



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

№ 2 (59), 2013

Експериментальна і клінічна медицина

Науково-практичний журнал
Періодичність видання – 4 рази на рік
Заснований у вересні 1998 р.

**Засновник, редакція та видавець –
Харківський національний
медичний університет**

Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу ЗМІ
КВ № 16434-4906ПР від 21.01.10.
Журнал віднесено до наукових фахових
видань України в галузі медичних наук
(додаток до постанови президії ВАК України
від 26.05.10 № 1-05/4)

Редактор *В.М. Ходоревська*
Комп'ютерне верстання *Л.К. Сокол*

Адреса редакції та видавця:
61022, Харків, просп. Леніна, 4
Тел. (057) 707-73-00
e-mail: ekm.kharkiv@mail.ru

Свідоцтво про внесення до Державного
реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 3242 від 18.07.2008 р.

Номер рекомендовано до друку
Вченою радою ХНМУ
(протокол № 5 від 16.05.13)

Підписано до друку 17.05.13
Ум. друк. арк. 10,8
Обл.-вид. арк. 12,8
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 13-3078

Надруковано у редакційно-видавничому
відділі ХНМУ.

© Експериментальна і клінічна
медицина, 2013

Головний редактор *В.М. ЛІСОВИЙ*

Перший заступник головного редактора
В.В. М'ясоєдов

Заступники головного редактора:
В.А. Капустник, О.М. Ковальова, В.О. Сипливий

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

Редакційна колегія

*В.І. Жуков, Г.М. Кожина, В.М. Козько,
В.О. Коробчанський, І.А. Криворучко,
В.А. Огнєв, Ю.С. Паращук, С.М. Рябоконт,
Г.С. Сенаторова, І.А. Тарабан, Т.В. Фролова*

Редакційна рада

*О.Я. Бабак (Харків), П.А. Бездітко (Харків),
О.М. Біловола (Харків),
Р.В. Богатирьова (Київ), В.В. Бойко (Харків),
Джєнс П. Бонд (Копенгаген, Данія),
В.О. Вишневський (Москва, РФ), О.Ф. Возіанов (Київ),
П.В. Волошин (Харків), О.Я. Гречанина (Харків),
І.Я. Григорова (Харків), Д.І. Заболотний (Київ),
Т.В. Звягінцева (Харків), Н.І. Жернакова (Бєлгород, РФ),
В.М. Козаков (Донецьк), Ю.М. Колесник (Запоріжжя),
М.О. Корж (Харків), І.Ф. Костюк (Харків),
В.І. Лупальцов (Харків), В.Д. Марковський (Харків),
С.Ю. Масловський (Харків),
В.В. Мінухін (Харків), В.Ф. Москаленко (Київ),
М.І. Пилипенко (Харків), Г.П. Рузін (Харків),
Ж.Д. Семидоцька (Харків)
Данієла Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія),
А.О. Терещенко (Харків), Ю.І. Феценко (Київ)*

Харків • ХНМУ • 2013

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
МЕДИЦИНАTHEORETICAL AND EXPERIMENTAL
MEDICINE

- В.И. Жуков, Д.И. Маракушин, О.А. Наконечная.** Влияние группы оксиэтилированных алкилфенолов на реализацию нейромедиаторных эффекторов через циклазный каскад и систему «вторичных мессенджеров» 5
- В.И. Zhukov, D.I. Marakushin, O.A. Nakonechnaya.** Influence of oxyethylized alkylphenols on realization of neuromediator effects by way of cyclasic cascade and system of «secondary messengers» 5
- О.С. Лалименко, І.А. Палагіна, М.Я. Кудря, Н.В. Мельниківська.** Вплив β-фенілетилсукцинамиду на метаболізм оксиду азоту і стан вільнорадикальних процесів у щурів 12
- O.S. Lalimenko, I.A. Palagina, M.Ya. Kudria, N.V. Melnykivska.** β-phenylethylsuccinamide impact on nitric oxide metabolism and state of free-radical processes in rats 12
- В.М. Лісовий, І.М. Антонян.** Зміни показників копулятивної поведінки самців щурів з експериментальним гіпогонадизмом під впливом клітинної терапії 18
- V.N. Lesovoy, I.M. Antonyan.** Changes in copulatory behavior of experimental hypogonadal male rats exposed to cell therapy 18
- О.В. Николаева, М.В. Ковальцова, Н.И. Горголь, С.В. Татарко, Л.Г. Огнева.** Морфофункциональная характеристика поджелудочной железы крыс при хроническом стрессе 23
- O.V. Nikolayeva, M.V. Kovaltsova, N.I. Gorgol, S.V. Tatarko, L.G. Ognieva.** Morphofunctional characteristics of rat pancreas in chronic stress 23
- А.Г. Бабаева, Н.А. Чиж, С.Е. Гальченко, Б.П. Сандомирский.** Влияние экстракта сердца поросят на некроз миокарда 28
- G.G. Babaieva, M.O. Chizh, S.Ye. Galchenko, B.P. Sandomirsky.** Effect of piglets' heart extract on myocardial necrosis 28
- Н.Н. Серединская, М.И. Борщевская, Н.А. Мохорт, Л.М. Киричок, Г.И. Борщевский.** Корвалол: эффективность и безопасность подтверждаются – значит жизнь препарата продолжается. Сообщение III. Действенность и доказательства терапевтической эффективности 34
- N.N. Serebinskaya, M.I. Borschevskaya, N.A. Mokhort, L.M. Kirychok, G.I. Borschevskiy.** Corvalol: efficacy and safety are confirmed, therefore the drug will go on. Report III. Efficiency and evidential therapeutic effectiveness 34
- Р.О. Кальчук, Л.Т. Киричек.** Сравнительная антистрессовая активность комбинированного средства Тиоцетам и его составляющих в условиях сочетанного действия воспаления и иммобилизации в эксперименте 42
- R.O. Kalchuk, L.T. Kirichek.** Comparational antistress activity of combined preparation Thyocetam and its components in conditions of accompanying influence of inflammation and immobilization in experiment 42
- В.В. Мінухін, О.Ю. Косілова, Н.І. Горголь.** Морфологічні особливості експериментального перитоніту при застосуванні гатифлоксацину в режимі монотерапії та в комбінації з коліпротейним бактеріофагом 46
- V.V. Minukhin, O.Yu. Kosilova, N.I. Gorgol.** Morphological peculiarities of experimental peritonitis at using gatifloxacin in regime of monotherapy and in combination with bacteriophage coliproteus 46

Э.В. Карнаух, М.В. Майорова. Седативная фитотерапия

E.V. Karnaukh, M.V. Mayorova. Sedation fitotherapy

В.А. Мороз. Современный тренд лекарственного лечения инфекции нижних отделов мочевыводящего тракта

V.A. Moroz. Modern trend of drug treatment of lower urinary tract infections

В.В. Гринь. Влияние лекарственных средств с фотопротекторными свойствами на содержание циркулирующих иммунных комплексов при локальном ультрафиолетовом облучении кожи морских свинок в постэритемный период

V.V. Grin. Influence of agents with photoprotectors on the circulatory immune complexes plasma level of guinea pigs after local ultraviolet irradiation in posterythematosus period

А.Н. Шевченко, Л.И. Коваленко. Костно-мозговое кроветворение при вторично хроническом воспалении на фоне применения натрия нуклеината

A.N. Shevchenko, L.I. Kovalenko. The bone marrow hematopoiesis in the time of secondary chronic inflammation during treatment with sodium nucleinate

Х.А. Кирик. Стереометрична характеристика гемомікроциркуляторного русла судинної оболонки очного яблука в нормі та на ранніх етапах перебігу цукрового діабету (експериментальне дослідження)

K.A. Kyryk. Stereometrical character of hemomicrocirculation stream of the vascular layer of eyeball in normal conditions and on early stage of diabetes mellitus (experimental investigation)

В.В. Хазієв, І.В. Сорокіна. Експресія онкомаркерів Ki-67 і P53 у фолікулярних неоплазіях щитовидної залози

V.V. Khaziev, I.V. Sorokina. Expression of oncomarkers Ki-67 and p53 in thyroid follicular neoplasias

Н.В. Жарова. Сравнительный анализ миелоархитектоники нервов эндокринных желез женщин репродуктивного возраста

N.V. Zharova. Comparative analysis myeloarchitectonic of nerves of endocrine organs women reproductive age

ТЕРАПІЯ

THERAPY

О.М. Ковальова, Н.М. Герасимчук, Н.А. Сафаргаліна-Корнілова. Рівень 8-ізопростану та активність супероксиддисмутазу і каталази у хворих на гіпертонічну хворобу з надмірною масою тіла й ожирінням на фоні комбінованої антигіпертензивної терапії

O.N. Kovaleva, N.N. Gerasimchuk, N.A. Safargalina-Kornilova. Level of the 8-isoprostan and activity of the superoxidedismutase and katalase in patients with essential hypertension with overweight and obesity by combination antihypertensive therapy

О.В. Гончарь, О.М. Щедров, В.Т. Хмара, А.Т. Хмара. Особенности ремоделирования левого желудочка у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням

O.V. Honchar, O.M. Shchedrov, V.T. Hmara, A.T. Hmara. Peculiarities of left ventricular remodelling in obese patients with hypertension

В.А. Капустник, А.Я. Меленевиц. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании хронического обструктивного заболевания лёгких (обзор литературы)

V.A. Kapustnyk, A.Ya. Melenevich. Role of heritable disorders of connective tissue in forming of chronic obstructive pulmonary disease (literature review)

В.Н. Погорелов, В.В. Брек, С.В. Денисова, И.В. Волкова, Л.В. Кибенко. Антигипертензивная терапия больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких

V.N. Pogorelov, V.V. Brek, S.V. Denisova, I.V. Volkova, L.V. Kibenko. Antihypertensive treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease

Б.А. Насибуллин, И.К. Тагунова, А.В. Андреев. Корреляты изменений клеточного состава жидкости полости рта у больных с разной патологией глотки и показатели активности иммунной системы

B.A. Nasibullin, I.K. Tagunova, A.V. Andreev. Correlates changes of cellular composition of oral fluid in patients with different pathology of throat and indicator of immune system activity

ПЕДІАТРИЯ

Г.С. Сенаторова, О.Л. Логвінова. Гендерні та сімейні аспекти бронхолегеневої дисплазії у дітей 115

В.Г. Чернуский. Роль неспецифических факторов иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы у детей 119

В.А. Клименко, А.І. Кожем'яка, Т.В. Сіренко, В.П. Кандиба Д.М. Криворотько, М.І. Перхун. Клініко-патогенетичні особливості пневмонії у новонароджених із внутрішньо-черепними крововиливами 125

PEDIATRICS

A.S. Senatorova, O.L. Logvinova. Gender and family aspects bronchopulmonary dysplasia in children 115

V.G. Chernuskiy. Role of nonspecific immune factors in pathogenesis of bronchial asthma in children 119

V.A. Klimenko, A.I. Kozhemiaka, T.V. Sirenko, V.P. Kandyba, D.N. Kryvorotko, M.I. Perhun. Clinical pathogenetical peculiarities of pneumonia associated with intracranial hemorrhage in newborns 125

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

В.М. Козько, А.В. Гаврилов, А.В. Сохань, К.В. Юрко, Я.І. Копійченко, А.А. Гойденко. Аналіз роботи з ВІЛ-інфікованими хворими в обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова 132

INFECTIOUS DISEASES

V.N. Kozko, A.V. Gavrylov, A.V. Sokhan, K.V. Yurko, Ya.I. Kopychenko, A.A. Goydenko. Analysis of the work with HIV-infected patients in Kharkiv regional infectious diseases hospital 132

ГІНЕКОЛОГІЯ

Н.Ю. Вороненко. Асоціація гіперандрогенії з сироватковими рівнями антимюллерового гормону у жінок з метаболічним синдромом і синдромом полікістозних яєчників 136

GYNECOLOGY

N.Yu. Voronenko. Association of hyperandrogenism with serum anti-Mullerian hormone levels in women with metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome 136

СУДОВА МЕДИЦИНА

Н.В. Губин. Судебно-медицинское обоснование выводов эксперта при установлении смерти от острого инфаркта миокарда без гемоперикарда 148

FORENSIC MEDICINE

N.V. Gubin. Medicolegal substantiation conclusions of expert at establishment as a result of death the acute myocardial infarction without hemopericardium 148

ОНКОЛОГІЯ

А.Ю. Воронай. Современные тенденции в лечении поверхностного рака мочевого пузыря 152

ONCOLOGY

A.Yu. Voropay. Modern tendency in superficial urinary bladder cancer treatment 152

ПЛАСТИЧНА ХІРУРГІЯ

Т.Г. Григорьева, Г.А. Олейник, В.В. Пасечник, Р.Г. Лисицин. Использование селективных блокаторов лейкотриеновых рецепторов для профилактики возникновения капсулярной контрактуры молочных желёз 155

PLASTIC SURGERY

T.G. Grigorieva, G.A. Oleynik, V.V. Pasichnik, R.G. Lisitsin. Use of selective leukotriene receptors antagonists for preventive maintenance of breasts capsular contracture 155

СТОМАТОЛОГІЯ

І.І. Соколова, Н.Н. Савельєва. Роль возрастного фактора в развитии заболеваний пародонта 164

STOMATOLOGY

I.I. Sokolova, N.N. Saveleva. Role of age factor in development periodontal disease 164

ТІКСИКАТОЛОГІЯ ТА МЕДИЧНА ЕКОЛОГІЯ

В.В. Бабієнко. Токсикологічна безпека продуктів харчування: проблема неорганічних прекурсорів оксиду азоту 170

HYGIENE AND MEDICAL ECOLOGY

V.V. Babienko. Toxicological food security: the problem of nitric oxide precursors 170

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 577.152.27:547.395:616-099-092

*В.И. Жуков, Д.И. Маракушин, О.А. Наконечная**Харьковский национальный медицинский университет***ВЛИЯНИЕ ГРУППЫ ОКСИЭТИЛИРОВАННЫХ АЛКИЛФЕНОЛОВ
НА РЕАЛИЗАЦИЮ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ ЭФФЕКТОРОВ
ЧЕРЕЗ ЦИКЛАЗНЫЙ КАСКАД
И СИСТЕМУ «ВТОРИЧНЫХ МЕССЕНДЖЕРОВ»**

Изучено влияние неонолов на содержание биогенных аминов и их предшественников, нейроактивных аминокислот, состояние внутриклеточного медиаторного циклазного каскада. Установлено, что детергенты АФ9-4, АФ9-6, АФ9-8 в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ нарушают обмен биогенных аминов и их предшественников, параметры рецепторного связывания. Это приводит к нарушению процессов адаптации, формированию мембранной патологии.

