², що становить 4,1 % відносно нормального значення. Показники DO_2 знижуються ($p < 0,01$) до (407±69) мл/хв·м², що становить 24,6 % від нижньої ланки норми. У пацієнтів з наркозом комбінацією пропофолу, фентанілу і ентеральним харчуванням, як і у пацієнтів з наркозом комбінацією пропофолу, фентанілу і тіоцетаму, відмічено зростання величини VO_2 до (188±22) мл/хв·м² (вище за норму

на 13,9 %) і зниження ($p < 0,5$) показника DO_2 до (443±39) мл/хв·м², що є зниженням ($p < 0,5$) на 17,9 % від нормального значення. В групі пацієнтів з наркозом комбінацією пропофолу, фентанілу і розробленої стратегії, як і у пацієнтів інших груп, у яких використовували дану комбінацію, відмічено зростання величини VO_2 до (192±18) мл/хв·м², що вище за норму на 16,3 %. У пацієнтів з наркозом комбінацією ТiNa, ГОМК, фентанілу і тіоцетаму констатовано підвищення величини VO_2 до (199±32) мл/хв·м², що вище за норму на 20,6 %. Показник DO_2 знижується ($p < 0,5$) до (368±81) мл/хв·м², що на 31,8 % нижче, ніж нормальне значення. В групі пацієнтів з наркозом комбінацією ТiNa, ГОМК, фентанілу й ентеральним харчуванням на початку дослідження величина VO_2 збільшена до (188±11) мл/хв·м², що вище за норму на 13,9 %, а показник DO_2 знижений ($p < 0,5$) до (407±43) мл/хв·м², що на 24,6 % нижче за нормальне значення. У пацієнтів з наркозом комбінацією ТiNa, ГОМК, фентанілу і розробленою стратегією на даному етапі дослідження показ-

ник VO_2 зростає ($p < 0,05$) до (181 ± 23) мл/хв·м², що вище за норму на 9,6 %, а показник DO_2 знижується ($p < 0,5$) до (414 ± 87) мл/хв·м², що на 23,3 % нижче за нормальне значення. У пацієнтів з мононаркозом кетаміном і наркозом комбінацією TiNa, ГОМК і фентанілу вказана тенденція показників доставки та утилізації зберігається протягом всього періоду оперативного лікування. У пацієнтів з наркозом комбінацією пропофолу і фентанілу відмічається позитивна тенденція зазначених показників. А саме у пацієнтів з наркозом комбінацією пропофолу, фентанілу і тіоцетаму зростає ($p < 0,01$) показник DO_2 на 12,4 % — (474 ± 39) мл/хв·м² — в порівнянні з попереднім періодом дослідження і знижується ($p < 0,01$) величина VO_2 на 3,6 % — (171 ± 19) мл/хв·м². В групі пацієнтів з наркозом комбінацією пропофолу, фентанілу і ентеральним харчуванням, як і у хворих з наркозом комбінацією пропофолу, фентанілу і тіоцетаму, відмічено позитивну динаміку показників, які вивчаються. В групі пацієнтів з наркозом комбінацією пропофолу, фентанілу й ентеральним харчуванням, як і при наркозі комбінацією пропофолу, фентанілу й ентеральним харчуванням, відмічено позитивну динаміку показників, які вивчаються. Аналогічно до попередньої групи відмічено зниження ($p < 0,5$) величини VO_2 на 10,3 % — (171 ± 23) мл/хв·м² — в порівнянні з показником у початковий період дослідження. Поряд з цим відмічено зростання ($p < 0,01$) показника DO_2 на 7,6 % — (484 ± 26) мл/хв·м² — відносно показника у початковий період дослідження. У пацієнтів з наркозом комбінацією пропофолу, фентанілу і розробленою стратегією, як і у хворих інших груп з використанням комбінації пропофолу і фентанілу, відмічено позитивну динаміку показників, які вивчаються. Аналогічно з вказаними групами відмічено зниження ($p < 0,5$) величини VO_2 на 10,3 % — (175 ± 30) мл/хв·м². Поряд з цим спостерігалось позитивне зростання ($p < 0,01$) показника DO_2 на 3,2 % — (492 ± 21) мл/хв·м² — відносно показника у початковий період дослідження.

Позитивну динаміку показників утилізації та доставки кисню в групах з мононаркозом кетаміном та наркозом комбінацією TiNa,

ГОМК і фентанілу констатовано лише на 3-тю добу дослідження, в той час як в групах пацієнтів з наркозом комбінацією пропофолу і фентанілу вказані показники в даний термін дослідження вже приходять до норми. Слід зазначити, що попри значно повільне наближення до норми показників доставки та утилізації кисню в групах з мононаркозом кетаміном та наркозом комбінацією TiNa, ГОМК і фентанілу серед підгруп відмічається значна різниця. У групах пацієнтів з використанням розробленої стратегії швидкість повернення зазначених показників у межі норми вище, ніж у групах пацієнтів з використанням раннього ентерального харчування. Так, у групі пацієнтів з мононаркозом кетаміном і розробленою стратегією величина VO_2 наприкінці оперативного лікування сягає значення (351 ± 48) мл/хв·м², величина DO_2 — (217 ± 32) мл/хв·м², в той час як в групі пацієнтів з мононаркозом кетаміном і ентеральним харчуванням показники VO_2 та DO_2 лише мають значення (346 ± 97) і (206 ± 27) мл/хв·м² відповідно. В групах пацієнтів з використанням тіоцетаму швидкість відновлення зазначених показників була вище, ніж при використанні раннього ентерального харчування, і нижче, ніж при використанні розробленої стратегії. Так, наприклад, в групі пацієнтів з наркозом комбінацією TiNa, ГОМК, фентанілу і тіоцетаму величина VO_2 сягає значення (208 ± 32) мл/хв·м², величина DO_2 — (360 ± 22) мл/хв·м². Показники доставки та утилізації кисню в усіх групах дослідження приходять у норму до кінця 30-ї доби.

Висновки

1. На динаміку показників доставки та утилізації кисню впливає схема загального знеболювання та інтенсивної терапії.

2. Найбільш сприятливий вплив на показники динаміки та утилізації кисню спричинює схема загального знеболювання та інтенсивної терапії на основі розробленої стратегії — анестезіологічного забезпечення та інтенсивної системи.

3. Використання мононаркозу кетаміном та раннього ентерального харчування не впливає на динаміку показників доставки та утилізації кисню.

Список літератури

1. *Поль Л. Марино*. Интенсивная терапия. М.: Медицина, 1999. 357 с.
2. *Братусь В.Д.* Геморрагический шок. Клиническая хирургия 2001; 5: 3–9.
3. *Гарнопольский А.М., Штутин С.А.* Современные методы коррекции гемодинамических расстройств при шоке. Тез. докл. конференции, посвя. 75-летию проф. Л.Г. Завгороднего. Донецк, 1994: 23–29.
4. Пат. України 2007 07 346. Процес проведення анестезії та інтенсивної терапії. О.О. Павлов.

ВЛИЯНИЕ ОБЩЕГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ ДОСТАВКИ И УТИЛИЗАЦИИ КИСЛОРОДА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ**А.А. Павлов**

Изучается влияние различных схем общего обезболивания и интенсивной терапии на показатели доставки и утилизации кислорода в условиях острого желудочно-кишечного кровотечения. Доказано позитивное влияние разработанной стратегии анестезии и интенсивной терапии на показатели доставки и утилизации кислорода. Установлено негативное влияние схемы на основе моноанаркоза кетаминем и раннего энтерального питания на указанные показатели.

Ключевые слова: острая кровопотеря, схема общего обезболивания и интенсивной терапии, доставка и утилизация кислорода.

INFLUENCE OF GENERAL ANALGESIA AND INTENSIVE THERAPY ON DYNAMICS OF DELIVERY AND RECYCLING OF OXYGEN AT THE PATIENTS WITH ACUTE GASTRO-ILEUMS BY A BLEEDING**A.A. Pavlov**

The influence of the various circuits of general analgesia and intensive therapy on parameters of delivery and recycling of oxygen in conditions acute gastro-ileuses of a bleeding are defined. The positive influence on parameters of delivery and recycling of oxygen of the developed strategy anaesthesia and intensive therapy is proved. Is specified on negative influence on the specified parameters of the circuit on a basis monoanaesthesia of ketamine and early nutritive of a feed.

Key words: acute lose of blood, circuit general anaesthesia and intensive therapy, delivery and recycling of oxygen.

Поступила 05.06.07

ОНКОЛОГІЯ

ВЗАИМООТНОШЕНИЕ «ОПУХОЛЬ И ИММУННАЯ СИСТЕМА»
У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО III СТАДИИ
В ПРОЦЕССЕ ЛУЧЕВОГО И ХИМИЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ***В.П. Старенький***Государственное учреждение «Институт медицинской радиологии
им. С.П. Григорьева АМН Украины», г. Харьков*

Прогрессия опухолевого процесса при раке легкого сопровождается угнетением Т-клеточного иммунитета. Основные составляющие современного комплексного лечения (лучевая и химиотерапия) оказываются факторами, индуцирующими иммуносупрессию по клеточному типу. Проведение специального лечения в режиме ускоренного фракционирования, особенно в сочетании ускоренного фракционирования с химиомодификацией (таксотер, вепезид, цисплатин), еще в большей степени усиливает иммунодефицитное состояние с дополнительным усугублением дисфункциональных взаимоотношений в субпопуляции Т-клеточного звена. Полученные данные о характере изменений в иммунной системе у больных немелкоклеточным раком легкого в процессе специального лечения подчеркивает необходимость поиска путей направленной иммунокоррекции как компонента комплексной сопроводительной терапии.

Ключевые слова: *немелкоклеточный рак легкого, Т-клеточный иммунитет, лучевая и химиолучевая терапия, таксотер, вепезид, цисплатин, сопроводительная терапия.*

Приблизительно треть всей онкологической смертности обусловлена раком легкого (РЛ), который отвечает за большее количество летальных исходов каждый год, чем рак молочной железы, простаты и толстой кишки вместе взятые. Медианная выживаемость для больных с нелеченным метастатическим немелкоклеточным раком легкого составляет всего лишь 4–5 мес, а процент выживания за 1 год всего лишь 10 % [1–3].

Химио- (ХТ) и лучевая терапия (ЛТ) распространённого немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) часто считаются неэффективными или слишком токсичными. Однако мета-анализы показали, что по сравнению с поддерживающим уходом ХТ дает небольшое преимущество по выживаемости у больных с НМРЛ. Кроме того, рандомизированные испытания по сравнению ХТ с «наилучшим поддерживающим уходом» показали, что благодаря ХТ снижается симптоматика и улучшается качество жизни [4–6].

В последние годы появились новые подходы к лечению пациентов с онкологическими заболеваниями, составляющие неотъемлемую

часть современной клинической практики. Во многом этому способствовало понимание проблемы взаимоотношения опухоли и иммунной системы.

Иммунная система подразделяется на две основные системы — гуморальную и клеточную. За функционирование гуморальной системы, в основном, ответственны В-лимфоциты, а за функционирование клеточной системы — Т-лимфоциты. В противоопухолевом ответе организма принимают участие обе системы, однако контроль за ростом и регрессией опухоли осуществляют Т-клетки.

Абсолютно необходимым условием для антигенспецифической активации Т-лимфоцитов является взаимодействие между Т-клеточным рецептором антигена и комплексом молекула МНС — антиген на опухолевой клетке. Т-лимфоциты могут узнавать чужеродные антигены только вместе с экспрессированными на клеточной поверхности «своими» молекулами главного комплекса гистосовместимости — МНС/HLA. Молекулы МНС подразделяются на два основных класса — I и II. Они являются интегральными мембран-

* Автор выражает глубокую признательность проф. кафедры онкологии и детской онкологии ХМАПО д-ру мед. наук Т.Н. Поповской за ценные рекомендации при выборе схемы иммунологического обследования больных и интерпретации ряда полученных данных.

ными гликопротеидами и экспрессируются на поверхности клеток. Молекулы I класса выполняют функцию рецепторов для CD8⁺-лимфоцитов, а молекулы II класса — ту же функцию для CD4⁺-лимфоцитов. Функции CD8- и CD4-лимфоцитов частично перекрываются. Клетки CD8⁺ иногда называют цитотоксическими Т-лимфоцитами, так как они могут осуществлять прямой лизис клеток-мишеней, выделяя литические гранулы и цитокины. Цитотоксическую активность в некоторых случаях проявляют и CD4⁺-клетки, но их называют хелперными (клетки-помощники), так как они усиливают реакцию антител, активируя В-клетки, способствуют другим Т-клеточным реакциям, а также активируют иные эффекторные клетки [7–9].

С учетом изложенного особенно важной представляется оценка исходного состояния различных звеньев иммунного гомеостаза и их динамики на этапах комбинированного и комплексного лечения НМРЛ.

В данной работе проведена сравнительная оценка клеточного звена иммунитета при различных вариантах лечения РЛ у неоперабельных больных.

Материал и методы. Обследовано 96 больных НМРЛ IIIA–IIIB стадии (у 55 человек верифицирована плоскоклеточная форма, у 41 — аденокарцинома). В зависимости от планируемого лечения все больные были разделены случайным образом на три группы: 1-я — 30 больных, которые получали традиционную ЛТ методом классического фракционирования [10–12]; 2-я — 32 больных, которые получали нетрадиционную ЛТ — ускоренное фракционирование, предполагавшее многофракционное облучение по 1,6 Гр 2 раза на область первичного очага и зону регионарного метастазирования в значительных суммарных очаговых дозах (76 Гр) в более короткий промежуток времени в целях уменьшения вероятности репопуляции опухолевых клеток, являющейся одним из важных компонентов радиорезистентности; 3-я — 34 больных, которые получали комплексное лечение — ускоренное фракционирование в сочетании с ХТ: 12 человек — с таксотером, 11 — с вепезидом, 12 — с цисплатином. В качестве контрольных использовали показатели, полученные в лаборатории радиационной иммунологии Института медицинской радиологии АМН Украины им. С.П. Григорьева при обследовании 30 здоровых мужчин в возрасте от 38 до 65 лет.

Оценка клинического статуса пациентов свидетельствовала о том, что пациенты сравнения, получившие классический курс лечения, и исследуемых групп, получившие курс ускоренного фракционирования и ХТ и только с ускоренным фракционированием, прак-

тически не различались по тяжести состояния, стадии распространения процесса и значениям основных клинико-лабораторных показателей, а также по возрасту и морфологической структуре опухоли.

Исследование иммунного статуса проводили на трех этапах специального лечения: до начала лечения (1-й этап), на 14-й день от начала курса лечения (2-й этап) и через 7 дней после окончания курса лечения (3-й этап).

Материалом для исследования служила периферическая кровь, взятая из кубитальной вены с гепарином (25 БД/мл). Использовали мононуклеары, выделенные из периферической крови с помощью центрифугирования в градиенте плотности фиколла-пика, $d=1,077$ («Fannacia»). Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов определяли методом иммунофлуоресцентной микроскопии с использованием набора моноклональных антител производства «Клоносекстр» (г. Москва). Изучали относительное и абсолютное содержание следующих иммунологических показателей: CD3⁺ (зрелые Т-лимфоциты), CD4⁺ (Т-хелперно-индукторная субпопуляция Т-лимфоцитов), CD8⁺ (супрессорно-цитотоксическая субпопуляция Т-лимфоцитов), CD4⁺/CD8⁺ (иммунорегуляторный индекс), CD20⁺ (зрелые В-лимфоциты), CD56⁺ (маркер низкоаффинного Fc-рецептора, представленный на НК-клетках, моноцитах, гранулоцитах); CD45RA⁺ (маркер Т-клеток памяти с высокой молекулярной массой), CD25⁺ (клетки, экспрессирующие рецепторы к ИЛ-2), CD95⁺ (рецепторы активации апоптоза), HLA-DR⁺ (маркер мономорфных детерминант HLA-антигенов II класса, экспрессируемый моноцитами, В-лимфоцитами, активированными Т-лимфоцитами) [13, 14]. Препараты просматривали на флуоресцентном микроскопе «JenaVal» производства Karl Zeiss (Германия). Количество антигенположительных клеток определяли как процент флуоресцирующих клеток при просматривании 200 лимфоцитов за вычетом процента флуоресцирующих клеток в препарате отрицательного контроля [13].

Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладного пакета программ «Stadgraph».

Результаты и их обсуждение. Для выяснения влияния опухолевого процесса на иммунореактивность онкологических больных сравнивали иммунологические показатели больных и здоровых лиц. Для больных РЛ всех групп была характерна большая вариабельность численных значений иммунологических показателей, тем не менее общим для них являлась лимфопения. Более выраженные изменения отмечены при анализе популяций и субпопуляций лимфоцитов: прежде

всего достоверное ($p < 0,05$) снижение абсолютного и процентного содержания Т-лимфоцитов CD3⁺ и их иммунорегуляторных субпопуляций Т-хелперов CD4⁺, при этом количество неактивированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD45RA⁺, натуральных киллеров CD56⁺ и В-лимфоцитов CD20⁺ оставалось в пределах физиологических норм. Процентное содержание Т-цитотоксических супрессоров CD8⁺ определялось в пределах физиологической нормы, а абсолютное было достоверно ниже значений контрольной группы, что, по всей видимости, связано с лимфоцитопенией в группах больных НМРЛ. При анализе поверхностных маркеров как показателей функционального состояния клеток было выявлено, что у всех больных уровень экспрессии рецепторов активации HLA-DR⁺ сохранялся в пределах нормы, а уровень рецепторов активации апоптоза CD95⁺ и уровень экспрессии рецепторов к ИЛ-2 CD25⁺ колебались в широком диапазоне значений, значительно превышающих норму. Анализ показал, что указанные изменения усиливались по мере прогрессирования заболевания (IIA, IIIB стадии).

Анализ непосредственных результатов показал высокую эффективность ускоренного

фракционирования и ускоренного фракционирования с ХТ в лечении больных НМРЛ. Так, частота положительного эффекта во 2-й и 3-й группах составляла соответственно 71,8 и 88,2 % при частоте в 46,6 % в 1-й группе.

Несмотря на то что ЛТ применяется местно на опухоль и лимфоколлекторы, ее эффект нельзя рассматривать только как локальный. Анализ иммунологических показателей на разных этапах комбинированного лечения показал существенные различия в их значениях у больных в зависимости от схемы лечения. Для выяснения этих зависимостей сравнивали показатели клеточного звена иммунитета между больными НМРЛ 1-й и 2-й, 1-й и 3-й и 2-й и 3-й групп с использованием критерия Ньюмена-Кейсла [10].