Ключевые слова: *неонолы, биогенные амины, нейроактивные аминокислоты, параметры рецепторного связывания.*

В последнее время создалась такая ситуация, когда воздействие химических веществ, физических факторов и их сочетанное влияние на человека и живую природу в целом трудно предсказать. Бесконтрольное использование химических веществ может иметь непоправимые последствия. Существуют многочисленные примеры интенсивного загрязнения населённых мест, производственных территорий, водоёмов, почвы, свидетельствующие о вреде, который может быть нанесён здоровью населения. Снизилась общая популяционная резистентность к воздействующим антропогенным факторам химической природы. Это в полной мере относится и к производствам поверхностно-активных веществ (ПАВ), занимающим лидирующее место в мире по объёму и ассортименту выпускаемой продукции, создающим потенциальную опасность для биосферы и человека. В процессе эволюции в живых организмах сформировались ферментные системы, которые обеспечивают их выживание в условиях агрессивного химического окружения, способного формировать развитие различных экологически обусловленных патологических

состояний. Многочисленные исследования показывают, что в основе их лежат нарушения метаболических процессов, как результат срыва защитно-приспособительных реакций, направленных на обеспечение гомеостатической функции организма [1–3]. Большая роль в этих процессах принадлежит гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и сопряжённой с ней симпатoadреналовой системам, которые играют ведущую роль в обеспечении защитно-приспособительных реакций организма в условиях воздействия неблагоприятных химических факторов. Реализация нейрогормонального влияния осуществляется через рецепторное звено и вторичные медиаторные внутриклеточные системы: аденилатциклаза (АЦ) → циклический-3',5'-аденозинмонофосфат (цАМФ) → цАМФ-зависимая протеинкиназа → синтез и фосфорилирование белка, а также гуанилатциклаза (ГЦ) → циклический-3',5'-гуанозин-монофосфат (цГМФ) → цГМФ-зависимая протеинкиназа → фосфорилирование и синтез белка, которые, изменяя внутриклеточный метаболизм, принимают участие в формировании и обеспечении гомеостаза [2, 3].

© В.И. Жуков, Д.И. Маракушин, О.А. Наконечная, 2013

Нарастающие объёмы производства химической продукции, промышленных сточных вод, в том числе новой группы детергентов на основе оксиэтилированных алкилфенолов, создают угрозу здоровью населения и условиям его водопользования. Несмотря на большое количество публикаций, посвящённых влиянию детергентов на теплокровных животных, механизмы их биологического действия остаются недостаточно изученными [1–3]. В связи с этим актуальным является исследование влияния новой группы оксиэтилированных алкилфенолов на интегративные внутриклеточные системы контроля метаболизма.

Цель работы – изучение влияния оксиэтилированных алкилфенолов (на основе тримеров пропилена марок неонол АФ9-4, неонол АФ9-6, неонол АФ9-8) на внутриклеточный метаболизм путём оценки реализации нейромедиаторных эффекторов через аденилат- и гуанилатцикласный каскад и систему «вторичных мессенджеров» в условиях подострого токсикологического эксперимента.

Материалы и методы. Выбор объектов исследования в значительной мере обусловлен необходимостью получения прогноза потенциальной опасности оксиэтилированных алкилфенолов для теплокровных животных и разработки профилактических мероприятий, направленных на охрану здоровья рабочих, занятых в производстве ПАВ. В работе использованы алкилфенолы с регламентированными физико-химическими свойствами, представленными НПО «Синтез ПАВ» (Россия). Исследована группа оксиэтилированных алкилфенолов с товарным названием неонолы: АФ9-4, АФ9-6, АФ9-8, где 4, 6, 8 – степень оксиэтирования. опыты проведены на половозрелых белых крысах массой 180–210 г, которым перорально ежедневно утром натощак вводили растворы веществ из расчёта 1/10; 1/100; 1/1000 ДЛ₅₀. Продолжительность подострого воздействия составляла 45 суток. Все этапы эксперимента выполнены в соответствии с требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986), а также комиссии по биоэтике ХНМУ (протокол № 9 от 07.12.2011). Программа исследований предусматривала изучение влияния детергентов на биогенные моноамины и их предшественники, систему

ГАМК-глутамат, параметры рецепторного связывания и внутриклеточный медиаторный цикласный каскад при внутрижелудочном поступлении ксенобиотиков в организм белых крыс популяции WAG в подостром опыте. По результатам острого токсикологического эксперимента вещества относятся к малотоксичным соединениям (4-й класс опасности), обладающим высокими кумулятивными свойствами (2-й класс – высококумулятивные). Среднесмертельные дозы (ДЛ₅₀) находились на уровнях (5,8±0,9), (4,7±0,6), (5,1±0,5) г/кг массы животных, а коэффициенты кумуляции (К_к) определены на уровнях 2,73; 2,26; 2,72 соответственно для неонолов АФ9-4, АФ9-6, АФ9-8.

Биогенные моноамины в печени и головном мозге (адреналин, норадреналин, серотонин и их предшественники ДОФА, дофамин, триптофан) определяли по методу Y. Endo et Y.A. Ogura [4]. Для связывания моноаминов и их предшественников была использована карбоксиметилцеллюлоза фирмы «Reanal». Окисление катехоламинов и ДОФА проводили методом, описанным в работе [5]. Уровни биогенных моноаминов и их предшественников определяли на спектрофлюориметре фирмы «Hitachi MPF-4» после колоночной хроматографии. Количественное содержание оценивали по калибровочным графикам. Содержание ГАМК изучали согласно [6], глутаминовой кислоты – согласно [7]. Глицин, таурин, аспартат, глутамат определяли в плазме крови хроматографическим методом на автоматическом анализаторе аминокислот Т-339. Содержание циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ) в мембранах синапсом головного мозга и микросомах гепатоцитов печени определяли радиоиммунным методом с помощью набора реактивов фирмы Amersham (Великобритания) [1–3]. Активность в головном мозге и печени аденилатциклазы и гуанилатциклазы оценивали по накоплению продуктов ферментативной реакции. Содержание белка определяли по Лоури [8]. Активность фосфодиэстеразы определяли по количеству неорганического фосфата, который образуется в реакции гидролиза цАМФ. Поглощение ионов Ca²⁺ мембранами клеток печени и головного мозга исследовали радиоизотопным методом [3, 9].

Среди множества химических соединений имеются такие, которые обладают свойствами конкурентного связывания с гормонами, нейромедиаторами, нарушая тем самым функцию

рецепторного аппарата. Это явилось основанием для изучения состояния параметров рецепторного связывания меченных агонистов и антагонистов C_1 -, C_2 -серотониновых, α_1 -, α_2 -, β -адреналовых рецепторов, а также D_2 -дофаминовых и глюкокортикоидных рецепторов в различных органах и тканях с использованием радиоизотопного метода [3, 8, 9]. Величину специфического радиолигандного связывания оценивали по разнице между общим и неспецифическим связыванием. Полученные результаты анализировали в координатах Скотчарда. Кинетические характеристики выражали в величинах K_d (равновесная константа диссоциации) и β_{max} (количество мест связывания). Полученные результаты обработали методами вариационной статистики с оценкой достоверности по критерию Стьюдента–Фишера.

Результаты и их обсуждение. Адаптация организма в условиях его токсификации проявляется соответствующей и полностью адекватной приспособительной реакцией. Обычный ход возникновения любой стрессовой реакции представляется в виде гипоталамус → гипофиз → АКТГ → усиление активности

коры надпочечников → увеличение продукции кортикостероидов [2]. Вместе с тем, бывают случаи, когда токсическое воздействие не проявляется активацией коры надпочечников, тогда в процессе адаптации организма большее значение играет симпатoadреномедулярная система, способная синтезировать биогенные амины, повышающие функцию нейромедиаторов. Исследования показали, что неонолы в дозах 1/10 и 1/100 DJ_{50} в печени повышали содержание норадреналина, триптофана, серотонина и снижали содержание ДОФА и дофамина. Адреналин сравнительно с контрольной группой наблюдения не изменялся. В головном мозге изменения были менее выраженными и характеризовались увеличением содержания дофамина, серотонина и норадреналина. Триптофан был увеличен только в группе животных, подвергавшихся воздействию АФ9-4. В дозе 1/1000 DJ_{50} вещества не влияли на динамику содержания биогенных моноаминов и их предшественников в печени и головном мозге. Пороговая доза была установлена на уровне 1/100 DJ_{50} (табл. 1).

Таблица 1. Влияние неонолов в дозе 1/100 DJ_{50} на содержание биогенных моноаминов и их предшественников в подостром опыте

Вещество	Содержание вещества в группах, (M±m) мкг/г			
	контроль	АФ9-4	АФ9-6	АФ9-8
<i>В печени</i>				
ДОФА	12,40±1,40	8,25±0,54	8,30±0,84	2,250±0,63
Дофамин	6,34±0,53	3,67±0,48	3,27±0,69	3,701±0,48
Норадреналин	0,31±0,02	1,85±0,08	1,62±0,08	1,740±0,06
Адреналин	0,38±0,06	0,37±0,04	0,35±0,06	0,330±0,02
Триптофан	8,84±0,92	14,80±1,25	13,74±1,12	12,650±0,97
Серотонин	5,60±0,53	8,87±0,36	8,20±0,70	8,450±0,40
<i>В головном мозге</i>				
ДОФА	3,50±0,44	3,40±0,39	3,70±0,40	3,20±0,27
Дофамин	1,85±0,30	3,25±0,26	2,98±0,32	2,70±0,32
Норадреналин	0,80±0,26	2,90±0,22	2,80±0,24	2,60±0,22
Адреналин	0,12±0,03	0,09±0,03	0,08±0,02	0,13±0,08
Триптофан	5,70±0,43	8,95±0,74	6,20±0,70	6,10±0,65
Серотонин	2,30±0,60	5,60±0,38	5,15±0,42	5,34±0,38

Примечание. $p < 0,05$.

Большая роль в поддержании гомеостаза принадлежит нейротрансмиттерам – цАМФ и цГМФ. Известна тесная связь между содержанием нейромедиаторов и циклическими нуклеотидами. В этой связи представляло интерес изучение содержания в органах и тканях под воздействием ксенобиотиков «вторичных мессенджеров». Любой гормон, нейромедиатор, токсины, метаболиты обмена, воздействуя на клетку через систему циклических нуклеотидов, участвуют в обеспечении процессов адаптации и гомеостаза. Внутриклеточные медиаторы оперативно реагируют на повышение требований, заключающихся в необходимости более интенсивного функционирования органов, систем или всего организма. Циклические нуклеотиды выступают в качестве звена мобилизации внутренних ресурсов – звена перестройки метаболизма на новый, более высо-

кий уровень функционирования. Повышение уровня цАМФ – наиболее ранний признак стресс-реакции клеток. Поэтому чрезмерная активация системы циклических нуклеотидов ведёт к развитию патологических процессов. Влияние веществ на циклические нуклеотиды характеризовалось динамическими изменениями активности сопряжённых систем: АЦ–цАМФ, ГЦ–цГМФ в различных органах и тканях. Исследуемые соединения снижали в головном мозге и печени активность аденилатциклазы, содержание цАМФ и повышали в этих органах активность гуанилатциклазы и цГМФ. Фосфодиэстеразная активность повышалась на фоне увеличения активности поглощения ионов $^{45}\text{Ca}^{2+}$ мембранными фракциями клеток печени и головного мозга (табл. 2).

Известна тесная связь между состоянием адренергической и ГАМК-эргической нейро-

Таблица 2. Влияние неонов в дозе 1/100 ДЛ₅₀ на состояние внутриклеточного медиаторного циклазного каскада в подостром опыте

Показатель, орган	Содержание вещества в группах (M±m)			
	контроль	АФ9-4	АФ9-6	АФ9-8
АЦ ГМ, нмоль цАМФ/ мг белка в мин	8,60±0,32	2,80±0,20	2,90±0,19	2,60±0,18
+ изопротеринол	1,40±0,09	0,68±0,05	0,58±0,04	0,52±0,04
+ NaF	1,84±0,08	0,96±0,07	0,88±0,06	1,10±0,09
АЦ печени, нмоль цАМФ/ мг белка в мин	2,40±0,14	1,33±0,17*	1,28±0,16*	1,44±0,19*
+ изопротеринол	2,96±0,24	0,74±0,08*	0,82±0,06*	0,80±0,06*
+ NaF	4,30±0,20	3,10±0,18*	2,60±0,31*	2,76±0,25*
Поглощение $^{45}\text{Ca}^{2+}$ мембранами клеток ГМ, имп/мг белка в мин				
базальное	436,5±47,8	12560,3±65,4	13725,6±7,1	13825,2±56,7
K ⁺ -стимулируемое	15206,0±85,4	19827,8±72,8	20135,6±91,0	21084,5±83,6
Поглощение $^{45}\text{Ca}^{2+}$ мембранами гепатоцитов, имп/мг белка в мин				
базальное	5870,0±52,6	9195,6±48,3	8874,5±62,7	8678,2±84,3
K ⁺ -стимулируемое	7250,0±41,3	11890,6±50,8	10244,0±60,5	12204,3±72,5
АЦ ГМ, нмоль цАМФ/мг белка в мин	07,40±5,60	72,30±4,86	81,50±3,82	77,40±5,60
цАМФ-кора ГМ, фмоль/мг ткани	475,60±15,20	246,30±10,50	278,40±11,30	270,80±9,80
ГЦ-кора ГМ, нмоль цГМФ/мг белка в мин	0,83±0,06	17,40±0,15	2,05±0,23	1,95±0,16
цГМФ-кора ГМ фмоль/мг ткани	51,70±2,65	80,70±4,20	75,40±5,60	82,30±5,10
Фосфатидилэстераза ГМ, фмоль/мг ткани	4,30±0,48	9,10±0,60	8,20±0,74	8,50±0,53
ГЦ печени, нмоль цГМФ/мг белка в мин	5,70±0,36	11,40±0,97	12,30±1,15	9,70±0,86
ГЦ ГМ, нмоль цГМФ/мг белка в мин	3,50±0,25	8,20±0,60	8,70±0,56	7,30±0,64

Примечание. $p < 0,05$.