После проведенного классического курса ЛТ (табл. 1) у больных 1-й группы достоверно снизились значения показателей клеточного звена иммунитета на всех этапах: CD3⁺, CD4⁺, ИРИ, CD56⁺, CD45RA⁺, CD25⁺, повысился уровень экспрессии рецепторов к ИЛ-2 CD25⁺ и уровень рецепторов активации апоптоза CD95⁺.

У больных 2-й группы (табл. 2) после проведенного курса ЛТ методом ускоренного фракционирования на иммунограмме отмеча-

Таблица 1. Коэффициенты различимости между показателями клеточного звена иммунитета первичных больных РЛ первой группы на этапах комбинированного лечения

Показатель	Средние значения на этапах лечения			Вероятность ошибки		
	1-м	2-м	3-м	1-2	1-3	2-3
Лф, $\times 10^9$ /л	1,41 \pm 0,09	1,10 \pm 0,12	0,67 \pm 0,06	<0,05	<0,05	<0,05
CD3, %	52,71 \pm 2,24	48,62 \pm 1,15	40,40 \pm 0,40	<0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,74 \pm 0,09	0,54 \pm 0,07	0,27 \pm 0,08			
CD4, %	35,57 \pm 1,41	32,70 \pm 2,30	27,20 \pm 1,17	>0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,26 \pm 0,06	0,18 \pm 0,07	0,07 \pm 0,01			
CD8, %	25,12 \pm 1,33	24,83 \pm 0,64	21,60 \pm 0,81	>0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,19 \pm 0,07	0,13 \pm 0,03	0,06 \pm 0,02			
CD20, %	11,79 \pm 1,10	10,45 \pm 1,00	8,43 \pm 1,30	>0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,17 \pm 0,06	0,11 \pm 0,04	0,06 \pm 0,01			
CD56, %	5,36 \pm 0,63	5,00 \pm 0,28	3,25 \pm 0,42	>0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,08 \pm 0,03	0,06 \pm 0,01	0,02 \pm 0,01			
CD45RA, %	43,21 \pm 2,09	39,76 \pm 1,80	34,92 \pm 1,45	<0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,61 \pm 0,03	0,44 \pm 0,09	0,23 \pm 0,05			
CD25, %	2,70 \pm 0,92	2,50 \pm 0,93	0,93 \pm 0,27	>0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,04 \pm 0,01	0,03 \pm 0,01	0,010 \pm 0,005			
CD95, %	0,67 \pm 0,41	1,17 \pm 0,15	2,30 \pm 0,28	>0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,010 \pm 0,005	0,01 \pm 0,01	0,02 \pm 0,02			
HLA-DR, %	15,64 \pm 1,57	15,00 \pm 0,04	12,75 \pm 1,80	>0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,22 \pm 0,06	0,17 \pm 0,05	0,09 \pm 0,03			

Таблиця 2. Коэффициенты различимости между показателями клеточного звена иммунитета первичных больных РЛ второй группы на этапах комбинированного лечения

Показатель	Средние значения на этапах лечения			Вероятность ошибки		
	1-м	2-м	3-м	1-2	1-3	2-3
Лф, $\times 10^9$ /л	1,25 \pm 0,06	0,72 \pm 0,08	0,61 \pm 0,13	<0,05	<0,05	<0,05
CD3, %	48,42 \pm 1,40	37,46 \pm 2,10	36,92 \pm 1,80	<0,05	<0,05	>0,05
$\times 10^9$ /л	0,61 \pm 0,12	0,27 \pm 0,09	0,23 \pm 0,06			
CD4, %	36,25 \pm 1,60	30,10 \pm 1,25	25,80 \pm 1,52	<0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,20 \pm 0,04	0,08 \pm 0,03	0,06 \pm 0,02			
CD8, %	21,08 \pm 0,91	19,90 \pm 0,72	18,40 \pm 0,47	>0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,11 \pm 0,05	0,05 \pm 0,01	0,04 \pm 0,02			
CD20, %	9,75 \pm 0,84	9,15 \pm 0,48	7,70 \pm 1,50	<0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,12 \pm 0,02	0,07 \pm 0,05	0,05 \pm 0,03			
CD56, %	3,75 \pm 0,73	2,56 \pm 0,34	1,25 \pm 0,26	>0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,05 \pm 0,02	0,02 \pm 0,02	0,01 \pm 0,01			
CD45RA, %	34,92 \pm 1,45	30,88 \pm 2,63	24,75 \pm 2,10	<0,05	<0,05	>0,05
$\times 10^9$ /л	0,44 \pm 0,05	0,22 \pm 0,06	0,15 \pm 0,06			
CD25, %	5,33 \pm 2,35	2,35 \pm 0,42	1,13 \pm 0,69	<0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,07 \pm 0,04	0,02 \pm 0,01	0,01 \pm 0,01			
CD95, %	1,18 \pm 0,23	1,43 \pm 0,11	3,67 \pm 0,57	<0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,02 \pm 0,01	0,01 \pm 0,01	0,02 \pm 0,01			
HLA-DR, %	14,08 \pm 1,08	12,90 \pm 0,08	10,50 \pm 1,40	>0,05	<0,05	>0,05
$\times 10^9$ /л	0,18 \pm 0,08	0,09 \pm 0,04	0,06 \pm 0,03			

лись изменения, сходные с изменениями у больных 1-й группы, получавших курс классической ЛТ, однако четко прослеживалось более негативное влияние интенсивной ЛТ на состояние иммунной системы. К окончанию лечения у данных больных отмечалась лимфопения, более выраженная иммуносупрессия клеточного звена иммунитета, уровень экспрессии рецепторов к ИЛ-2 CD25⁺ и уровень рецепторов активации апоптоза CD95⁺ повысились.

В результате оценки проведенной комплексной терапии (ускоренное фракционирование в сочетании с ХТ) у больных 3-й группы были выявлены выраженные депрессивные нарушения в системе иммунокомпетентных клеток (табл. 3).

При оценке изменений иммунного статуса в целом у больных РЛ 3-й группы до проведения ЛТ через 14 дней от начала лечения и через 7 дней после завершения комплексной ЛТ установлено следующее: до проведения ЛТ на иммунограммах отмечалась умеренная лимфоцитопения, нарушения в системе иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоцитов, Т-хелперов, НК-клеток), ослабление их функциональных характеристик, что могло быть связано как с

эндогенной интоксикацией, так и с проводимым специальным лечением. Непосредственным эффектом проводимого лечения, наблюдавшимся в процессе и после его завершения, являлась выраженная иммуносупрессия. Она затрагивала численность и функцию всех типов иммунокомпетентных клеток: отмечалась лейкопения, лимфоцитопения, снижение численности Т-клеток и их иммунорегуляторных субпопуляций (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), НК-клеток (CD56⁺). Среди Т-клеток преобладали CD8⁺ над CD4⁺ (нарушение баланса CD4⁺/CD8⁺). В то же время выявлено увеличение рецепторов активации апоптоза (CD95⁺) и уменьшение количества лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к ИЛ-2 (CD25⁺). Популяция В-лимфоцитов существенных изменений не претерпела. Данные изменения были достоверно выражены у больных 2-й и 3-й групп на 2-м этапе лечения и сохранялись на 3-м этапе. Наряду с усилением иммунодефицитного состояния при проведении ЛТ, особенно комплексной, наблюдается усугубление дисфункциональных взаимоотношений в субпопуляциях Т-клеточного звена. Усугубление иммунодефицитного состояния и развитие иммунной недостаточности коррелировало как со степе-

Таблица 3. Коэффициенты различимости между показателями клеточного звена иммунитета первичных больных РЛ третьей группы на этапах комбинированного лечения

Показатель	Средние значения на этапах лечения			Вероятность ошибки		
	1-м	2-м	3-м	1-2	1-3	2-3
Лф, $\times 10^9$ /л	1,13 \pm 0,06	0,69 \pm 0,12	0,45 \pm 0,10	>0,05	<0,05	<0,05
CD3, %	57,75 \pm 1,47	46,80 \pm 0,80	39,27 \pm 1,20	<0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,65 \pm 0,08	0,32 \pm 0,05	0,18 \pm 0,04	<0,05	<0,05	<0,05
CD4, %	34,00 \pm 1,89	29,00 \pm 1,80	24,25 \pm 2,50	<0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,22 \pm 0,04	0,09 \pm 0,04	0,04 \pm 0,01	<0,05	<0,05	<0,05
CD8, %	27,00 \pm 3,44	24,10 \pm 0,93	19,13 \pm 1,12	>0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,18 \pm 0,06	0,08 \pm 0,05	0,05 \pm 0,03	>0,05	<0,05	<0,05
CD20, %	8,75 \pm 1,55	9,73 \pm 0,54	6,11 \pm 0,93	>0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,10 \pm 0,04	0,07 \pm 0,01	0,03 \pm 0,02	>0,05	<0,05	<0,05
CD56, %	4,13 \pm 0,35	2,22 \pm 0,18	1,00 \pm 0,25	<0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,05 \pm 0,03	0,01 \pm 0,01	0,01 \pm 0,01	<0,05	<0,05	<0,05
CD45RA, %	40,75 \pm 1,32	28,88 \pm 1,65	24,25 \pm 1,32	<0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,46 \pm 0,04	0,20 \pm 0,11	0,11 \pm 0,07	<0,05	<0,05	<0,05
CD25, %	3,25 \pm 2,50	2,20 \pm 0,26	0,76 \pm 0,34	<0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,04 \pm 0,02	0,02 \pm 0,015	0,003 \pm 0,001	<0,05	<0,05	<0,05
CD95, %	0,93 \pm 0,45	2,80 \pm 0,58	5,95 \pm 1,31	<0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,01 \pm 0,01	0,02 \pm 0,01	0,03 \pm 0,015	<0,05	<0,05	<0,05
HLA-DR, %	16,50 \pm 0,96	13,50 \pm 2,50	8,90 \pm 1,25	<0,05	<0,05	<0,05
$\times 10^9$ /л	0,19 \pm 0,04	0,09 \pm 0,06	0,04 \pm 0,02	<0,05	<0,05	<0,05

нию распространенности опухолевого процесса, так и с интенсивностью проводимого специального лечения, развитием осложнений, связанных с определенным типом иммунных реакций, являющихся часто промоторами последующих клеточно-структурных процессов. Поэтому задача обоснования необходимости совместного изучения состояния иммунной и адаптационной систем организма на этапах специального лечения для определения критериев выбора тактики сопроводительной терапии в целях повышения переносимости интенсивной лучевой и химиолучевой терапии является особенно актуальной.