медиаторными системами. В условиях субтоксического воздействия ксенобиотиков значительный интерес представляет исследование механизмов, обеспечивающих уравнивание организма со средой, его адаптацию и компенсацию. К ним, в частности, относится система глутамат–ГАМК. С ГАМК-эргической системой связывают эффекты торможения, с глутаматом – возбуждения. Доказано взаимовлияние нейромедиаторов друг на друга, наличие многих точек соприкосновения ГАМК – серотонин, надреналин-, адреналин-, дофамин-эргической систем, направленных на обеспечение гомеостатической функции организма. Исследования глутаминовой кислоты и ГАМК в органах и тканях под влиянием неоновых выявили активацию системы глутамат – ГАМК, причём для печени было характерным в большей мере повышение как уровня ГАМК, так и глутамата во всех подопытных группах животных. В головном мозге отмечалось относительное снижение глутамата и повышение ГАМК (табл. 3). Поскольку глутамат и ГАМК связаны между собой как единая метабо-

Следует отметить, что в плазме крови отмечалось снижение как тормозных нейромедиаторных аминокислот (глицин, таурин), так и возбуждающих (аспарат, глутамат) под влиянием 1/100 ДЛ₅₀, что может быть связано с усилением восстановительных синтезов, направленных на обеспечение гомеостаза в условиях адаптации при подостром влиянии неонов на организм белых крыс (табл. 4).

Эти данные свидетельствуют, что под воздействием неонов в организме опытных групп животных происходит глубокая перестройка азотистого обмена, проявляющаяся количественными и качественными сдвигами пула свободных плазменных аминокислот, которая сопряжена с активизацией процессов детоксикации чужеродных химических соединений. Анализ параметров рецепторного связывания показал, что неоны снижали сродство α -адренорецепторов к лигандам как в печени, так и в головном мозге в сравнении с группой контроля (табл. 5).

Сходная динамика наблюдалась и для β -адренорецепторов. Исследуемые ксенобио-

Таблица 3. Влияние неонов в дозе 1/100 ДЛ₅₀ на состояние глутамат/ГАМК-эргической метаболической системы

Метаболиты	Содержание вещества в группах, (M±m) нмоль/г			
	контроль	АФ9-4	АФ9-6	АФ9-8
Глутамат				
в печени	0,94±0,07	1,43±0,16	1,54±0,19	1,47±0,15
в головном мозге	2,60±0,15	1,36±0,09	1,42±0,06	1,54±0,16
ГАМК				
в печени	32,40±2,35	92,40±3,80	88,60±3,90	97,30±5,80
в головном мозге	25,60±2,70	179,80±4,50	68,50±7,95	186,30±6,25

Примечание. $p < 0,05$.

лическая система, то соотношение их в головном мозге контрольной группы равнялось 1 : 7,6 и 1 : 85,9 в опытных группах, что указывает на преобладание процессов торможения над возбуждением в условиях подострой токсификации экспериментальных животных ПАВ.

тики, влияя на α_2 -адренорецепторы продолговатого мозга, снижали равновесную константу диссоциации и повышали количество мест рецепторного связывания, что указывает на увеличение их сродства к данному типу рецепторов. Со стороны D₂-дофаминовых ре-

Таблица 4. Влияние неонов в дозе 1/100 ДЛ₅₀ на содержание аминокислот в плазме крови крыс в подостром опыте

Аминокислота	Содержание вещества в группах, (M±m) нмоль/л			
	контроль	АФ9-4	АФ9-6	АФ9-8
Таурин	21,30±1,76	14,50±1,60	15,30±1,40	12,90±1,30
Глицин	48,52±2,60	31,70±1,80	28,60±1,70	33,60±2,20
L-аспарат	4,20±0,37	2,30±0,22	2,15±0,21	2,40±0,26
L-глутамат	14,50±1,38	8,40±0,73	8,20±0,64	9,30±0,57

Примечание. $p < 0,05$.

Таблиця 5. Влияние неонов в дозе 1/100 ДЛ₅₀ на параметр рецепторного связывания в подостром опыте

Орган	Рецепторы	Содержание рецепторов в группах			
		контроль	АФ9-4	АФ9-6	АФ9-8
Кора головного мозга	α_1 -адреналовые				
	Kg	2,70±0,05	40,30±1,30	44,40±2,20	39,70±2,30
	β_{\max}	0,62±0,04	1,30±0,15	1,40±0,08	1,30±0,06
	β -адреналовые				
Печень	α_1 -адреналовые				
	Kg	7,00±0,40	65,20±3,40	71,60±4,20	66,70±3,70
	β_{\max}	0,62±0,05	1,30±0,27	1,50±0,18	1,70±0,21
	β -адреналовые				
Продолговатый мозг	α_2 -адреналовые				
	Kg	6,40±0,43	3,20±0,27	3,80±0,36	3,50±0,64
	β_{\max}	0,070±0,002	0,400±0,017	0,38±0,014	0,460±0,022
	D_2 -дофаминовые				
Кора головного мозга	Kg	0,440±0,016	0,230±0,003	0,250±0,002	0,270±0,014
	β_{\max}	79,60±3,90	52,60±2,15	57,30±2,80	49,70±3,50
	Серотониновые:				
	C_1				
Кора головного мозга	Kg	1,90±0,06	1,20±0,07	1,10±0,05	1,40±0,04
	β_{\max}	285,30±7,80	210,40±5,30	220,50±4,80	235,30±6,20
	C_2				
	Kg	0,450±0,014	0,120±0,005	0,140±0,003	0,210±0,004
Печень Мозжечок Ствол мозга Кора мозга	β_{\max}	33,70±2,20	19,30±1,20	21,70±1,60	25,80±1,50
	Глюкокортикоидные 2-го типа				
		450,30±8,70	750,40±12,30	790,60±15,20	770,30±18,60
		490,30±16,30	950,60±18,40	980,70±21,50	1154,60±17,20
	910,80±12,40	1725,30±27,50	1670,40±23,80	1832,40±30,80	
	360,20±14,70	840,70±16,30	940,50±26,70	993,50±22,60	

Примечания: 1. Kg в нмоль, β_{\max} в фмоль/мг белка.
2. $p < 0,05$.

цепторов наблюдалось повышение сродства рецепторов к лиганду и снижение мест рецепторного связывания. Сходная динамика параметров рецепторного связывания отмечалась для C_1 -, C_2 -серотониновых рецепторов в коре головного мозга. Количество глюкокортикоидных рецепторов 2-го типа в структурах головного мозга (коре, стволе, мозжечке) и в печени значительно увеличивалось под влиянием исследуемых ксенобиотиков. В 1/100 ДЛ₅₀ отмечалась глубокая перестройка систем регуляции внутриклеточного метаболизма, важная роль в которой принадлежит нейромедиаторной системе, рецепторному аппарату и «вторичным мессенджерам», ко-

торые при кооперативном взаимодействии участвуют в обеспечении гомеостаза.

Выводы

1. Детергенты марок АФ9-4, АФ9-6, АФ9-8 в подостром токсикологическом опыте под влиянием 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ нарушают обмен биогенных моноаминов и их предшественников, параметры рецепторного связывания адреналовых, дофаминовых, серотониновых и глюкокортикоидных рецепторов, а также интегративные системы регуляции внутриклеточного метаболизма, которые являются одними из ведущих звеньев при формировании патологических состояний.

2. Ксенобиотики марок АФ9-4, АФ9-6, АФ9-8 при длительном воздействии на организм способны приводить к нарушениям систем адаптации и оказывать политропное действие на все органы, системы и функции, формируя развитие мембранной патологии, которая лежит в основе формирования дистрофических и гипоксических состояний.

Список литературы

1. Этиология и патогенетические механизмы модельного атерогенеза / И.А. Григорова, Б.И. Григоров, В.Н. Погорелов [и др.]. – Харьков: Оригинал, 1997. – 254 с.
2. Робу А.И. Стресс и гипоталамические гормоны / А.И. Робу. – Кишинев: Штиинца, 1989. – 220 с.
3. Шаляпина В.Г. Физиология гормональной рецепции / В.Г. Шаляпина. – Л.: Наука, 1986. – 230 с.
4. Endo Y. Rapid and simple determination of histamine and polyamines / Y. Endo, Y. A. Ogura // Jap. J. Pharmacol. – 1975. – № 25. – P. 610–612.
5. Slabo G. Modified screening method for rapid simultaneous determination of dopamine, noradrenalin and serotonin in the brain region / G. Slabo, G.L. Kovacs, G.A. Telegdy // Acta Physiol. – 1983. – Vol. 61, № 1–2. – P. 51–57.
6. Cormana E. Purification of GABA on small columns of Dowex 50W: Combination with a method for separation of biogenic amines / E. Cormana, C. Vomes, V. Trolin // Acta Pharm. et Toxic. – 1980. – № 46. – P. 235–240.
7. Bernt E. Methoden der enzymatischen Analyse / E. Bernt, H.U. Bergmeyer. – Berlin, 1970. – Bd. 3. – S. 1659–1665.
8. Структурно-метаболические механизмы формирования атеросклероза / А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков, К.М. Сокол [и др.]. – Белгород: Белвитамины, 2001. – 523 с.
9. Простые и макроциклические эфиры: Научные основы охраны водных объектов / В.И. Жуков, Л.Д. Попова, Р.И. Кратенко [и др.]. – Харьков: Торнадо, 2000. – 437 с.

В.І. Жуков, Д.І. Маракушин, О.А. Наконечна

ВПЛИВ ГРУПИ ОКСИЕТИЛЬОВАНИХ АЛКІЛФЕНОЛІВ НА РЕАЛІЗАЦІЮ НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ ЕФЕКТІВ ЧЕРЕЗ ЦИКЛАЗНИЙ КАСКАД І СИСТЕМУ «ВТОРИННИХ МЕСЕНДЖЕРІВ»

Вивчено вплив неонолів на вміст біогенних амінів і їх попередників, нейроактивних амінокислот, стан внутрішньоклітинного медіаторного циклазного каскаду. Детергенти АФ9-4, АФ9-6, АФ9-8 у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ порушують обмін біогенних моноамінів і їх попередників, параметри рецепторного зв'язування. Це призводить до порушення процесів адаптації, формування мембранної патології.

Ключові слова: неонолі, біогенні аміни, нейроактивні амінокислоти, параметри рецепторного зв'язування.

V.I. Zhukov, D.I. Marakushin, O.A. Nakonechnaya

INFLUENCE OF OXYETHYLIZED ALKYLPHENOLS ON REALIZATION OF NEUROMEDIATORY EFFECTS BY WAY OF CYCLASIC CASCADE AND SYSTEM OF «SECONDARY MESSENGERS»

This research deals with influence of neonols on biogenic amines and their precursors content, neuroactive aminoacids, state of intracellular mediatory cyclasic cascade. Detergents AF9-4, AF9-6, AF9-8 in doses 1/10 and 1/100 DL₅₀ disturb the exchange of biogenic amines and their precursors, parameters of receptive binding. This results in disturbances of adaptation processes, formation of membrane pathology.

Key words: neonols, biogenic amines, neuroactive aminoacids, parameters of receptive binding.

Поступила 29.03.13

УДК 577.015.047+577.158:615.245:547.461.4

О.С. Лалименко, І.А. Палагіна, М.Я. Кудря, Н.В. Мельниківська

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

ВПЛИВ β -ФЕНІЛЕТИЛСУКЦИНАМІДУ НА МЕТАБОЛІЗМ ОКСИДУ АЗОТУ І СТАН ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У ЩУРІВ

Досліджено субхронічний вплив β -фенілетилсукцинамиду, метаболіту антидіабетичного засобу – похідного янтарної кислоти, на обмін оксиду азоту, стан вільнорадикальних процесів та антиоксидантного захисту у щурів. Встановлено, що дана сполука викликає зниження активності NO-синтази, рівня кінцевих метаболітів NO та ступеня окисної модифікації білків, але водночас підвищує активність глутатіонової системи. З утворенням в організмі цього метаболіту може бути пов'язана антиокислювальна дія самого лікарського засобу при його цільовому застосуванні.

Ключові слова: β -фенілетилсукцинамід, оксид азоту, вільнорадикальні процеси, антиоксидантний захист.

Останніми роками накопичено нові дані щодо етіопатогенезу цукрового діабету (ЦД) з розкриттям деяких механізмів системних метаболічних перетворень, розширилися та дещо змінилися терапевтичні підходи до лікування захворювання. Проте залишився актуальним пошук ефективних антидіабетичних засобів, які б мали цілеспрямовану дію, безпосередньо впливаючи на центральні механізми розвитку ЦД, і тим самим запобігали або сповільнювали темпи розвитку діабетичних ускладнень.

Однією з основних патогенетичних ланок ЦД, як наслідок хронічної гіперглікемії, є інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення і розвиток оксидативного стресу. Продукція вільних радикалів відбувається з перетворенням глюкози в енольну форму, активуванням обміну її сорбітоловим шляхом, а також шляхом неферментативного глікозилювання білків. Відомо, що розвиток оксидативного стресу безпосередньо пов'язаний зі станом оксидоазотної системи. Оксид азоту (NO), будучи потужним поліфункціональним біологічним посередником, координує взаємодію деяких ензимів системи антиоксидантного захисту (АОЗ), модулює міжнейронні комунікації, регулюючи метаболічні процеси, зокрема вільнорадикальні перетворення, здійснює

внутрішньоклітинну передачу сигналу та вивільнення нейротрансмітерів [1]. Стан оксидативного стресу виникає як через посилене утворення вільнорадикальних продуктів, так і внаслідок пригнічення механізмів АОЗ. Тому під час фармакотерапії ЦД виправданим є використання таких лікарських засобів, які б мали не тільки виражені антигіперглікемічні властивості, але й були здатними коригувати інтенсивність і виразність вільнорадикальних реакцій, тобто проявляли антиоксидантну активність.