Выводы

1. Прогрессия опухолевого процесса при раке легкого сопровождается угнетением Т-клеточного иммунитета.

Список литературы

1. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ. М., 2000. 290 с.
2. Rapp E., Pacer J.L., Willan A. et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer — report of a Canadian multicenter randomized trial. J. Clin. Oncol. 1988, 6: 633–641.
3. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Колбанов К.И. и др. Комбинированные операции при немелкоклеточном раке легкого III стадии. Вестн. РОНЦ 2003; 1: 50–54.

4. Marino P., Pampallona S., Preatoni A. et al. Chemotherapy vs. supportive care in advanced non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis of the literature. *Chest*. 1994; 106: 861–865.
5. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *B. M. J.* 1995; 311: 899–909.
6. Grilli K., Oxman A.D., Julian J.A. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: how much benefit is enough? *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 1866–1872.
7. Cullen M., Billingham J., Woodruffe C. et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3188–3194.
8. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995: 39–59.
9. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М.: Мир, 2000: 1–16; 237–247.
10. Барчук А.С. Стандарты лечения немелкоклеточного рака легкого. *Вестн. РОНЦ* 2003; 1: 3–7.
11. Стентон Гланц. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.
12. Тополян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.Н. и др. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека. *Клин. лаб. диагностика* 2001; 8: 38–45.
13. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. СПб.: Интермедика, 1999; 2. 656 с.
14. Грачева Л.А. Цитокины в онкогематологии. М., 1996: 4–9.

ВЗАЄМОВІДНОШЕННЯ «ПУХЛИНА ТА ІМУННА СИСТЕМА» У ХВОРИХ З НЕДРІБНОКЛІТИННИМ РАКОМ ЛЕГЕНІ ІІІ СТАДІЇ В ПРОЦЕСІ ПРОМЕНЕВОГО І ХЕМОПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ

В.П. Старенький

Прогресія пухлинного процесу при раку легені супроводжується пригніченням Т-клітинного імунітету. Основні складові сучасного комплексного лікування (променева і хемотерапія) виявляються чинниками, що індукують імуносупресію за клітинним типом. Проведення спеціального лікування в режимі прискореного фракціонування, особливо в поєднанні прискореного фракціонування з хемомодифікацією (такотер, вепезид, цисплатин), ще більшою мірою підсилює імунодефіцитний стан з додатковим посилюванням дисфункціональних взаємовідносин в субпопуляції Т-клітинної ланки. Одержані дані про характер змін в імунній системі у хворих з недрібноклітинним раком легені в процесі спеціального лікування підкреслює необхідність пошуку шляхів направленої імунокорекції як компонента комплексної супровідної терапії.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, Т-клітинний імунітет, променева і хемопроменева терапія, такотер, вепезид, цисплатин, супровідна терапія.

THE CORRELATION «TUMOR AND IMMUNE SYSTEM» IN PATIENTS WHO HAVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER OF THE THIRD STAGE IN THE PROCESS OF RADIATION AND CHEMO RADIATION THERAPIES

V.P. Starenky

The tumor process progression in the case of lung cancer is accompanied by oppression of the T-cell immunity. The principal components of the up-to-date complex treatment (radiation and chemo radiation therapies) are the factors that induce immunosuppression on cell type. Special ultraviolet treatment, especially in combination of accelerated fractionating with chemo modification (taxotere, vepesid, cisplatin) accelerates immunodeficiency even more causing deeper aggravation of dysfunctional correlation in subpopulation of T-cell component. The data on the changes of the immune system of patients who have non-small cell lung cancer received in the process of special treatment stress the necessity of searching ways of systematic immunocorrection as a component of the complex additional therapy.

Key words: non-small cell lung cancer, T-cell immunity, radiation and chemo radiation therapies, taxotere, vepesid, cisplatin, additional therapy.

Поступила 12.06.07

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ
ПЕРОРАЛЬНИХ ЩЕПЛЕНЬ ПРОТИ ДИФТЕРІЇ

*І.В. Єлисеєва, Є.М. Бабич, Н.І. Скляр, Ю.Л. Волянський,
В.І. Білозерський, Л.А. Ждамарова, С.А. Мішуківа*

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, м. Харків

Вивчення рівня гуморального протидифтерійного імунітету, індукованого різними схемами щеплення з використанням перорального шляху введення дифтерійного анатоксину, показало, що такий спосіб імунізації є перспективним профілактичним засобом для проведення планових ревакцинуючих щеплень, а також допоміжних «підчищаючих» бустер-імунізацій проти дифтерії при ускладненні епідеміологічної ситуації.

Ключові слова: дифтерія, рівень антитіл, реакція пасивної гемаглютинації, пероральні вакцини, схеми імунізації.

Застосування мукозальних вакцин, призначених для орального й інтраназального введення, базується на здатності мікроорганізмів проникати через слизові оболонки та вступати у взаємодію із захисними системами хазяїна [1, 2].

Розробка таких вакцин сьогодні є сферою тяжіння наукових інтересів багатьох фахівців завдяки їх потенційним перевагам, а саме: мукозальні вакцини здатні викликати не лише системну імунну відповідь, а й місцеву, забезпечувати достатній захисний рівень імунітету в поєднанні з низькою реактогенністю та слабкою алергенністю; за рахунок скорочення протипоказань до щеплень можна розширювати коло вакцинованих осіб; шляхи введення мукозальних вакцин фізіологічно адекватні та психологічно привабливі [3–6]. Застосування перорального шляху імунізації є дієвим знаряддям для забезпечення гнучкого організаційного підходу в здійсненні профілактичних заходів з урахуванням епідеміологічної ситуації на певній території та відповідного, при необхідності, скорочення інтервалів поміж щепленнями. Такий підхід надає можливість своєчасного відновлення антигенного стимулу, що є передумовою підтримки захисного рівня колективного імунітету.

Повернення дифтерії у 80–90-х роках минулого сторіччя переконливо показало, що проблема дифтерії може виникнути раптово у будь-якій країні за умови зниження популяційного імунітету та відповідної соціально-

економічної ситуації. Отже, питання подальшого удосконалення вакцинопрофілактики цієї небезпечної інфекції залишаються актуальними [7].

У рамках конструювання нових мукозальних вакцин, в тому числі й протидифтерійних препаратів, реалізуються декілька різних стратегій: використання ад'ювантів та носіїв різного походження, хімічна модифікація мікробних антигенів або пероральне введення існуючих вакцин [1, 8–11].

Предметом цього дослідження стало вивчення потенційної імунологічної ефективності застосування різних схем щеплення проти дифтерії з використанням перорального введення очищеного дифтерійного анатоксину.

Матеріал і методи. Вплив досліджуваних вакцинних препаратів на формування антитоксичного протидифтерійного імунітету вивчали на 15 кролях породи шиншила середньою масою до 3 кг.

У ході досліджень використовували АКДП-вакцину (с. 70-15, к 558, придатна до 10.2007; 1 мл — 2 дози) та очищений концентрований дифтерійний анатоксин (с. 70, від 01.2005, містить 6000 Lf у 22,22 мл препарату), виготовлені на Харківському підприємстві ЗАТ «Біолек». Однією з особливостей досліджень у даній серії експериментів було застосування дифтерійного анатоксину без захисного покриття від дії шлункового вмісту. Було враховано, що у дітей (крім немовлят), підлітків та дорослих у стінках шлунка в значній (хоча

й у меншій, ніж у тонкому кишечнику) кількості знаходяться лімфоїдні скупчення, які при пероральному введенні вакцин, що мають кислотостійке покриття, не беруть участь в захисних реакціях.

Досліджувані вакцинні препарати для введення per os розводили ex tempore стерильною дистильованою водою до концентрації 600, 300 або 200 Lf/доза і загального об'єму разової дози 5 мл. Пероральну імунізацію здійснювали тваринам натщесерце за допомогою шприца з металевим зондом.

Випробувані схеми щеплень піддослідних тварин розрізнялись способами первинної вакцинації експериментальних тварин. В одних схемах ґрунд-імунітет формувался після парентерального введення препарату, в інших — ініціювався пероральним шляхом: вакцинація підшкірно АКДП-вакциною + ревакцинація пероральним очищеним концентрованим дифтерійним анатоксином (табл. 1); вакцинація дифтерійним анатоксином per os + ревакцинація АКДП-вакциною підшкірно (табл. 2); І вакцинація дифтерійним анатоксином per os + ІІ вакцинація дифтерійним анатоксином per os (табл. 3). В ході щеплень варіювались також дозування та кратність введення АКДП-вакцини та дифтерійного анатоксину.