Одним із подібних антидіабетичних засобів є похідне сукцинатів – β -фенілетиламід 2-оксисукцинанілової кислоти під назвою фенсукцинал. Цей оригінальний лікарський засіб має виразну антигіперглікемічну і антиоксидантну активність, здатний стимулювати регенерацію й секреторну функцію β -клітин підшлункової залози та захищати їх від деструкції діабетогенними чинниками, знижувати інсулінорезистентність різного генезу [2].

Активність більшості лікарських засобів залежить від особливостей їх метаболізму, тому для більш повного розуміння шляхів реалізації їх специфічної активності і виявлення можливих небажаних ефектів вагоме значення мають дослідження проявів і механізмів дії встановлених або потенційних метаболітів

© О.С. Лалименко, І.А. Палагіна, М.Я. Кудря, Н.В. Мельниківська, 2013

лікв, які можуть вплинути на фармако- та токсикокінетичні (або динамічні) властивості вихідної сполуки. Згідно з теорією метаболізму одним із передбачуваних метаболітів I фази біотрансформації антидіабетичного засобу – фенсукцинала є β -фенілетилсукцинамід (β -ФЕСА). У зв'язку з цим для визначення вкладу зазначеного метаболіту в специфічні та можливі побічні ефекти фенсукцинала доречним є дослідження його біологічної дії в умовах ізольованого надходження до організму.

Метою дослідження було визначити вплив β -ФЕСА – метаболіту антидіабетичного засобу із групи похідних сукцинатів на стан обміну оксиду азоту, процесів вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту, оцінити його можливий вклад у реалізацію антиокислювальної дії лікарського засобу.

Матеріал і методи. Експерименти проведено на 32 статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях відповідно до загальних принципів біоетики. Біологічну активність β -ФЕСА досліджували в умовах субхронічного (30-денного) внутрішньошлункового введення зависі сполуки, яку готували на Твін-80. Сполуку вводили в дозі 18 мг/кг маси тіла, яку розраховували як еквімолярну ефективній дозі фенсукцинала (25 мг/кг). Контрольні тварини отримували еквівалентний об'єм Твін-80. По закінченні експерименту тварин знеживлювали декапітацією під легким ефірним наркозом. Біосубстрат (плазму крові, сечу та гомогенат печінки) використовували у подальших біохімічних дослідженнях.

Інтенсивність метаболізму оксиду азоту оцінювали за рівнем нітритів (NO_2^-) і нітратів (NO_3^-) у плазмі крові, сечі та тканині печінки спектрофотометричним методом з використанням реактиву Гриса [3]. Активність синтази оксиду азоту (КФ 1.14.13.19) визначали в гомогенаті печінки кінетичним методом за швидкістю окиснення НАДФН+Н⁺ у реакційній суміші: 0,1 М трис-НСІ буфер (рН = 7,4), який містив 10 мМ CaCl_2 , 40 мМ водний розчин аргініну, 1 мМ водний розчин НАДФН+Н⁺, реакцію запускали додаванням 0,1 мл гомогенату печінки. Гомогенат готували на бідистильованій воді у розведенні 1 : 10. Загальний об'єм проби складав 3 мл. У контрольні проби замість розчину НАДФН+Н⁺ додавали бідистильовану воду. Реєстрували зниження екстинції дослідних проб, які вимірювали проти контрольних, при 340 нм

протягом 5-хвилинної інкубації при 37 °С. Активність NOS виражали у нмоль НАДФН+Н⁺/хв·1 мг білка [4].

Стан системи АОЗ оцінювали за наступними показниками: загальна антиокислювальна активність [5], вміст відновленого глутатіону в сироватці крові [6], активність каталази (КФ 1.11.1.6) у сироватці та гомогенаті печінки [7], супероксиддисмутази (СОД) (КФ 1.15.1.1) у гомогенаті печінки [8], активність глутатіонзалежних ферментів: глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9), глутатіонредуктази (КФ 1.6.4.2) у гемолізаті еритроцитів і гомогенаті печінки [9], глутатіонтрансферази (КФ 2.5.1.18) у гомогенаті печінки [10]. Досліджували спонтанну та метал-каталітичну окисну модифікацію білків у сироватці крові та гомогенаті печінки. Визначали рівень карбонілованих білків, які утворюються в реакції з 2,4-динітрофенілгідрозином (2,4-ДНФГ), а саме аліфатичних альдегід- і кетон-динітрофенілгідрозинів нейтрального та основного характеру з характерним спектром поглинання [11]. Для розрахунку активності ферментів визначали концентрацію загального гемоглобіну крові та вміст білка в гомогенаті печінки за методом М. Бредфорда.

Отримані дані статистично обробили із використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Аналіз показників стану оксидоазотної системи показав, що за умов субхронічного внутрішньошлункового введення β -ФЕСА в дозі 18 мг/кг маси тіла знижувалась на 20 % сумарна активність NO-синтази (NOS) у тканині печінки піддослідних щурів порівняно з контрольною групою тварин. Це зниження, ймовірно, відбувалось завдяки конститутивній формі ферменту та позначалось на падінні концентрації стабільних кінцевих метаболітів NO в плазмі крові щурів. Так, під впливом β -ФЕСА вміст NO_2^- було зменшено практично на 30 %, а рівень NO_3^- – на 9,4 %, що втричі було більш сповільненим порівняно з нітрит-аніоном, тобто відбувалося диспропорційне зниження рівнів досліджених метаболітів NO (таблиця).

Відомо, що саме вміст NO_2^- в плазмі крові найбільшою мірою віддзеркалює ступінь активності ендотеліальної NOS і є пропорційним загальному ендотеліальному синтезу NO порівняно з іншими метаболітами біоактивного NO, які теж за певних умов можуть виділяти його у вільному вигляді, тобто служити його депо [12].

Показники стану обміну оксиду азоту, оксидної модифікації білків (ОМБ)
та системи антиоксидантного захисту у щурів
за умов субхронічного впливу β -ФЕСА ($\bar{X} \pm S\bar{x}$)

Показник	n	Контроль	n	β -ФЕСА
NO₂⁻:				
плазма крові, мкмоль/л;	7	5,85±0,70	8	4,25±0,45*
сеча, мкмоль/л;	7	8,43±0,28	7	7,85±0,18*
печінка, нмоль/мг білка	9	43,60±1,40	12	42,90±1,90
NO₃⁻:				
плазма крові, мкмоль/л;	7	25,40±0,70	8	23,90±0,40*
сеча, мкмоль/л;	7	64,00±1,60	7	60,70±0,90*
печінка, нмоль/мг білка	10	61,10±2,50	12	59,60±2,30
Активність NOS (V_{max}), нмоль NADPH/(мг білка·хв)	7	1,97±0,14	5	1,58±0,14*
Глутатіон відновлений, мг/100 мл	10	22,10±2,80	7	31,40±2,80*
Глутатіонпероксидаза:				
еритроцитів, мкмоль/ (г Нб·хв);	7	172,90±16,40	6	208,10±4,50#
печінки, нмоль/(мг білка·хв)	10	125,20±13,40	8	101,80±6,80
Спонтанна ОМБ:				
сироватка крові:				
КБ ₃₅₆ , о.о.г./г білка	7	32,00±3,10	7	23,40±4,00#
КБ ₃₆₃ , о.о.г./г білка	7	33,90±3,10	7	24,50±4,20#
ммоль/г білка	7	1,62±0,15	7	1,17±0,20#
КБ ₃₇₀ , о.о.г./г білка	7	34,50±3,20	7	24,70±4,20#
ммоль/г білка	7	1,64±0,15	7	1,17±0,20#
гомогенат печінки:				
КБ ₃₅₆ , о.о.г./г білка	8	106,30±10,00	7	64,20±11,90*
КБ ₃₆₃ , о.о.г./г білка	8	104,80±8,80	7	66,50±12,40*
ммоль/г білка	8	4,99±0,42	7	3,17±0,59*
КБ ₃₇₀ , о.о.г./г білка	8	93,90±5,70	7	66,20±13,10*
ммоль/г білка	8	4,47±0,27	7	3,16±0,63#
Fe²⁺-H₂O₂-індукована ОМБ:				
сироватка крові:				
КБ ₅₃₀ , о.о.г./г білка	9	2,02±0,33	6	3,30±0,66#
гомогенат печінки:				
КБ ₃₅₆ , о.о.г./г білка	8	248,00±31,90	7	155,00±1,40*
КБ ₃₆₃ , о.о.г./г білка	8	248,70±28,90	7	153,50±21,80*
ммоль/г білка	8	11,80±1,40	7	7,31±1,04*
КБ ₃₇₀ , о.о.г./г білка	8	245,50±28,40	7	152,70±20,80*
ммоль/г білка	8	11,70±1,40	7	7,27±0,99*
КБ ₄₃₀ , о.о.г./г білка	8	108,30±14,30	5	42,80±7,00*

Примітки: 1. о.о.г. – одиниці оптичної густини.

2.* p < 0,05; # 0,05 < p < 0,1.

У той час як близько 90 % NO₂⁻, що циркулює в плазмі, є результатом NOS-активності, а його рівень загалом відображає зміни локальної активності ферменту, то вміст внутрішньосудинного NO₃⁻ лише частково залежить від активності NOS-залежних шляхів його метаболізму [13, 14]. Це деякою мірою може пояснити помітне падіння рівня NO₂⁻, але слід врахувати, що молекула NO₂⁻ є більш реакційно-

спроможною, ніж NO₃⁻, і завдяки цьому залучена в широке коло метаболічних перетворень, що також може позначатися на її вмісті.

Важливу роль у виведенні із організму ендогенних (або екзогенних) неорганічних продуктів обміну азоту відіграють нирки, забезпечуючи фізіологічні механізми підтримки їх концентрацій у позаклітинній рідині організму [15, 16].

Отже, на рівень NO_2^- і NO_3^- у позаклітинній рідині може впливати як інтенсивність продукції NO, що забезпечується взаємодією NO-синтазної та нітрит-редуктазної ланки циклу NO, так і темпи ниркового кліренсу [17].

В наших дослідженнях у сечі щурів виявлено зменшення концентрації як нітрит-, так і нітрат-аніонів. Напрямок змін зазначених показників у сечі співпадав з тим, що спостерігали в плазмі крові щурів, але за ступенем ці зміни були менш вираженими. Зокрема, рівень NO_2^- знижувався на 7 %, а NO_3^- – на 5,2 % відносно значень в контролі (таблиця). Відзначений ступінь падіння концентрацій NO_2^- і NO_3^- у сечі, ймовірно, може бути пов'язаний не тільки із пригніченням NO-синтазного механізму регуляції концентрації NO, а із посиленням їх каналцевої реабсорбції у проксимальному сегменті нефрону, що деякою мірою може протидіяти втраті організмом біологічно важливого NO у вигляді NO_2^- і NO_3^- .

У тканині печінки піддослідних щурів концентрації NO_2^- і NO_3^- статистично не відрізнялись від значень показників у контрольних тварин, незважаючи на пригнічення активності NOS (таблиця). Збереження тканинного пулу зазначених метаболітів NO, ймовірно, обумовлено високими резервно-адаптаційними можливостями печінки, завдяки яким може відбуватися активація послідовних реакцій відновлення зазначених метаболітів у замкненому циклі перетворень NO [18].

Дослідженнями стану вільнорадикального окиснення встановлено, що в умовах субхронічного введення β -ФЕСА в дозі 18 мг/кг ступінь спонтанного ОМБ у сироватці крові та гомогенаті печінки піддослідних щурів був нижчим, ніж у контрольних тварин. Даний ефект проявлявся у вигляді зниження рівня KB_{356} , KB_{363} та KB_{370} , зареєстрований для альдегід- і кетон-динітрофенілгідрозонів нейтрального характеру (АДНФГн, КДНФГн). Падіння рівня КДНФГн може свідчити про деяке пригнічення процесів агрегації білкових молекул, а аналогічного напрямку зміни рівнів АДНФГн – про гальмування утворення низькомолекулярних продуктів деградації білків.

При вивченні метал-каталітичного окиснення протеїнів у сироватці крові під впливом β -ФЕСА зафіксовано підвищення вмісту KB_{530} , тобто кетон-динітрофенілгідрозонів основного характеру (КДНФГо). Зміни цього показника,

який є пізнім маркером окислювальної деструкції білків, можуть свідчити про зростання кількості відповідного білкового субстрату для окиснення в умовах індукції іонами Fe^{2+} та можливості його залучання у ці процеси. У тканині печінки піддослідних щурів зафіксовано вірогідне зменшення показників МКО: KB_{356} , KB_{363} , KB_{370} , KB_{430} , тобто АДНФГн, КДНФГн та КДНФГо (таблиця), що свідчить про більш низьку інтенсивність процесів Fe^{2+} -індукованої окисної маси білків у порівнянні з контролем.

При дослідженні показників активності глутатионової ланки АОЗ під впливом β -ФЕСА відзначено вірогідне підвищення на 42 % у сироватці крові вмісту відновленого глутатіону, який є ключовим антиоксидантом і редокс-буфером клітин. З боку глутатіонзалежних ферментів та інших ферментів АОЗ зареєстровано лише підвищення активності глутатіонпероксидази у гемолізаті еритроцитів щурів на 20 % порівняно з контролем ($0,05 < p < 0,1$). Підвищення рівнів глутатінопероксидази та відновленого глутатіону, ймовірно, можна розглядати як прояви антиоксидантної дії β -ФЕСА. Останнє підтверджується виявленим за даних умов експозиції зниженням рівня продуктів спонтанного та Fe^{2+} -індукованого пероксидного окиснення білків і уповільненням обміну NO.

Висновки

1. β -фенілетилсукцинамід в умовах субхронічного введення в дозі 18 мг/кг маси тіла викликає зниження активності NO-синтази і, як наслідок, падіння концентрацій NO_2^- і NO_3^- у плазмі і сечі щурів, що вказує на уповільнення синтезу NO та позначається на стані вільнорадикального окиснення.