Протидифтерійний антитоксичний імунітет вивчали в реакції пасивної гемаглютинації за стандартною методикою, що додається до діагностичному дифтерійного антигенного рідкого еритроцитарного (с. 5-1005, додатний до 12.2006, виробництва ВАТ «Біомед» ім. І.І. Мечникова, Росія).

Всього з дифтерійним діагностикомом досліджено 137 зразків крові піддослідних

кролів. Кров у кролів відбирали з вухної вени за допомогою шприца із застосуванням правил асептики через тиждень упродовж місяця після імунізації, а надалі — або потижнево, або один раз на місяць.

Результати. Ефективність схем із первинним парентеральним щепленням оцінювали за можливістю зменшення в циклі вакцинації кількості ін'єкцій препарату та за величиною оптимальних доз анатоксину при комбінованому способі імунізації. Згідно із зазначеним було вивчено формування гуморального імунітету при різних антигенних навантаженнях у щеплених тварин (табл. 1).

Вихідні схеми включали дворазове парентеральне щеплення АКДП в дозі 0,5 мл (15 Lf) з інтервалом 30 днів і наступну через 4–5 міс пероральну ревакцинацію. У даній серії дослідів антигенне навантаження при первинній вакцинації становило 30 Lf, тоді як ревакцинуючі дози дифтерійного анатоксину змінювались від 200 Lf (3 рази через день) до 600 Lf (одноразово). При застосуванні схеми з ревакцинуючою дозою 600 Lf титри антитіл через 7 днів після перорального введення анатоксину дорівнювали від 1:5 120 до 1:327 680. Через 10 міс від початку щеплень вони становили від 1:640 до 1:10 240, а у випадку перорального введення тієї ж сумарної дози препарату, але розподіленої на 3 рази по 200 Lf, показники гуморального імунітету змінилися на 1:320.

У ході дослідження відмічався високий рівень титрів антитіл серологічних реакцій, особливо при застосуванні ревакцинуючої дози 600 Lf дифтерійного анатоксину. Найбільш імовірною причиною формування таких показників є застосування високих ін'єкційних

Таблиця 1. Напруженість протидифтерійного гуморального імунітету у лабораторних тварин при застосуванні комбінованих схем щеплення

Первинна вакцинація АКДП підшкірно	Титри антитіл перед ревакцинацією	Пероральні щеплення дифтерійним анатоксином (через місяць)	Титри антитіл через			
			7 днів	3 міс	4–5 міс	10 міс від початку
0,5 мл 2 рази через місяць	1:320	600 Lf 1 раз	1:5 120–1:327 680	1:640–1:10 240	1:640–1:10 240	1:640–1:10 240
		3 рази по 200 Lf через день	1:1 280	1:320	1:320	1:320
0,5 мл 1 раз	1:160–1:320	3 рази по 300 Lf через день	1:81 920	1:1280	–	–
0,25 мл 1 раз	1:160	600 Lf 1 раз	1:5120	1:2560	–	–

Таблиця 2. Напруженість гуморального імунітету у лабораторних тварин при застосуванні комбінованих схем із пероральною ґрунд-імунізацією проти дифтерії

Пероральне введення дифтерійного анатоксину	Введення АКДП підшкірно (через місяць)	Титри антитіл через				
		7 днів	14 днів	28 днів	4 міс	5 міс
600 Lf 1 раз	0,1 мл	1:10	1:160	1:40 960	1:320	0
По 200 Lf 3 рази через день	0,1 мл	0	1:80	1:40 960	1:5 120	1:2 560

Таблиця 3. Напруженість протидифтерійного гуморального імунітету у лабораторних тварин при застосуванні пероральної ґрунд-імунізації дифтерійним анатоксином

Перше щеплення	№	Титри антитіл через			Друге щеплення	Титри антитіл через		
		7 днів	14 днів	28 днів		7 днів	14 днів	28 днів
600 Lf 1 раз	1	1:160	1:320	0	600 Lf 1 раз	1:320	1:80	1:20
	2	1:80	1:80	1:10		1:160	1:40	1:40
	3	0	1:10	0		1:160	1:20	1:10
По 200 Lf 3 рази через день	4	0	0	1:10	По 200 Lf 3 рази через день	0	0	0
	5	0	1:10	0		1:10	1:10	0
	6	0	1:20	1:10		1:10	1:10	0

доз анатоксину при проведенні первинної імунізації. Очевидно, таке антигенне навантаження здатне викликати розвиток алергійних реакцій, на тлі яких пероральна ревакцинація може зумовлювати надмірне реагування імунної системи макроорганізму на прийом препарату. Тому в подальшому вивчали ефективність схем щеплення зі зменшеними дозами анатоксину для ґрунд-імунізації.

Анатоксин вводили підшкірно одноразово — в одних випадках у дозі 0,5 мл (15 Lf), в інших — 0,25 мл (7,5 Lf). Через місяць проводили щеплення пероральним шляхом. При застосуванні ревакцинуючої схеми тричі по 300 Lf через день після ін'єкційного введення 0,5 мл анатоксину формувалася напружений гуморальний імунітет із титрами на 7-й день 1:81 920, а через 3 міс — 1:1 280. При одноразовому введенні пероральним шляхом 600 Lf анатоксину на тлі попередньої низької ін'єкційної дози (0,25 мл) антитіла в зазначені строки також виявлялись у високих титрах — 1:5 120 та 1:2 560 відповідно.

Отримані результати свідчать про можливість зниження ін'єкційного антигенного навантаження при первинній вакцинації.

В другій серії дослідів вивчено ефективність комбінованих схем, в яких ґрунд-імунізацію проводили за допомогою перорального прийому дифтерійного анатоксину в дозі 600 Lf або по 200 Lf упродовж 3 днів із добовим інтервалом та повторного (через місяць) ін'єкційного введення 0,1 мл АҚДП-препарату. Динаміку формування імунітету вивчали через 7–28 днів та 4–5 міс після останнього щеплення (табл. 2).

Встановлено, що застосування схеми з первинним прийомом 600 Lf анатоксину сприяло утворенню антитіл на 7-й день у низьких титрах (1:10) з подальшим різким підвищенням їх на 28-й день до 1:40 960 і поступовим зменшенням через 4 міс до рівня 1:320. По закінченні 5 міс серологічні дослідження дали негативні результати.

Іншу тенденцію спостерігали при формуванні гуморального імунітету при проведенні

щеплення початковими пероральними дозами тричі через день по 200 Lf препарату. Після закінчення вакцинного циклу антитіла виникали в більш віддалені строки (на 14-й день), але з такими ж максимальними значеннями (1:40 960), як і при застосуванні першої схеми на 28-й день. Проте тривалість напруженого імунітету (1:2 560) подовжилася до 5 міс (строк спостереження).

Згідно з даними літератури, первинний імунізуючий ефект при введенні вакцини фізіологічним шляхом спостерігається лише за умови багаторазового застосування високих доз імунобіологічних препаратів. Отже, в третій серії досліджень дифтерійний анатоксин давали за схемами: одній групі лабораторних тварин одноразово по 600 Lf дифтерійного анатоксину з повторним щепленням зазначеною дозою через місяць, другій групі первинне щеплення проводили тричі через день по 200 Lf із завершенням ґрунд-імунізації також через 30 днів потому (табл. 3).

Одержані результати вакцинації суттєво відрізняються від даних, отриманих при застосуванні попередніх схем із використанням первинного парентерального введення препарату. Пероральний прийом анатоксину в дозі 600 Lf як на початку, так і в кінці ґрунд-імунізації приводив до короточасного утворення антитіл у титрах від 1:10 до 1:160, які через 28 днів після щеплення зникали зовсім або знижувались до титрів від 1:10 до 1:40. Однакові показники гуморального імунітету після першого та другого щеплення, наявність схожої тенденції згасання його напруженості свідчать про певну автономність дії пероральних щеплень, проведених через місяць. Можна припустити, що повторну пероральну вакцинацію слід виконувати не в строки вираженого зниження титрів антитіл, а раніше — через 14 днів, коли початковий рівень імунітету ще зберігається.

Застосування зменшеної разової дози анатоксину (200 Lf) при збереженні сумарної (600 Lf) для пероральної ґрунд-імунізації, не-

зважаючи на рівнозначне антигенне навантаження, обумовило формування гуморального імунітету зі значно нижчими показниками (1:10–1:20).

Обговорення. Комбіновані схеми щеплень проти дифтерії з використанням підшкірної грунд-імунізації та пероральної ревакцинації, за даними динаміки титрів антитоксичних антитіл, мають перевагу над схемами, в яких використовується суто пероральне введення вакцини. За допомогою першого способу грунд-імунітет формується навіть після прийому зменшеної дози препарату — 7,5 Lf, тоді як на введення анатоксину фізіологічним шляхом у дозах, які перевищують зазначені в 40–80 разів, спостерігається лише слабка відповідь на антигенний стимул.

Комбінований варіант грунд-імунізації — пероральне введення дифтерійного анатоксину в поєднанні з подальшим підшкірним введенням зменшеної до 1/5 дози АКДП-вакцини — також може привести до значної, хоча й більш повільної (на 4-му тижні) стимуляції імунної відповіді.

За умови базової парентеральної грунд-імунізації в анамнезі одноразова пероральна ревакцинація дифтерійним анатоксинам може бути перспективною для подальшого використання у вогнищах дифтерії в якості засобу

екстреної профілактики захворювання. Враховуючи стійкість підвищення титрів (понад 4 міс — строк спостереження), вона може бути гнучким засобом впливу на епідемічний підйом захворюваності на дифтерію.

Відмічені надвисокі титри протидифтерійних антитіл у реакції пасивної гемаглютинації у більшості тварин, імунізованих за схемою дворазового з інтервалом 30 днів підшкірного щеплення АКДП-вакциною з подальшою через 5 міс пероральною ревакцинацією дифтерійним анатоксинам, потребують пояснень за допомогою додаткових імунологічних тестів та відповідної корекції дозування вакцини. Оскільки дані реакції пасивної гемаглютинації демонструють лише серологічну активність досліджуваних препаратів, потрібне також вивчення власне їхньої протективної активності та нешкідливості.

Висновки

У цілому можна констатувати, що пероральне застосування дифтерійного анатоксину може стати перспективним профілактичним засобом для проведення планових ревакцинуючих щеплень, а також допоміжних «підчищаючих» бустер-імунізацій проти дифтерії у відповідності до епідеміологічної ситуації.

Список літератури

1. Рыбаков С.С. Конференция «Новые тенденции в исследованиях и разработке вакцин: адьюванты, системы доставки и представление антигенов». Иммунология 1999; 1: 60–62.
2. Chen H. Recent advances in mucosal vaccine development. J. Control Release 2000; Jul. 3; 67 (2–3): 117–128.
3. Moyle P.M., McGeary R.P., Blanchfield J.T., Toth I. Mucosal immunization: adjuvants and delivery systems. Curr. Drug. Deliv. 2004; Oct.; 1 (4): 385–396.
4. Vorobjev A.A. Non-invasive vaccination. Abstracts Intern. Cont. on Modern Vaccinology. Ufa, 1996. 30 p.
5. Воробьев А.А. Непарентеральные вакцины: принципы конструирования и эффективность. Журн. микробиологии 1998; 1: 97–100.
6. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее. М.: ГЭОТАР-Мед, 2001. 400 с.
7. Eighth International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria and the Diphtheria Surveillance Network — June 2004: Progress is needed to sustain control of diphtheria in European Region. Indexed in MedLine as: Euro Surveill 2004; 9 (11): 47–50. Published online November 2004.
8. Rydell N., Sjöholm I. Mucosal vaccination against diphtheria using starch microparticles as adjuvant for cross-reacting material (CRM197) of diphtheria toxin. Vaccine 2005; Apr. 15; 23 (21): 2775–2783.
9. Mirchamsy H., Neway T., Hamed M., Pilet C. Adjuvanticity of pGPL-M and LRS in the immune responses of monkeys to oral immunization with diphtheria and tetanus toxoids. Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. 1997; Jan.; 20 (1): 13–20.
10. Aguila A., Donachie A.M., Peyre M. et al. Induction of protective and mucosal immunity against diphtheria by a immune stimulating complex (ISCOMS) based vaccine. Vaccine 2006; Jun. 12; 24 (24): 5201–5210.
11. Van der Lubben I.M., Kersten G., Fretz M.M. et al. Chitosan microparticles for mucosal vaccination against diphtheria: oral and nasal efficacy studies in mice. Vaccine 2003; Mar. 28; 21 (13–14): 1400–1408.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ ИМУНИЗАЦИИ ПРОТИВ ДИФТЕРИИ

И.В. Елисеєва, Е.М. Бабич, Н.И. Скляр, Ю.Л. Волянський, В.И. Белозерский, Л.А. Ждамарова, С.А. Мишукова

Изучение уровня гуморального противодифтерийного иммунитета, индуцированного различными схемами вакцинации с использованием перорального пути введения дифтерийного анатоксина,

показало, что такой способ иммунизации является перспективным профилактическим средством для проведения плановых ревакцинаций, а также дополнительной «подчищающей» бустер-иммунизации при осложнении эпидситуации.

Ключевые слова: дифтерия, уровень антител, реакция пассивной гемагглютинации, пероральные вакцины, схемы иммунизации.

ASPECTS FOR DEVELOPMENT OF DIPHTHERIA ORAL IMMUNISATION

I.V. Yelyseyeva, Ye.M. Babych, N.I. Sklyar, Yu.L. Volyansky, V.I. Belozersky, L.A. Zhdamarova, S.A. Myshukova

Studying of antibody levels against diphtheria induced by different schemes of immunization using oral diphtheria toxoid administration achieved availability of those ones for routine revaccination and additional booster in case of complicated epidemic situation.

Key words: diphtheria, antibody levels, passive hemagglutination assay, oral vaccine, schemes of immunisation.

Поступила 01.03.07

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ПРО-ВИЗИО» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МИОПИЕЙ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ

Ю.В. Коваленко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Изучали действие витаминного комплекса «Про-визио» в комплексном лечении больных с миопией высокой степени. Установлено, что добавление препарата в курс лечения способствует повышению функциональных и электрофизиологических показателей органа зрения, улучшению адаптивных возможностей в условиях зрительной нагрузки. Полученные результаты демонстрируют целесообразность использования препарата «Про-визио» в комплексном лечении больных с миопией.

Ключевые слова: миопия, витаминный комплекс «Про-визио», оксикаротиноиды, лютеин, зеаксантин.

В последние годы отмечается рост заболеваемости миопией, особенно среди детей школьного возраста. По мнению некоторых авторов, это связано с резким увеличением зрительной нагрузки из-за усложнения школьных программ и широкого внедрения компьютерных обучающих технологий [1]. Для взрослого населения высокая осложненная миопия также является одной из основных причин слабовидения и инвалидности. Сохранение этой тенденции в будущем, прогрессирующее увеличение визуальной нагрузки и необходимость использования зрительной информации для работы и полноценной социальной адаптации приводят к поиску лекарственных средств, оптимизирующих результаты лечения таких больных.

По данным [2–4], для функциональной активности макулярной области наиболее важными являются оксикаротиноиды — лютеин и зеаксантин, участвующие в образовании макулярного пигмента. Именно в макулярной области содержание лютеина и зеаксантина достигает максимума и убывает к периферии сетчатой оболочки. Оксикаротиноиды устойчивы к световому повреждению, особенно опасной синей части спектра, и к разрушению продуктами оксидативного стресса [2, 5, 6]. Концентрации оксикаротиноидов в сетчатке находятся в зависимости от характера питания, однако потребность в этих веществах не всегда покрывается за счет пищевых продуктов [4–9].

В ряде витаминных препаратов, рекомендуемых при повышенных зрительных нагрузках, а также при комплексном лечении пациентов с некоторыми дистрофическими и сосудистыми заболеваниями сетчатки используется экстракт черники. Действующим веществом последнего являются антоцианоиды (дельфинидин, цианидин, мальвидин, петунидин, пеонидин), играющие очень важную роль в процессах восстановления родопсина [2]. В связи с этим был разработан витаминный комплекс «Про-визио» (UNIMED PHARMA), рекомендованный для применения у больных с миопией высокой степени и предназначенный для длительного использования. В состав препарата входят лютеин, зеаксантин, экстракт черники, витамин Е и селен. Препарат выпускается в виде таблеток со вкусом черники, рекомендуемая дозировка — 1 таблетка в день.

Целью исследования явилось улучшение результатов комплексного лечения больных с миопией высокой степени путем применения препарата «Про-визио».

Материал и методы. Исследование проводилось на базе Городской клинической больницы № 14 им. Л.Л. Гиршмана. Обследовано 62 больных (124 глаза) с миопией высокой степени (от $-3,0$ до $-14,0$ D) в возрасте от 19 до 54 лет, поступивших на стационарное лечение. Исходная острота зрения пациентов находилась в пределах от 0,06 до 0,40 ед. с коррекцией.

Основную группу наблюдения составили 29 больных (58 глаз), которым на фоне традиционного курса поддерживающего лечения был назначен препарат «Про-визио». Препарат принимали по 1 таблетке 1 раз в день во время еды в течение 30 дней. Контрольную группу составили 33 больных (66 глаз), получавших традиционное лечение (милдронат внутривенно и парабульбарно, эмоксипин парабульбарно, кокарбоксилаза и пикамилон внутримышечно). Лазеркоагуляцию сетчатки до исследования, во время исследования и на протяжении всего срока наблюдения не проводили. Обследование больных проводили до начала курса лечения, после его окончания и через 1 мес после стационарного лечения.

Клиническое обследование больных включало в себя комплекс офтальмологических методов: визометрию; статическую и кинетическую периметрию, проводимую на периметре Hamphrey; электрофизиологические методы исследования с определением критической частоты исчезновения мельканий (КЧИМФ), порога электрической чувствительности по фосфену (ПЭЧФ); фоторегистрацию глазного дна.

Полученные результаты обработаны статистически.

Результаты и их обсуждение. Проанализировав полученные данные, мы можем констатировать, что в процессе лечения основной группы средняя острота зрения (с коррекцией) увеличивалась с $(0,072 \pm 0,062)$ до $(0,094 \pm 0,054)$ ед. ($p < 0,05$). В контрольной группе, где лечение больных было ограничено традиционной терапией, повышение зрительных функций после лечения оказалось менее существенным (табл. 1). Через 1 мес после лечения данные показатели оставались на том же уровне.

Таблица 1. Динамика остроты зрения у больных с миопией высокой степени после курса лечения, ($M \pm t$) ед.