2. Введення β -фенілетилсукцинамиду призводить до зниження ступеня спонтанної і Fe^{2+} -індукованої окислювальної модифікації білків та збільшення потужності глутатионової ланки антиоксидантного захисту, що може сприяти підвищенню стійкості організму до окислювального стресу.

3. β -фенілетилсукцинамід – метаболіт I фази біотрансформації фенсукцинала може впливати на прояви антиокислювальної дії лікарського засобу завдяки здатності уповільнювати процеси вільнорадикального окиснення, метаболізму оксиду азоту та стимулюючої дії на активність глутатионової ланки антиоксидантного захисту.

Список літератури

1. *Зенков Н.К.* NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньщикова, В.П. Реутов // *Вестн. РАМН.* – 2000. – № 4. – С. 30–34.
2. *Горбенко Н.І.* Патогенетичне обґрунтування ефективності похідного янтарної кислоти – фенсукцинала в терапії цукрового діабету та його судинних ускладнень (експериментальне дослідження) : автореф. дис. ... докт. біол. наук : 14.01.14 / Н.І. Горбенко; Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України. – Харків, 2004. – 36 с.
3. Фотометрический метод определения нитратов и нитритов в биологических жидкостях (инструкция по применению) : утв. МЗО Республики Беларусь. – Витебск, 2001. – 9 с.
4. *Сумбаев В.В.* Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс / В.В. Сумбаев, И.М. Ясинская // *Совр. пробл. токсикологии.* – 2000. – № 3. – С. 3 – 7.
5. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: метод. рекомендации / РАМН [авт. А.В. Арутюнян и др.]. – СПб., 2000. – С. 76.
6. *Мишенева В.С.* Наличие глутатиона в нормальных и опухолевых тканях человека и животных / В.С. Мишенева, Т.А. Горюхина // *Вопр. онкологии.* – 1968. – Т. 14, № 10. – С. 46–49.
7. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1 – С. 16–19.
8. *Костюк В.А.* Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // *Вопросы мед. химии.* – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 88–91.
9. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гомеостазу в осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС : метод. рекомендації / МОЗ України, Акад. мед. наук України ; уклад. Л.М. Овсяннікова та ін. – К., 1999. – С. 7–9.
10. Методы оценки свободнорадикального окисления и тиоксидантной системы организма : метод. рекомендации / РАМН; сост. А.В. Арутюнян и др. – СПб., 2000. – С. 76.
11. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов [и др.] // *Вопросы. мед. химии.* – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24–26.
12. Emerging role of nitrite in human biology / A. Dejam, C.J. Hunter, A.N. Schechter, M.T. Gladwin // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2004. – Vol. 32, № 3. – P. 423–429.
13. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action / T. Lauer, M. Preik, T. Rassaf [et al.] // *Proceedings of National Academy of Sciences of the USA.* – 2001. – Vol. 98. – P. 12814–12819.
14. *Lundberg J.O.* The biological role of nitrate and nitrite: the times they are a-changin / J.O. Lundberg, E. Weitzberg // *Nitric Oxide.* – 2010. – Vol. 22, № 2. – P. 61–63.
15. *Jungersten L.* Plasma nitrate as an index of nitric oxide formation in man: analyses of kinetics and confounding factors / L. Jungersten, A. Edlund, A.S. Petersson [et al.] // *Clin. Physiol.* – 1996. – Vol. 16, № 4. – P. 369–379.
16. *Гоженко А.І.* Роль оксиду азоту в молекулярно-клітинних механізмах функції нирок / А.І. Гоженко // *Укр. біохім. журн.* – 2002. – Т. 74, № 4а. – С. 96.
17. Relation between pressure natriuresis and urinary excretion of nitrate/ nitrite in anesthetized dogs / D.S. Majid, M. Godfrey, M.B. Grisham [et al.] // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 25, № 4. – P. 860–865.
18. *Реутов В.П.* Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / В.П. Реутов, Е.Г. Сорокина, В.Е. Охотин [и др.] // М.: Наука.– 1998. – 156 с.

О.С. Лалыменко, И.А. Палагина, М.Я. Кудря, Н.В. Мельниковская

ВЛИЯНИЕ β-ФЕНИЛЭТИЛСУКЦИНАМИДА НА МЕТАБОЛИЗМ ОКСИДА АЗОТА И СОСТОЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ У КРЫС

Исследовано субхроническое воздействие β-фенилэтилсукцинамида, метаболита антидиабетического средства – производного янтарной кислоты, на обмен оксида азота, состояние свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты у крыс. Установлено, что данное

соединение вызывает снижение активности NO-синтазы, уровня конечных метаболитов NO и степени окислительной модификации белков, но одновременно повышает активность глутатионовой системы. С образованием в организме этого метаболита может быть связано антиокислительное действие самого лекарственного средства при его целевом использовании.

Ключевые слова: *β-фенилэтилсукцинамид, оксид азота, свободнорадикальные процессы, антиоксидантная защита.*

O.S. Lalimenko, I.A. Palagina, M.Ya. Kudria, N.V. Melnykivska

β-PHENYLETHYLSUCCINAMIDE IMPACT ON NITRIC OXIDE METABOLISM AND STATE OF FREE-RADICAL PROCESSES IN RATS

Paper studies a subchronic impact of β-phenylethylsuccinamide (an anti-diabetic drug metabolite – succinic acid derivative) on metabolism of nitric oxide, state of free-radical processes and state of antioxidant protection in rats. We found that the compound caused a decrease in NO-synthase activity, in level of the final NO metabolites and in extent of protein oxidative modification. On the other hand its influence proved to increase the glutathione system activeness. We concluded that the anti-oxidative action of the initial drug when pharmacologically used may be connected with the formation of this metabolite in the organism.

Key words: *β-phenylethylsuccinamide, nitric oxide, free-radical processes, antioxidant protection.*

Поступила 27.05.13

УДК 616.697-092.9-546.48

В.М. Лісовий, І.М. Антонян*

Харківський національний медичний університет

**Харківська медична академія післядипломної освіти*

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ КОПУЛЯТИВНОЇ ПОВЕДІНКИ САМЦІВ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОГОНАДИЗМОМ ПІД ВПЛИВОМ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ

У групах тварин з моделлю гіпогонадізму проведена порівняльна оцінка результатів двобічного інтратестикулярного введення клітин стромы кісткового мозку (КСКМ) в кількості 80 000, 100 000 і 200 000. Показано, що двобічне інтратестикулярне введення КСКМ призводить до позитивних змін у копулятивній поведінці самців щурів з експериментальним андрогенним дефіцитом. Найбільш ефективною виявилась терапевтична доза у 200 000 КСКМ. Однобічне інтратестикулярне введення тваринам КСКМ в різних кількостях (80 000, 100 000 та 200 000) не привело до суттєвих позитивних змін показників копулятивної поведінки тварин. Зроблено висновок, що зміна кількості і методу введення тваринам КСКМ приведе до позитивних результатів копулятивної поведінки експериментальних тварин.

Ключові слова: *віковий андрогенний дефіцит, замісна гормональна терапія, копулятивні розлади, клітинна терапія.*

Безплідні шлюби є однією з найбільших соціальних проблем не тільки в Україні, але й в інших розвинених країнах. Кількість таких шлюбів коливається від 8 до 29 % [1]. Слід зауважити, що близько половини таких шлюбів залежить від чоловічої складової [1, 2].

Багато досліджень свідчать про те, що все частіше причиною безпліддя є вторинний андрогенний дефіцит (ВАД), який раніше зустрічався у чоловіків похилого віку. Але зараз вік таких пацієнтів значно помолодшав – 40 років і менше [3, 4]. Причина виникнення ВАД залежить від багатьох факторів: від суто генетичних до екзогенних і соціальних [5]. Однак результат єдиний і полягає в порушенні роботи статевих залоз чоловіка.

Причиною ВАД є низький рівень тестостерону – головного чоловічого гормону. Низький рівень цього гормону в чоловічому організмі призводить не тільки до порушення сперматогенезу, але й до виникнення інших медико-соціальних проблем (прогресуюче збільшення маси тіла, зниження лібідо, імпотенція, збільшення пітливості, зниження активності, уваги тощо).

Зазвичай зниження рівня тестостерону в організмі коригують за допомогою гормонозаміщуючої терапії [6–8]. Це ефективний метод, але він має досить суттєві недоліки. Така терапія потребує, по-перше, постійного застосування препаратів, що складає деякі незручності для пацієнта, по-друге, фінансових витрат від хворого. Крім того, при постійному застосуванні гормонів має проводитись постійний моніторинг за станом пацієнта, а головне за можливістю виникнення злоякісних новоутворень. Це, у свою чергу, потребує негайного припинення терапії [9, 10]. Тому виникає потреба в пошуках альтернативних методів лікування ВАД. Останнім часом багато науковців віддають перевагу методам тканинної та клітинної терапії [11, 12].

Метою експерименту було дослідження ефективності застосування клітини стромы кісткового мозку (КСКМ) на моделі ВАД у самців щурів, у тому числі за показниками копулятивної поведінки [13, 14].

Матеріал і методи. Експериментальна модель ВАД створювалась за допомогою CdCl₂ [15, 16], доза токсину була підібрана раніше

© В.М. Лісовий, І.М. Антонян, 2013

експериментальним шляхом. Щурів було поділено на п'ять груп: 1-ша – інтактні (ІГ); 2-га – з експериментальною патологією (ЕП); 3, 4 та 5-та – групи тварин, яким виконано двобічне інтратестикулярне введення КСКМ в кількості 80 000, 100 000, 200 000 клітин відповідно.

Ефективність застосування різних доз КСКМ вивчали за такими показниками копулятивної поведінки тварин: кількість садок (КС), виконаних самцем до першої еякуляції; кількість інтромісій (садка, що закінчується інтроекцією пеніса у піхву, КІ), виконаних самцем до першої еякуляції; латентний період еякуляції (ЛПЕ) – період часу від першої інтромісії до першої еякуляції. За цими показниками розраховували копулятивну ефективність (КЕ) і міжкопулятивний інтервал (МКІ). Культуру стовбурових клітин отримували згідно з методикою [17].

Результати та їх обговорення. Введення $CdCl_2$ тваринам групи ЕП призвело до значного погіршення копулятивної поведінки тварин. КС підвищилась на 225,9 %, КІ – на 52,3 %, ЛПЕ –

на 16,4 %, КЕ знизилась на 22,2 %, МКІ, у свою чергу, знизився на 20,5 % (рис. 1–5).

Двобічне інтратестикулярне введення КСКМ в кількості 80 000 клітин привело до незначного покращення показників копулятивної поведінки тварин: КС знизилась у порівнянні з групою ЕП на 7,5 %, КІ – на 21,6 %, ЛПЕ знизився на 10,1 %, КЕ знизилась на 3,9 %, МКІ підвищився на 3,5 %. У порівнянні з ІГ отримано такі результати: КС виявилась більше на 218,5 %, КІ – на 30,7 %, ЛПЕ – більшим на 6,3 %, КЕ виявилась нижчою на 26,1 %, МКІ – на 17,0 %.

Введення щурам клітин в кількості 100 000 в кожне яечко привело до наступних змін. У порівнянні з групою ЕП КС знизилась на 92,6 %, КІ – на 45,5 %, ЛПЕ – на 28,5 %, КЕ майже не відрізнялась від такої у щурів групи ЕП, МКІ підвищився на 3,5 %. При порівнянні зі щурами інтактною групи КС виявилась більшою на 133,3 %, КІ – на 6,8 %, ЛПЕ – меншим на 12,1 %, КЕ – меншою на 21,8 %, МКІ – меншим на 17,0 %.



Рис. 1. Зміни кількості садок після двобічного інтратестикулярного введення різних доз КСКМ на тлі ураження тварин $CdCl_2$

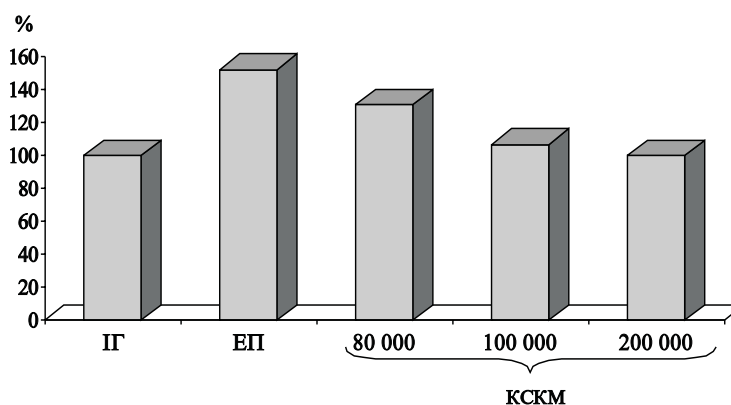


Рис. 2. Зміни кількості інтромісій після двобічного інтратестикулярного введення різних доз КСКМ на тлі ураження тварин $CdCl_2$

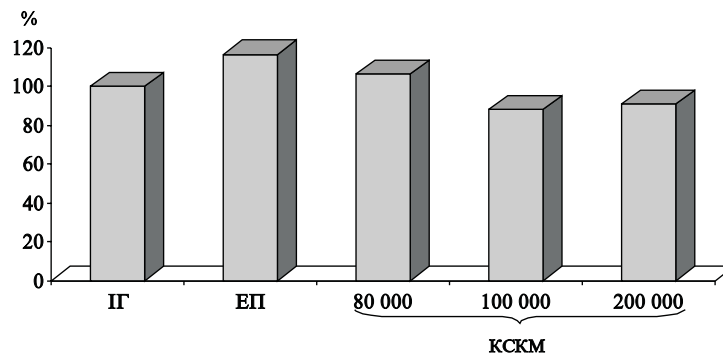


Рис. 3. Зміни латентного періоду еякуляції після двобічного інтратестикулярного введення різних доз КСКМ на тлі ураження тварин $CdCl_2$

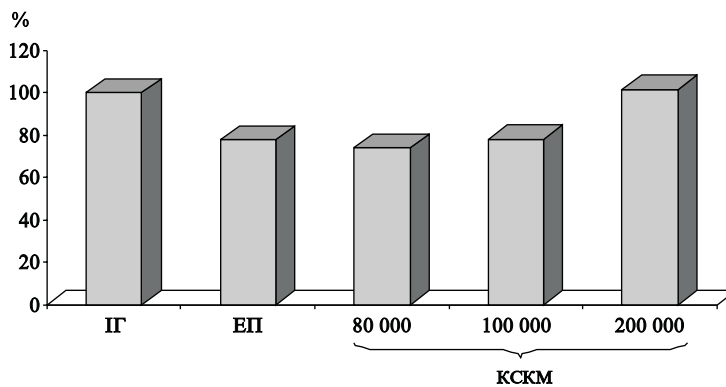


Рис. 4. Зміни копулятивної ефективності після двобічного інтратестикулярного введення КСКМ на тлі ураження тварин $CdCl_2$

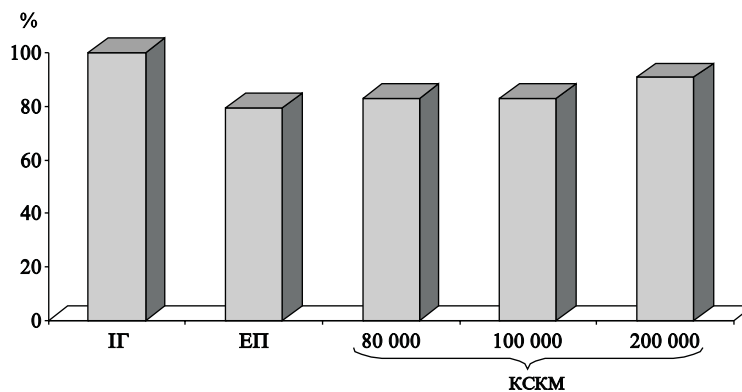


Рис. 5. Зміни міжкопулятивного періоду після двобічного інтратестикулярного введення різних доз КСКМ на тлі ураження тварин $CdCl_2$

Двобічне інтратестикулярне введення КСКМ у найбільшій кількості – 200 000 клітин, привело до таких результатів: у порівнянні з групою EP КС знизилась на 229,6 %, KI – на 52,3 %, ЛПЕ – на 25,7 %, KE підвищилась на 23,6 %, МКІ – на 10,5 %. У порівнянні з інтактною групою КС відрізнялась на 3,7 %, KI – не відрізнялась; ЛПЕ виявився нижчим

на 9,3 %, KE – більшою лише на 1,4 %, КМІ – нижчим на 9,1 %.

Таким чином, двобічне інтратестикулярне введення КСКМ приводить до позитивних змін у копулятивній поведінці самців щурів з експериментальним андрогенним дефіцитом. Найбільш ефективною виявилась терапевтична доза у 200 000 КСКМ.

Висновки

1. Введення тваринам $CdCl_2$ призводить до значного погіршення показників копулятивної поведінки самців шурів.

2. Введення тваринам клітин строми кісткового мозку в кількості 80 000 на тлі ураження токсином приводить до покращення показників копулятивної поведінки: зниження кількості садок, кількості інтромісій, латентного періоду еякуляції та міжкопулятивного інтервалу в

порівнянні з аналогічними показниками групи експериментальної патології. Застосування клітин в кількості 100 000 дало більш суттєвий результат щодо змін наведених показників, а також копулятивної ефективності у порівнянні з групою експериментальної патології. Введення тваринам клітин строми кісткового мозку в кількості 200 000 привело до найбільш суттєвого покращення усіх показників копулятивної поведінки самців шурів.

Список літератури

1. Нікітін О.Д. Соціально-медичні аспекти безплідного шлюбу / О.Д. Нікітін // Вісник Вінницьк. нац. мед. ун-ту. – 2009. – № 13, Т. 2. – С. 576–581.
2. Бойко М.І. Екскреторно-токсична форма непліддя у чоловіків: роль глутатіонової антиоксидантної системи в біологічній повноцінності сперматозоїдів / М.І. Бойко, Д.З. Воробець // Клін. та експерим. патологія. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 110–114.
3. Анамнестично-соціальні аспекти розвитку обтураційного чоловічого безпліддя // В.М. Лісовий, М.Л. Панасовський, І.А. Гарагатий [та ін.] / Медицина сьогодні і завтра. – 2009. – № 3–4. – С. 106–110.
4. Tung D.S. Androgen deficiency in men / D.S. Tung, G.R. Cunningham // Endocrinologist. – 2007; March/April. – Vol. 17. – Issue 2. – P. 101–115.
5. Значимість «атипичних» інфекцій, передаючихся половим путем в етиопатогенезі хронічного простатита / Д.Н. Величо, А.А. Еркович, Д.Д.Цыренодоржиев [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2008. – № 1. – С. 17–22.
6. Чоловіча неплідність. Патогенетичне обґрунтування лікування: метод. рекомендації / Ін-т урології АМН України. Укр. центр наук.-мед. інформації та патент.-ліценз. роботи / уклад. І.І. Горпинченко, Ф.І. Костев, К.Р. Нуріманов, Р.Б. Чистяков. – К., 2006. – 16 с.
7. Diagnosis and treatment of erectile dysfunction / A. Tsertsvadze, F. Yazdi, A. H. Fink [et al.] // Evidence Report/Technology Assessment, № 171. – Ottawa, Canada: University of Ottawa Evidence-based Practice Center, 2009. – 230 p.
8. Shabsigh R. The use of testosterone preparations for erectile dysfunction / R. Shabsigh // Aging Male. – 2004. – Vol. 7. – P. 312–318.
9. Cost-effectiveness of fracture prevention in men who receive androgen deprivation therapy for localized prostate cancer / K. Ito, E.B. Elkin, M. Girotra, M.J. Morris // Annals of Internal Medicine. – 2010. – Vol. 152, № 10. – P. 621–629.
10. Rhoden E.L. Medical progress: Risks of testosterone replacement therapy and recommendations for monitoring / E.L. Rhoden, A. Morgentaler // NEJM. – 2004. – Vol. 350. – P. 482–492.
11. Мірошников Я.О. Оцінка клінічної ефективності застосування гемопоетичних прогеніторних клітин при секреторній формі чоловічої безплідності / Я.О. Мірошников // Вісник СумДУ. Серія Медицина, – 2011. – № 1. – С. 115–120.
12. Чадаев В.Е. Модельный объект для определения возможности трансплантации криоконсервированной тестикулярной ткани в терапии человека / В.Е. Чадаев, И.В. Добрунова, К.А. Горьцев // Вісн. пробл. біології і медицини. – 2007. – № 3. – С. 24–27.
13. Мірошников Я.О. Трансплантація пуповинної крові у лікуванні порушень сперматогенезу при чоловічому безплідді / Я.О. Мірошников // Мед. психологія. – 2010. – № 4. – С. 91–93.
14. Охоботов Д.А. Влияние культур, обогащенных стволовыми клетками, на сперматогенез при экспериментальном двухстороннем крипторхизме : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40 / Д.А. Охоботов. – М., 2008. – 36 с.
15. Ермишкин А.В. Фармакобиохимическая коррекция нарушений сперматогенеза при интоксикации хлоридом кадмия в эксперименте : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.04 / А.В. Ермишкин. – Рязань, 2004. – 22 с.

16. Котельников А.В. Сезонные и половые особенности ТБК-реактантов в гонадах белых крыс в условиях кадмиевой интоксикации / А.В. Котельников, С.В. Котельникова // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 6. – С. 6.

17. Технології виділення клітин стромы кісткового мозку людини, розмноження *in vitro* та індукції в нервові клітини та остеобласти : метод, рекомендації / О.А. Щегельська, Ю.Ю. Микулинський, О.А. Омельченко [та ін.] – Харків: ХМАПО, 2004. – С. 7–10.

В.Н. Лесовой, И.М. Антоян

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОПУЛЯТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ САМЦОВ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

В группах животных с моделью гипогонадизма проведена сравнительная оценка результатов двустороннего интратестикулярного введения клеток стромы костного мозга (КСКМ) в количестве 80 000, 100 000 и 200 000. Показано, что двустороннее интратестикулярное введение КСКМ приводит к позитивным изменениям в копулятивном поведении самцов крыс с экспериментальным андрогенным дефицитом. Наиболее эффективной оказалась терапевтическая доза 200 000 КСКМ. Одностороннее интратестикулярное введение животным КСКМ в разных количествах (80 000, 100 000 и 200 000) не привело к существенным позитивным изменениям показателей копулятивного поведения животных. Сделан вывод, что изменения количества и метода введения животным КСКМ приведёт к положительным результатам копулятивного поведения экспериментальных животных.

Ключевые слова: *возрастной андрогенный дефицит, заместительная гормональная терапия, копулятивные расстройства, клеточная терапия.*

V.N. Lesovoy, I.M. Antonyan

CHANGES IN COPULATORY BEHAVIOR OF EXPERIMENTAL HYPOGONADAL MALE RATS EXPOSED TO CELL THERAPY

The results of bilateral the bone marrow of stroma cell (BMSCs) intratesticular administration of 80 000, 100 000 and 200 000 cells in the animal groups of hypogonadism model were subjected to a comparative evaluation. The bilateral intratesticular injection of BMSCs causes positive changes in copulatory behavior of male rats with experimental androgen deficiency. The most effective dose was proved to be a therapeutic dose of 200 000 BMSCs. Unilateral intratesticular injection of BMSCs in varying dosages (80 000, 100 000 and 200 000) did not cause any significant positive changes in the animals' copulatory behavior. Changes in dosage and the way of administration of BMSCs may cause positive results in copulatory behavior of experimental animals.

Key words: *age-related androgen deficiency, hormone replacement therapy, copulatory disorders, cell therapy.*

Поступила 25.04.13

УДК 616.37:612.015.11:616–036.12]-092.9

О.В. Николаева, М.В. Ковальцова, Н.И. Горголь, С.В. Татарко, Л.Г. Огнева

Харьковский национальный медицинский университет

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

На модели хронического иммобилизационного стресса в поджелудочной железе беременных крыс установлены явления гиперхроматоза, маргинации хроматина, кариолизиса, кариопикноза и кариорексиса в ядрах экзокриноцитов, перестройка эндокринного аппарата, дистрофические изменения цитоплазмы и дегенеративные изменения ядер экзокриноцитов, апоптоз и признаки снижения морфофункциональной активности секретирующих клеточных элементов поджелудочной железы, гемодинамические и гемореологические нарушения, увеличение объёма стромального компонента с признаками начинающегося фиброза. Выявленные дегенеративно-дистрофические изменения клеток островков Лангерганса свидетельствуют о высоком риске развития у животных сахарного диабета I типа.

Ключевые слова: *поджелудочная железа, экспериментальный хронический иммобилизационный стресс, морфофункциональное состояние, экзокриноциты, эндокриноциты.*

Актуальной проблемой медицины являются функциональные нарушения поджелудочной железы, вызванные влиянием различных экзогенных патогенных факторов [1–3].

Современные условия жизни человека создают проблему длительного психического и физического напряжения. Стресс стал одним из неразлучных спутников человека [4], причём на сегодняшний день недостатков в стрессорах нет.

Влияние стресса на лабораторных животных нашло отражение в литературе. Так, есть данные о том, что у крыс при хроническом стрессе снижаются количество аденилатциклазы в крови [5], уровень глюкозы, гормона роста, адренкортикотропного гормона, в то время как уровни кортикостерона, инсулина, С-реактивного протеина не изменяются [6]. Н. Bates et al. [7] утверждают, что периодический стресс вызывает β -клеточную гиперплазию, а также способствует уменьшению количества β -клеток и увеличению α -клеток поджелудочной железы.

Несмотря на резкое усиление влияния на человека факторов стресса, патогенез негативных последствий стрессорного воздействия на поджелудочную железу остаётся всё ещё недостаточно изученным. В частности, это

касается морфологических изменений экзо- и эндокринной функций поджелудочной железы. Разработка этих вопросов имеет большое значение.

Целью исследования явилось изучение морфофункциональных особенностей поджелудочной железы у крыс при хроническом иммобилизационном стрессе.

Материал и методы. Изучено состояние поджелудочной железы 12 беременных крыс линии WAG/G Sto средней массой (215,0 \pm 2,5) г. Животным основной (1-й) группы на протяжении 60 дней моделировали хронический стресс путём ежедневной иммобилизации в специальных клетках-пеналах в разные часовые интервалы. Животные группы сравнения (2-я) находились в обычных условиях вивария. Крыс выводили из эксперимента сразу после рождения потомства с соблюдением морально-этических принципов работы на животных в соответствии с требованиями и нормами, типовым положением по вопросам этики МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г.

Для морфологического исследования из поджелудочной железы вырезали кусочки паренхимы и фиксировали их в 10%-ном растворе нейтрального формалина. Затем материал под-

© О.В. Николаева, М.В. Ковальцова, Н.И. Горголь и др., 2013

вергали стандартной проводке через спирты увеличивающейся концентрации, жидкость Никифорова (96%-ный спирт и диэтиловый эфир в соотношении 1:1), хлороформ, после чего заливали парафином. Из приготовленных блоков изготавливали серийные срезы толщиной $4-5 \cdot 10^{-6}$ м. Морфологическое исследование включало комплекс гистологических, морфометрических, гистохимических методов. Использовали рутинные методы окраски: пикрофуксином по ван Гизон, гематоксилином с эозином, по Маллори, Браше, реакции ШИК+Хейл и Фельгена–Россенбека.

Общий характер строения железы, наличие или отсутствие вторичных изменений (дистрофия, некроз), общее состояние стромального компонента (наличие или отсутствие отёка, его выраженность), состояние микроциркуляторного русла (полнокровие, малокровие), наличие или отсутствие воспалительной инфильтрации, её характер изучали под микроскопом Olympus VX-41 (Япония). Для выяснения взаимосвязей между стромой и паренхимой в железах различных исследуемых групп определяли средний относительный объём паренхимы и стромы в ограниченном поле зрения ($2,5 \cdot 10^{-7} \text{ м}^2$) с использованием метода «полей».

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия величины считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [8].

Результаты. По данным морфометрического исследования, относительный объём паренхиматозного компонента у животных обеих групп идентичен: у крыс 1-й группы – (71,1±4,8) % от общего объёма поджелудочной железы, у крыс 2-й группы – (71,4±5,0) %.