Группа больных	До лечения	После лечения
Основная (n=29)	$0,072 \pm 0,062$	$0,094 \pm 0,054^*$
Контрольная (n=33)	$0,078 \pm 0,056$	$0,084 \pm 0,058^*$

* $p < 0,05$ при сравнении с показателем до лечения.

Таблица 2. Электрофизиологические показатели органа зрения больных с миопией высокой степени после курса лечения ($M \pm t$)

Группа больных	Период исследования	ПЭЧФ, мкА	КЧИМФ, Гц
Основная	До лечения	$65,2 \pm 0,6$	$43,4 \pm 0,7$
	После лечения	$59,4 \pm 0,5$	$46,2 \pm 0,6$
Контрольная	До лечения	$63,4 \pm 0,7$	$44,3 \pm 0,5$
	После лечения	$61,3 \pm 0,5$	$45,1 \pm 0,5$

В поле зрения отмечалось исчезновение части относительных скотом и переход абсолютных скотом в относительные у 25 больных основной группы и у 21 — контрольной. При компьютерной периметрии наблюдалось увеличение фовеальной светочувствительности на $(2,2 \pm 0,4)$ и $(1,9 \pm 0,3)$ дБ в основной и контрольной группах соответственно.

Данные исследования электрофизиологическими методами демонстрируют положительную динамику показателей функционирования центральных отделов сетчатой оболочки (табл. 2), сохраняющуюся в течение 1 мес после лечения. В течение курса терапии больные основной группы чаще, чем пациенты контрольной группы, отмечали уменьшение утомляемости глаз при чтении, просмотре телевизионных программ, работе с компьютером.

Полученные результаты объясняются, на наш взгляд, улучшением метаболических процессов, активизацией антиоксидантного потенциала клеток сетчатой оболочки вследствие действия оксикаротиноидов. Антоцианиды и флавоноиды, входящие в состав препарата, способствуют повышению адаптационных возможностей глаз к условиям колебаний уровня освещенности, профилактике утомления при зрительных нагрузках, оказывают противовоспалительное действие, улучшают реологические свойства крови и способствуют укреплению сосудистой стенки. Добавление к составу препарата витамина Е, обладающего выраженным антиоксидантным эффектом, способствует утилизации продуктов перекисного окисления липидов и прерывает состояние фотосенсибилизации. Микроэлемент селен, оказывая синергическое действие с витамином Е, обеспечивает защиту клеточных мембран и способствует улучшению микроциркуляции в сетчатой оболочке [2–9].

По перечню противопоказаний указанное лекарственное средство приближено к биологически активным добавкам, не имеет зарегистрированных побочных эффектов даже при передозировке. В связи с этим препарат «Про-визио» рекомендуется к применению у больных с миопией высокой степени, в том числе у детей. Препарат хорошо переносится, удобен в применении (1 таблетка в день во время еды). Учитывая изложенное, мы рекомендуем вклю-

чить препарат «Про-визио» в комплексное лечение больных с миопией высокой степени.

Вывод

На основании выявленной статистически достоверной зависимости повышения функциональных показателей глаза у больных с миопией высокой степени от применения пре-

парата «Про-визио» в терапии и на основании хорошей переносимости препарата мы рекомендуем его включение в комплексное лечение данных больных. Полученные нами данные демонстрируют необходимость дальнейшего изучения различных аспектов лечебного действия препарата «Про-визио» и внедрения его в медицинскую практику.

Список литературы

1. Азнаурян И.Э., Цамерян А.П., Багрова И.С., Баласанян В.О. Рефракционная патология глаз у детей школьного возраста. Тезисы та лекції наук.-практ. конференції «Актуальні проблеми медико-соціальної реабілітації дітей з інвалідизуючою очною патологією». К., 2006: 28–29.
2. Жабоедов Д.Г., Петренко О.В., Пархоменко Е.Г. Роль оксикаротиноидов в развитии возрастной макулодистрофии. Офтальмол. журн. 2006; 6: 56–60.
3. Полушин Г.С., Елисеєва Э.Г., Воробьева М.В. Применение препарата «Лютеин-комплекс» в лечении возрастной макулярной дегенерации сетчатки. Офтальмология 2004; 1, 4: 27–31.
4. Трофимова Н.Н., Зак П.П., Островский М.А. Функциональная роль каротиноидов желтого пятна сетчатки глаза. Сенсорные системы 2003; 17 (3): 198–208.
5. Barlett H. An ideal ocular nutritional supplement. Ophthalmic. Physiol. Opt. 2004; 4: 339–349.
6. Bernstein P.S., Khachik F., Carvalho L.S. et al. Identification and quantitation of carotenoids and their metabolites in the human eye. Exp. Eye. Res. 2001; 72: 215–223.
7. Bone R.A., Landrum J.T., Guerra L.H., Ruiz C.A. Lutein and zeaxanthin dietary supplements raise macular pigment density and serum concentrations of these carotenoids in humans. J. Nutr. 2003; 133 (4): 1198–1200.
8. Johnson E.J., Neuringer M., Russell R.M. et al. Nutritional manipulation of primate retinas, III: effect of lutein or zeaxanthin supplementation on adipose tissue and retina of xanthophyll-free monkeys. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005; 46 (2): 692–702.
9. Rapp L.M., Maple S.S., Choi J.H. Lutein and zeaxanthin concentrations in rod outer segment membranes from perifoveal and peripheral human retina. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41: 1200–1209.

СПРОБА ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ «ПРО-ВИЗИО» У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З МІОПІЄЮ ВИСОКОГО СТУПЕНЯ

Ю.В. Коваленко

Вивчали дію вітамінного комплексу «Про-визио» в комплексному лікуванні хворих на міопію високого ступеня. Встановлено, що додавання препарату в курс лікування сприяє підвищенню функціональних та електрофізіологічних показників органа зору, покращанню адаптивних можливостей за умов зорового навантаження. Отримані результати демонструють доцільність використання препарату «Про-визио» в комплексному лікуванні хворих на міопію.

Ключові слова: міопія, вітамінний комплекс «Про-визио», оксикаротиноїди, лютеїн, зеаксантин.

THE EXPERIENCE OF THE PREPARATION PRO-VIZIO USE IN COMPLEX TREATMENT OF THE PATIENTS WITH HIGH DEGREE MYOPIA

Yu.V. Kovalenko

The action of vitamin complex Pro-vizio in complex treatment of patients with high degree myopia was studied. It was established, that preparation addition in course of treatment promotes increase of functional and electrophysiological indicators of organ of vision, improvement of adaptive possibilities in the conditions of visual loading. The received results show expediency of the preparation Pro-vizio use in complex treatment of patients with myopia.

Key words: myopia, vitamin complex Pro-vizio, oxycarotenoids, lutein, zeaxanthin.

Поступила 21.06.07

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

МЕДИКО-ДЕМОГРАФІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИТЯЧОЇ ІНВАЛІДНОСТІ В УКРАЇНІ І ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

О.М. Міщенко

Харківський державний медичний університет

Узагальнено літературні дані щодо історичних та світових концепцій дитячої інвалідності. Розкрито медико-демографічні характеристики дітей-інвалідів в Україні та Харківській області.

Ключові слова: *інвалід, інвалідність, дитяча інвалідність, світове співтовариство, демографічний аналіз.*

Створення умов для навчання, виховання, успішної корекції порушень розвитку, соціально-трудової адаптації та інтеграції в суспільство осіб з обмеженими життєвими і соціальними функціями належить до найважливіших задач будь-якої держави і світового співтовариства в цілому [1–4]. За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, дані особи зараховані до так званих «дезабільних». В усьому світі найбільш тяжкий контингент «дезабільних» осіб традиційно називають інвалідами. Інвалідність у дітей — значне обмеження життєдіяльності, що призводить до соціальної дезадаптації через порушення розвитку і росту дитини, здатності до самообслуговування, пересування, орієнтації, контролю над своєю поведінкою, навчання, спілкування і трудової діяльності в майбутньому.

На даний час ще досить недостатньо науково вивчено проблеми дитячої інвалідності попри її медико-соціальну значущість, яка підтверджується поширеністю дитячої інвалідності; схильністю до зростання; високою захворюваністю й смертністю цих дітей; проведенням лікувальних, реабілітаційних, соціальних й інших заходів протягом усього періоду їхнього життя [5–7].

Незважаючи на численні світові дослідження протягом тривалого часу ця проблема досі ще далека від свого остаточного вирішення і потребує негайного пошуку оптимальних шляхів поліпшення та удосконалення, що ми й поставили за мету розкрити у нашому дослідженні та використати для обґрунтування його актуальності.

Метою даного дослідження було розкриття історичних та світових підходів до поняття

інвалідності та самих інвалідів й її світової та національної соціальної значущості з огляду на демографічні дані.

Терміни «інвалід» та «інвалідність» з плином часу значно змінювалися. Уперше термін «інвалідність» як нездатність людини до праці внаслідок втрати здоров'я з'явився в 1912 р. Пізніше Н.А. Вигдорчик (1930 р.) та Р.М. Гладштейн (1937 р.) зазначили, що інвалідність — стійка втрата працездатності через хронічні захворювання чи зміни в організмі, що супроводжуються функціональними розладами з сумнівним прогнозом. Б.Ф. Ніфонтов (1954 р.) визначає інвалідність як стан організму, змінений хворобою чи каліцтвом з наявністю стійких або незворотних функціональних порушень, що призводять до часткової або повної непрацездатності у своїй професії, зниження кваліфікації та зменшення обсягу виконуваної роботи. За М.М. Кравченко (1980 р.), інвалідність — складне соціальне явище, що залежить від багатьох соціально-економічних і гігієнічних факторів, стану виробничого і зовнішнього середовища, розвитку охорони здоров'я, демографічних процесів, рівня розвитку медичних й інших наук [8].