Относительный объём стромального компонента у крыс 1-й группы существенно ($p < 0,001$) больше, чем у крыс 2-й группы: соответственно (28,8±4,8) и (18,7±4,9) % от общего объёма поджелудочной железы. Указанные изменения свидетельствуют о развитии склеротических процессов в поджелудочной железе у животных, перенёвших хронический стресс.

У всех крыс 1-й группы, в отличие от животных группы сравнения, обнаружены выраженный отёк и полнокровие соединительной ткани, обусловленные микроциркуляторными нарушениями (сосуды расширены, переполнены кровью с явлениями стаза). Развивающаяся при этом гипоксия усугубляет нарушения

метаболизма в ткани железы, приводит к дисфункции панкреоцитов, что проявляется морфофункциональными изменениями экзо- и эндокринной части поджелудочной железы [9].

Для оценки морфофункционального состояния эндокринной части железы изучены средняя площадь ацинусов, качественные изменения ядер и цитоплазмы ациноцитов, выполнен гистохимический анализ ацинусов с определением в них РНК, ДНК, нейтральных мукополисахаридов и кислых гликозаминогликанов.

Анализ особенностей структурно-функционального состояния эндокринной части поджелудочной железы показал, что средняя площадь ацинусов у крыс 1-й группы значительно меньше ($p > 0,05$), чем у крыс 2-й: (747,01±2,15) и (750,49±1,08) мкм^2 соответственно. В отличие от крыс группы сравнения, у 33 % животных основной группы в ядрах экзокриноцитов отмечаются явления гиперхроматоза, маргинации хроматина, кариолизиса, кариопикноза и кариорексиса, у 100 % крыс отмечается усиление апоптоза.

Гистохимический анализ показал, что у животных 1-й группы в экзокриноцитах снижено содержание ДНК, РНК и нейтральных мукополисахаридов, что свидетельствует о снижении функциональной активности экзокринного отдела железы, в частности продукции белково-слизистого секрета.

Для оценки морфофункционального состояния эндокринной части поджелудочной железы изучены количество и форма островков Лангерганса, количество α - и β -клеток в них, качественные морфологические изменения цитоплазмы и ядер островков Лангерганса, выполнен гистохимический анализ островков Лангерганса с определением в них РНК, ДНК, нейтральных мукополисахаридов и кислых гликозаминогликанов. Морфометрические данные эндокринной части поджелудочной железы у экспериментальных животных представлены в таблице.

В обеих группах эндокринная часть железы представлена островками Лангерганса, которые дисперсно располагаются в её ткани, имеют преимущественно округлую или овальную форму, но в 1-й группе встречаются островки лентовидной формы. Средняя площадь островков и их количество у крыс основной группы достоверно меньше, чем у крыс группы срав-

Морфометрические данные эндокринной части поджелудочной железы у крыс исследуемых групп (M±m)

Показатель	1-я группа	2-я группа
S островков Лангерганса, мкм ²	10795,60±28,32	11682,40±74,7
Количество β-клеток в островке	141,20±1,16	154,50±0,89
Количество α-клеток в островке	50,60±0,41	55,20±0,35

Примечание. p<0,001.

нения, что свидетельствует об инволютивных изменениях в поджелудочной железе (рис. 1).

клеток островков Лангерганса. Количество β-клеток в островках у крыс 1-й группы в сред-

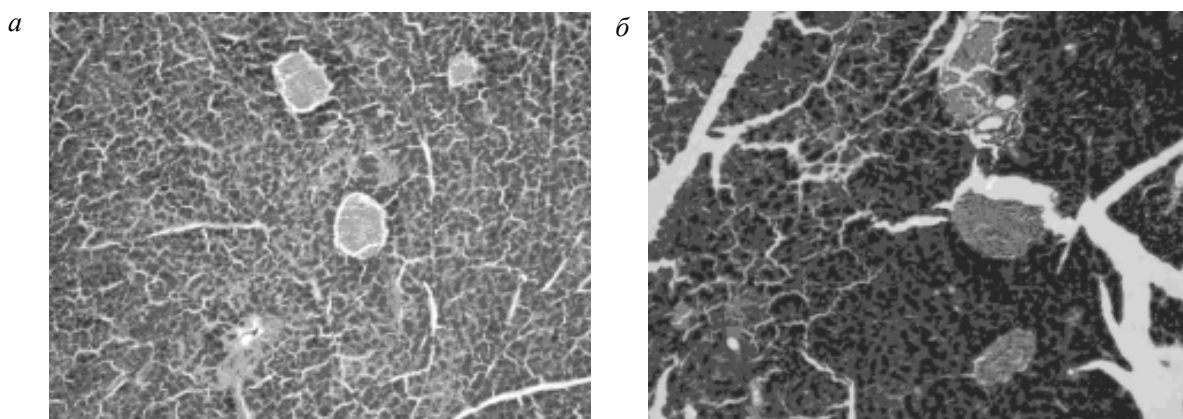


Рис. 1. Микрофотография островков Лангерганса основной группы (а) и группы сравнения (б): а – островки малочисленны, различных размеров; б – островки многочисленны, средних размеров, имеют преимущественно округлую или овальную форму.

Окраска по Маллори, × 100

У 66 % животных основной группы островки малочисленны, небольших размеров, с уменьшенным количеством эндокриноцитов и выраженной дистрофией: от дегрануляции вплоть до грубой вакуолизации цитоплазмы. Дегенеративно-дистрофические изменения клеток островков Лангерганса могут обусловить абсолютную инсулиновую недостаточность с развитием гипергликемического синдрома, что в клинике расценивается как сахарный диабет [10].

Вместе с тем, у 33 % крыс 1-й группы количество островков Лангерганса увеличено, при этом они крупные, многоклеточные. Вероятно, данный процесс отражает развитие компенсаторно-приспособительных процессов в эндокринной части поджелудочной железы у части подопытных животных (рис. 2).

У 100 % животных основной группы часть β-клеток имеет признаки грубой вакуолизации цитоплазмы, а в ядрах – признаки маргинации хроматина, гиперхроматоза, кариопикноза, кариорексиса и кариолизиса. По своим размерам данные эндокриноциты крупнее остальных

нем меньше, чем у крыс 2-й группы (таблица), что свидетельствует о частичном истощении β-клеток. Снижение количества β-клеток островков лежит в основе инсулиновой недостаточности, развития гипергликемии и клинической манифестации в виде сахарного диабета [10]. По периферии островков Лангерганса у крыс обеих групп располагаются овоидные α-клетки. У крыс основной группы их количество меньше, чем у крыс группы сравнения.

При гистологическом исследовании установлено, что у всех крыс 1-й группы в отличие от крыс 2-й группы часто обнаруживаются апоптотно изменённые α- и β-клетки, что отражает значимость негативного влияния стресса на эндокринный аппарат поджелудочной железы.

Уровень морфофункциональной активности α- и β-клеток основной группы ослаблен, о чём свидетельствуют интенсивность окрашивания на ДНК (+ –++) в ядрах и РНК (+ –++) в цитоплазме этих клеток. Подобных изменений в группе сравнения нет: ДНК (+++) и РНК (+++).

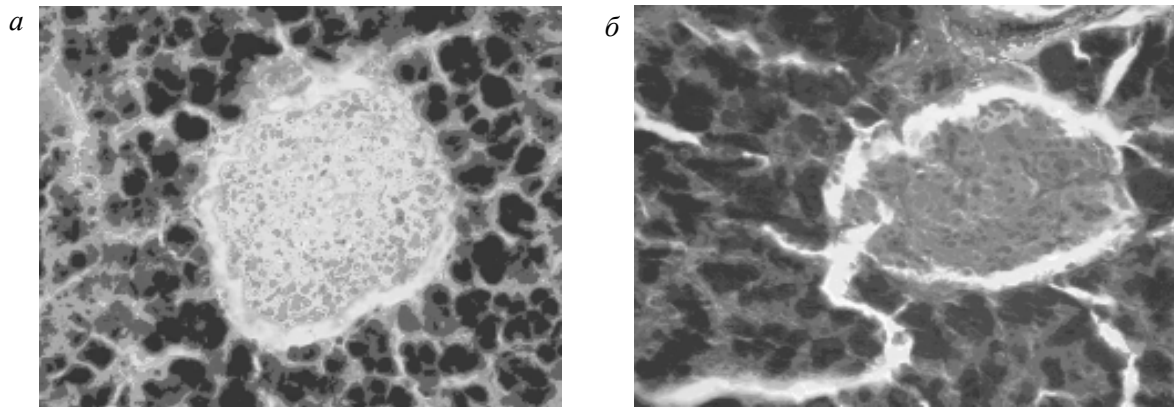


Рис. 2. Микрофотография островков Лангерганса основной группы (а) и группы сравнения (б): а – крупный, многоклеточный островок Лангерганса. Основную массу эндокриноцитов составляют β -клетки; б – островок Лангерганса средних размеров, состоит из скоплений эндокриноцитов и гемокапилляров, среди клеточного состава островка отчётливо дифференцируются α - и β -клетки. Окраска по Маллори, $\times 400$

У всех животных 1-й группы содержание кислых гликозаминогликанов (– – +) и нейтральных полисахаридов (+) ниже, чем у крыс 2-й группы (+++ и +++ соответственно).

Выводы

1. У всех беременных крыс при хроническом стрессе имеют место процессы дистрофии и деструкции экзо- и эндокринных клеток поджелудочной железы: явления гиперхроматоза, маргинации хроматина, кариолизиса, кариопикноза и кариорексиса в ядрах экзокриноцитов, перестройка эндокринного аппарата, дистрофические изменения цитоплазмы и дегенеративные изменения ядер эндокриноцитов, апоптоз и признаки снижения морфофункциональной активности секретирующих клеточных элементов поджелудочной железы, гемодинамические и гемореологические нарушения, увеличение объёма стромального компонента с признаками начинающегося фиброза.

2. Увеличение количества островков Лангерганса и их гипертрофия у части животных являются отражением компенсаторно-приспособительных процессов в эндокринном отделе поджелудочной железы.

3. Уменьшение количества и площади островков Лангерганса, уменьшение в них количества β -клеток, наличие дистрофических процессов в значительной части α - и β -клеток островков Лангерганса, увеличение количества апоптозно изменённых клеток и уменьшение их функциональной активности свидетельствуют о наступающем истощении эндокриноцитов, инволютивных нарушениях в поджелудочной железе, что может обусловить абсолютную инсулиновую недостаточность с развитием гипергликемического синдрома.

4. Изменения поджелудочной железы при хроническом стрессе у беременных крыс отражают высокий риск развития у них сахарного диабета I типа.

Список литературы

1. Ji C. Mechanisms of alcohol-induced endoplasmic reticulum stress and organ injuries / C. Ji // *Biochem. Res. Int.* – 2012. – № 17. – P. 26.
2. The emerging role of smoking in the development of pancreatitis / M. Alexandre, S.J. Pandol, F.S. Gorelick, E.C. Throver // *Pancreatology.* – 2011. – Vol. 11, № 5. – P. 469–474.
3. Thorens B. Of fat, β -cells, and diabetes / B. Thorens // *Cell Metab.* – 2011. – Vol. 5, № 14 (4). – P. 439–440.
4. Иордан А.Н. Влияние серотонинергической системы на показатели желудочной секреции у крыс при иммобилизационном стрессе: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.00.70 / А.Н. Иордан. – М., 1998. – 23 с.

5. Yamaguchi K. Effects of a high fat diet and electric stress on adenylate cyclase activity and insulin release in isolated islets of Langerhans / K. Yamaguchi, A. Matsuoka // *Horm. Metab. Res.* – 1982. – Vol. 14, № 3. – P. 117–121.

6. Seckl J.R. Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal programming of adult pathophysiology / J.R. Seckl, M.C. Holmes // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 3, № 6. – P. 479–488.

7. Bates H.E. Adaptation to intermittent stress promotes maintenance of beta-cell compensation: comparison with food restriction / H.E. Bates, A. Sirek, M.A. Kiraly [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 295, № 4. – P. 947–958.

8. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / під заг. ред. Ю.В. Вороненка, В.Ф. Москаленка. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 680 с.

9. Курч Н.М. Морфобіохимические показатели поджелудочной железы при антенатальном воздействии этанолом / Н.М. Курч, О.З. Макртчан, В.Е. Высокогорский // Сб. научн. тр. «Актуальные вопросы биологии, медицины и экологии». – Томск. – 2004. – Т.3, № 1. – С. 106–107.

10. Зубрицкий М.Г. Изменение размеров островков Лангерганса и количества β -клеток при сахарном диабете II типа: морфологическое исследование / М.Г. Зубрицкий // *Современные проблемы клинической патоморфологии* : тез. Всерос. конф. – СПб., 2005. – С. 79–80.

О.В. Ніколаєва, М.В. Ковальцова, Н.І. Горголь, С.В. Татарко, Л.Г. Огнева
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ
ПРИ ХРОНІЧНОМУ СТРЕСІ

На моделі хронічного іммобілізаційного стресу в підшлунковій залозі вагітних щурів встановлені явища гіперхроматозу, маргінації хроматину, каріолілізу, каріопікнозу та каріорексису в ядрах екзокриноцитів, перебудови ендокринного апарату, дистрофічні зміни цитоплазми і дегенеративні зміни ядер ендокриноцитів, апоптоз і ознаки зниження морфофункціональної активності секретуючих клітинних елементів підшлункової залози, гемодинамічні і гемореологічні порушення, збільшення обсягу стромального компонента з ознаками фіброзу, що починається. Виявлені дегенеративно-дистрофічні зміни клітин острівців Лангерганса свідчать про високий ризик розвитку у тварин цукрового діабету I типу.

Ключові слова: підшлункова залоза, експериментальний хронічний іммобілізаційний стрес, морфофункціональний стан, екзокриноцити, ендокриноцити.