В останні роки в усіх країнах світового співтовариства підходи до визначення поняття інвалідності значно змінилися. З 90-х років ХХ століття актуалізувалася модель «меншості», яка заснована на соціально-політичному визначенні, що розглядає інвалідність як продукт взаємодії індивіда та його оточення. Прогресивною також вважається модель «культурного плюралізму», відповідно до якої інвалід — це багатогранний індивід, чия інвалідність лише одна з властивих йому особливостей серед усього їхнього різноманіття.

Будь-які особи можуть стати інвалідами внаслідок фізичних, розумових, сенсорних дефектів або психічних захворювань. Інвалідність — це обмеження конкретного індивіда, що перешкоджає (позбавляє) його можливості виконувати соціальні ролі на оптимальному для нього рівні з урахуванням віку, статевих, соціальних і культурних факторів.

Результати загальнонаціональних досліджень свідчать про велику кількість дітей з фізичними або іншими недоліками (від 8 до 12 % усієї дитячої популяції). Згідно з дослідженнями ВООЗ, частка дітей-інвалідів з тяжкою патологією становить 2–3 % від усієї дитячої популяції. Експерти Організації Об'єднаних Націй дотримуються думки, що особи з обмеженнями життєвих і соціальних функцій становлять близько 10 % населення земної кулі, тобто приблизно 600 млн. чоловік (з них більше 100 млн. — діти до 16 років).

В Україні, як і в усьому світі, показники дитячої інвалідності залишаються досить невтішними [5, 9–11] і з року в рік продовжують погіршуватися.

Демографічний аналіз, проведений на основі даних щорічних «Показників здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні» [9–11], свідчить про те, що показники як дитячої інвалідності загалом, так і первинної інвалідності залишаються на досить високому рівні. Окрім цього велике занепокоєння викликає ріст цих показників за останні роки (таблиця).

Рівні дитячої інвалідності за нозологічними показниками по Україні станом на 2006 рік такі:

Нозологічний стан	Абс. ч.
Туберкульоз	457
Новоутворення	5 225
Хвороби крові та кровотворних органів	1 821
Хвороби ендокринної системи, розлади харчування та порушення обміну речовин	9 579
Цукровий діабет	5 982

Розлади психіки та поведінки	26 914
Хвороби нервової системи	33 040
Дитячий церебральний параліч	18 902
Хвороби ока та придаткового апарата	10 907
Хвороби вуха та сосковидного відростка	11 721
Хвороби органів кровообігу	1 491
Хвороби органів дихання	6 345
Хвороби органів травлення	1 725
Хвороби шкіри та підшкірної клітковини	802
Хвороби кістково-м'язової системи і сполучної тканини	7 615
Хвороби сечостатевої системи	2 945
Уроджені аномалії	37 042
Травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх причин	3 599

Таким чином, як свідчать дані офіційних джерел, у структурі причин інвалідності дітей по Україні перше місце посідають уроджені аномалії, друге — хвороби нервової системи, третє — розлади психіки та поведінки [9–12].

Розподіл дитячої інвалідності по областях України станом на 2006 рік такий:

Область	Абс. ч.	На 10 тис. дітей
АР Крим	5 771	152,6
Вінницька	6 911	198,4
Волинська	4 480	180,4
Дніпропетровська	11 016	172,6
Донецька	14 749	186,3
Житомирська	5 458	192,6
Закарпатська	4 784	155,3
Запорізька	6 046	176,5
Івано-Франківська	6 362	198,2
Київська	6 284	183,3
Кіровоградська	3 842	180,4

Рівні дитячої інвалідності по Україні за 2000–2005 роки

Показник	Роки					
	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Загальна кількість дітей-інвалідів						
абс. ч.	149736	147221	143055	139857	156568	186112
на 10 тис. дітей	155,8	160,2	163,6	168,9	170,4	177,6
Діти, які вперше стали інвалідами						
абс. ч.	19093	17690	16729	16047	17611	23361
на 10 тис. дітей	19,9	19,2	19,1	19,4	20,0	23,4

Луганська	7 391	177,8
Львівська	10 081	181,6
Миколаївська	4 516	184,2
Одеська	6 729	140,9
Полтавська	4 976	172,5
Рівненська	6 033	210,0
Сумська	3 625	161,2
Тернопільська	4 071	168,1
Харківська	9 363	195,1
Херсонська	3 430	146,5
Хмельницька	5 534	195,0
Черкаська	4 958	191,7
Чернівецька	3 705	180,4
Чернігівська	3 276	157,0
м. Київ	7 729	174,8
м. Севастополь	981	153,9

Показники дитячої інвалідності у м. Харкові та області станом на 2006 рік, згідно з офіційними даними [11], знаходяться на четвертому місці після Рівненської, Вінницької та Івано-Франківської областей.

Список літератури

1. Меметов С.С., Домашенко А.А., Макаренко С.А. Взаимодействие ученых и практиков по вопросам улучшения социальной защиты инвалидов в Целинском районе Ростовской области. Медико-социальная экспертиза и реабилитация 2003; 1: 56–57.
2. Качанова Л.П. Створення безпечного оточення дітям — стратегія соціальної політики в Україні. Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України 2003; 3: 74–77.
3. Нестеренко Е.И., Полунина Н.В., Оприщенко С.А., Федоров Д.И. Современные тенденции заболеваемости населения и ведущие социально-гигиенические факторы, способствующие ее формированию. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2002; 5: 4–7.
4. Калиниченко І.О., Єжова О.О. Формування здоров'я школярів в умовах навчально-виховного закладу. Довкілля та здоров'я 2003; 3: 59–61.
5. Маруніч В.В., Іпатів А.В., Сергієні О.В. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2000 рік (аналітико-інформ. довідник). Дніпропетровськ: Пороги, 2001: 7–12.
6. Горбань Є.М., Маруніч В.В., Жарко Т.Р. Наукове забезпечення проблем медико-соціальної експертизи та реабілітації інвалідів. Проблеми мед. науки та освіти 2004; 3: 5–7.
7. Корнацький В.М. Інвалідизація населення як показник стану здоров'я та резервів покращання добробуту держави. Мед. перспективи 2001; VI, 1: 124–128.
8. Лаврова Д.И. Современная концепция инвалидности. Медико-социальная экспертиза и реабилитация 1998; 2: 5–8.
9. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2001–2002 роки. К., 2003. 384 с.
10. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2002–2003 роки. К., 2004. 416 с.
11. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2004–2005 роки. К., 2006. 448 с.
12. Малюков Н.И., Азанова Л.Е., Черных И.Т. Структура детской инвалидности вследствие врожденных пороков развития. Медико-социальная экспертиза и реабилитация 2003; 1: 45–47.
13. Основні показники здоров'я населення та діяльності лікувально-профілактичних закладів Харківської області за 2001–2002 роки. Харків, 2003. 389 с.
14. Основні показники здоров'я населення та діяльності лікувально-профілактичних закладів Харківської області за 2003–2004 роки. Харків, 2005. 294 с.
15. Основні показники здоров'я населення та діяльності лікувально-профілактичних закладів Харківської області за 2004–2005 роки. Харків, 2006. 305 с.

За місцем проживання [13–15] діти-інваліди м. Харкова та області за даними на 2006 рік розподілялися таким чином: 84,63 % мешкають в районі обслуговування ЛПЗ системи МОЗ; 0,54 % — в будинках дитини системи МОЗ; 10,87 % — у спеціалізованих дитячих будинках або школах-інтернатах системи освіти; 3,96 % — в дитячих будинках-інтернатах системи Міністерства праці та соціальної політики.

Вікова структура дитячої інвалідності м. Харкова та області станом на 2006 рік така: 5,33 % — діти-інваліди до 3 років; 10,47 % — 3–6 років; 44,97 % — 7–13 років; 39,23 % — 14–15 років.

Враховуючи вказане, ми можемо констатувати, що в останні роки проблема дитячої інвалідності стає все більш очевидною та актуальною не тільки для медичних фахівців, а й для спеціалістів інших галузей, що пов'язано з невтішними показниками щодо її поширеності та невпинного зростання. Все це поставило дану проблему не тільки в Україні, а й в усіх країнах світового співтовариства в ряд гострих соціальних проблем, вирішення яких потребує негайного втручання з використанням всіх ресурсів та важелів на державному рівні.

МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТСКОЙ ИНВАЛИДНОСТИ В УКРАИНЕ И ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**А.Н. Мищенко**

Обобщены литературные данные, касающиеся исторических и мировых концепций детской инвалидности. Раскрыты медико-демографические характеристики детей-инвалидов в Украине и Харьковской области.

Ключевые слова: *инвалид, инвалидность, детская инвалидность, мировое сообщество, демографический анализ.*

MEDICINE-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF INFANTILE DISABILITY IN UKRAINE AND KHARKOV REGION**А.М. Mischenko**

The scientific literary data of contemporary historical and world concepts of children's disability with use of literary sources was generalized. The medicine-demographic characteristics of children who are invalids in Ukraine and Kharkov region were discovered.

Key words: *invalid, disability, infantile disability, world community, demographic analysis.*

Поступила 25.05.07