O.V. Nikolayeva, M.V. Kovaltsova, N.I. Gorgol, S.V. Tatarko, L.G. Ognieva
MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF RAT PANCREAS IN CHRONIC STRESS

In the model of chronic immobilization stress in the pancreas of pregnant rats we have detected phenomena of hyperchromatosis, margination of chromatin karyolysis, karyopyknosis and karyorrhexis in the exocrine cells nuclei, the restructuring of the endocrine system, degenerative changes in the cytoplasm and in endocrine cells nuclei, apoptosis and reduction of the signs of morphological and functional activity of the pancreas secreting cell elements, hemodynamic and rheological disorders, increase in stromal component with signs of incipient fibrosis. We revealed degenerative-dystrophic changes in the cells of islets of Langerhans which is evident of a high risk for type I diabetes in rats.

Key words: pancreas, experimental chronic immobilization stress, morphofunctional state, exocrinocytes, endocrinocytes.

Поступила 24.04.13

УДК 612.17.015.21:616.127-002.4

А.Г. Бабаева, Н.А. Чиж, С.Е. Гальченко, Б.П. Сандомирский

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА СЕРДЦА ПОРОСЯТ НА НЕКРОЗ МИОКАРДА

Введение экстракта криоконсервированных фрагментов сердца поросят животным с некрозом миокарда способствует восстановлению баланса симпатического и парасимпатических отделов вегетативной нервной системы и увеличению мощности спектра нейрогуморальной регуляции до уровня нормы. При этом наблюдается уменьшение выраженности цитолиза, более ранняя нормализация лейкоцитарной формулы крови и снижение эндогенной интоксикации организма, а эффективность экстракта не ниже, чем у кардиопротекторного препарата Неотон.

Ключевые слова: некроз миокарда, экстракт сердца поросят, вариабельность сердечного ритма, биохимические показатели, лейкоцитарная формула.

Проблема профилактики и лечения острых патологических состояний, связанных с ишемией и некрозом сердечной мышцы, остаётся одной из наиболее актуальных в медицине [1–3]. В настоящее время в клиническую практику внедрены протоколы лечения ишемической болезни сердца, по которым используются препараты, улучшающие коронарный кровоток, а также фармакологические средства, снижающие энергетическую потребность миокарда. Это коронародилататоры, антикоагулянты, антиагреганты и основные субстраты синтеза макроэргов: лактат, глюкоза и др. [1, 3]. Однако названные средства не решают полностью проблему ограничения зоны некроза и слабо влияют на процесс ремодуляции сердца.

Современные клеточные и молекулярные технологии в области кардиомиопластики дают определённую надежду на улучшение результатов лечения инфаркта миокарда, особенно на стимуляцию репаративной регенерации сердечной мышцы в зоне рубцевания [4–8].

Одним из направлений тканевой и клеточной терапии, активно развивающейся в настоящее время, является использование соответствующих пептидов для нормализации процесса физиологической и репаративной регенерации [9–12]. Ранее было показано, что состав пептидных комплексов в экстрактах, полученных из криоконсервированных фраг-

ментов органов свиней и поросят, органо-специфичен, и такие экстракты стимулируют репаративную регенерацию при различных экспериментальных патологических состояниях [13]. В том числе показано, что экстракт криоконсервированных фрагментов сердца поросят способствует нормализации некоторых электрофизиологических показателей состояния сердца при экспериментальном некрозе миокарда [14]. Однако такой подход требует более углублённых экспериментальных исследований.

Цель работы – изучить влияния экстракта криоконсервированных фрагментов сердца поросят на вариабельность сердечного ритма, активность маркерных ферментов в сыворотке крови и выраженность воспалительного процесса при экспериментальном некрозе миокарда.

Материал и методы. Эксперименты выполнены в соответствии с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986), а методы, использованные в работе, одобрены Комиссией по биоэтике ИПКиК НАН Украины.

Работа проведена на 130 беспородных крысах-самцах массой 180–250 г. Крионекроз миокарда моделировали путём воздействия на

© А.Г. Бабаева, Н.А. Чиж, С.Е. Гальченко, Б.П. Сандомирский, 2013

стенку левого желудочка криоинструментом с диаметром аппликатора 3 мм при температуре рабочей поверхности -195°C в течение 15 с. Оперативный доступ осуществляли в 4-е–5-е межреберье [15].

Криоконсервированные фрагменты сердца поросят отогревали, отмывали и инкубировали в физиологическом растворе в течение 60 мин [16]. Концентрацию пептидов определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 280 нм.

Животные были разбиты на пять групп по 6 особей в каждой. В 1-ю группу вошли интактные животные (ИГ), во 2-ю – животные после торакотомии без какого-либо воздействия на сердце (Т), 3-ю группу составили крысы с некрозом миокарда (НМ), 4-ю – крысы с некрозом миокарда и введением препарата сравнения Неотон в дозе 20 мг на 100 г, а 5-ю – крысы с некрозом миокарда и введением в брюшную полость на протяжении всего эксперимента экстракта сердца поросят из расчёта 50 мкг пептидов на 100 г массы животного (НМ + ЭСцП).

Электрокардиограммы выполнены с помощью аппаратно-программного комплекса «Полиспектр-8/В» («Нейрософт», Россия). Активность АлАТ, АсАТ и ЛДГ в сыворотке крови определяли с помощью наборов «Фелисит диагностика» (Днепропетровск, Украина). Анализ лейкоцитарной формулы крови проводили на мазках, окрашенных азур-2-эозином по Романовскому–Гимзе, подсчитывая по 500 клеток с помощью световой микроскопии. Индекс сдвига лейкоцитов крови и лейкоцитарный индекс интоксикации модифицированный рассчитывали по методу [17]. Цифровые данные статистически обработали непараметрическим методом.

Результаты и их обсуждение. Исползованная модель некроза миокарда даёт возможность получить прогнозируемую зону криодеструкции с формированием субэпикардального некроза миокарда [18]. Послеоперационных осложнений как в ранние, так и поздние сроки при формировании модели отмечено не было, при этом выживаемость экспериментальных животных составляла 100 %.

На электрокардиограммах всех животных после криовоздействия на миокард наблюдалось снижение амплитуды зубцов R, появление зубца $q \leq R$ и отрицательных зубцов T в I- и avL -отведениях, что свидетельствовало о разви-

тии у животных субэпикардального некроза миокарда. В качестве препарата сравнения было выбрано лекарственное средство Неотон, широко применяющееся в клинической практике при инфаркте миокарда, которое улучшает метаболизм в повреждённом органе, тормозит процесс деструкции сарколеммы ишемизированных кардиомиоцитов и миоцитов, обеспечивает внутриклеточный транспорт энергии. Вследствие улучшения препаратом микроциркуляции уменьшается размер зоны некроза и ишемии. При ишемии и пост-ишемической реперфузии проявляется антиаритмический эффект, что связано с уменьшением эктопической активности желудочков и сохранением физиологической функции клеток волокон Пуркинье.

ЭКГ-изменения в группе с нелеченым некрозом миокарда, отмеченные через сутки после операции, сохранялись на протяжении всего срока наблюдения. Процесс ремоделирования сердца у крыс, которым вводили неотон или экстракт сердца поросят после моделирования некроза миокарда, сопровождался соответствующими изменениями на кардиограммах, которые свидетельствовали о защитном действии исследуемых препаратов: на 14-е сутки в этих группах отмечали снижение амплитуды зубца $q \leq 1/4R$, а также снижение высоты зубца T в соответствующих отведениях.

Сразу после проведения оперативных вмешательств на сердце наблюдалось снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС). В дальнейшем во всех опытных группах отмечалось восстановление этого показателя, и начиная с 14-х суток ЧСС достоверно не отличалась от показателей в норме (табл. 1).

Стандартное отклонение (SDNN) является интегральным показателем вариабельности сердечного ритма (BCP), и этот показатель оставался неизменным у животных с торакотомией на протяжении всего срока наблюдения (табл. 1). На 14-е сутки у животных с некрозом миокарда стандартное отклонение оставалось в 2 раза ниже нормы, а в группе животных, которым вводили неотон или экстракт криоконсервированных фрагментов сердца поросят, к этому сроку наблюдения SDNN возвращалось к норме.

У животных подопытных групп на 1-е сутки после операции было выявлено снижение в 2 раза общей мощности спектра нейрогумо-

Таблиця 1. Показатели вариабельности сердечного ритма на 14-е сутки после оперативных вмешательств

Группа животных	ЧСС	SDNN, мс	VLF, мс ²	LF, мс ²	HF, мс ²
1-я (ИГ)	420±25	10,4±0,8	129±58	26±4	15±1
2-я (Т)	417±11	10,1±1,5 [#]	156±52 [#]	65±22 [#]	22±5 [#]
3-я (НМ)	429±20	5,0±2,1*	15±2*	6±1*	4±1*
4-я (НМ+неотон)	425±20	8,2±1,8	123±24 [#]	10±2*	9,2±2 ^{#*}
5-я (НМ+ЭСЦП)	415±25	10,3±2,5	78,7±27 [#]	10±2*	10±1 ^{#*}

Примечание. $p < 0,05$; *различия статистически достоверны в сравнении с нормой; # в сравнении с НМ того же срока наблюдения.

ральной модуляции. Такое транзиторное снижение ВСП после моделирования некроза миокарда является реакцией нервной системы на острую фазу некроза миокарда.

В процессе ремоделирования миокарда под влиянием экстракта сердца поросят или неотона начиная с 7-х суток наблюдалось увеличение мощности спектра до полного восстановления этого показателя к 14-м суткам, в отличие от животных с некрозом миокарда (табл. 1).

После моделирования некроза миокарда наблюдалось уменьшение вклада гуморально-метаболической составляющей в спектр и усиление влияния вегетативной регуляции на синусовый ритм, что может свидетельствовать об активации регуляторного влияния со стороны ЦНС. После криодеструкции миокарда отме-

чали изменение симпатовагального баланса в результате усиления влияния парасимпатического звена нервной системы. Введение экстракта сердца поросят способствовало более раннему восстановлению соотношения вклада в спектр симпатического и парасимпатического отделов вегетативной системы по сравнению с другими опытными группами.

Воспалительная реакция в мышце сердца после моделирования некроза миокарда сопровождалась синдромом цитолиза, что отражалось в соответствующей динамике активности исследуемых биохимических маркёров (табл. 2).

Повышения активности АлАТ не наблюдалось, а активность АсАТ в сыворотке крови экспериментальных животных после криодеструкции миокарда увеличивалась в 1,5 раза.

Таблиця 2. Динамика активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови крыс с экспериментальным некрозом миокарда (НМ), ($M \pm m$) мкмоль·ч⁻¹·мл⁻¹

Группа животных	Сутки			
	1-е	7-е	14-е	30-е
<i>АлАТ</i>				
1-я (ИГ)			1,6±0,1	
2-я (Т)	1,6±0,4	1,6±0,3	1,7±0,3	1,6±0,3
3-я (НМ)	1,7±0,2	1,7±0,1	1,7±0,1	2,2±0,6
4-я (НМ+неотон)	1,5±0,1	0,8±0,1	1,3±0,1	1,4±0,2
5-я (НМ+ЭСЦП)	1,4±0,1	0,7±0,1	1,2±0,1	1,2±0,1
<i>АсАТ</i>				
1-я (ИГ)			2,9±0,2	
2-я (Т)	3,0±0,1 [#]	2,9±0,2 [#]	2,6±0,1 [#]	2,8±0,1
3-я (НМ)	4,4±0,1*	4,1±0,1*	3,2±0,1*	2,9±0,1
4-я (НМ+неотон)	4,4±0,1*	2,3±0,2 [#]	2,5±0,1 [#]	2,3±0,1
5-я (НМ+ЭСЦП)	4,4±0,6*	2,4±0,1 [#]	2,5±0,2 [#]	2,4±0,1

Примечания: 1. ЭСЦП – экстракт криоконсервированных фрагментов сердца поросят.

2. $p < 0,05$; * различия статистически достоверны в сравнении с нормой; # в сравнении с НМ того же срока наблюдения.

Через 7 суток после начала эксперимента активность АсАТ в сыворотке крови наиболее выражено снижалась у крыс, которым вводили неотон или экстракт сердца поросят. На 30-е сутки активность аминотрансфераз во всех группах статистически достоверно не отличалась от нормы.

Выявлено, что после формирования некроза миокарда у крыс всех групп коэффициент де Ритиса увеличивался до 3 при норме 1,8. На 7-е сутки коэффициент де Ритиса уменьшался наиболее выражено в группе крыс, которым вводили экстракт сердца поросят.

В клинической практике для лабораторного подтверждения и изучения динамики протекания инфаркта миокарда обычно определяют общую активность ЛДГ, которая складывается из суммарной активности всех изоформ этого фермента.

Выявлено, что на 1-е сутки после моделирования некроза миокарда у крыс, не получавших лечения, наблюдалось увеличение активности ЛДГ в 3 раза, у крыс, которым вводили неотон, – в 2,4 раза, а у крыс, которым вводили экстракт криоконсервированных фрагментов сердца поросят, – в 2 раза (табл. 3). К 7-м суткам в 5-й группе активность фермента возвращалась к норме.

Диагностическое значение лейкоцитарной формулы крови заключается в том, что она даёт представление о тяжести заболевания и эффективности лечения (табл. 4). У крыс с некрозом миокарда на протяжении всего периода эксперимента наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы влево за счёт увеличенного количества эозинофилов и нейтрофилов. При этом индекс сдвига лейкоцитов крови на 30-е сутки составлял 0,83. Массовый выход гранулоцитов в периферическую кровь связан с развитием асептического воспаления в сердце, и основная роль нейтрофилов заключается в утилизации погибших кардиомиоцитов.

В группе крыс, которым вводили экстракт сердца поросят, в 1-е сутки эксперимента отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы вправо за счёт лимфоцитарного звена. Это свидетельствует о напряжённости гуморального звена иммунитета при введении биологически активных веществ (экстрактов). К 7-м суткам этот показатель увеличивался, а на 14-е сутки возвращался к норме.

Использование интегральных показателей эндогенной интоксикации позволяет оценить в динамике состояние различных звеньев иммунной системы, не прибегая к специальным методам исследований [17, 19]. Одним из таких

Таблица 3. Динамика активности ЛДГ в сыворотке крови крыс с экспериментальным некрозом миокарда, (M±m)мккат/л

Группа животных	Сутки			
	1-е	7-е	14-е	30-е
1-я (ИГ)	4,6±0,5			
2-я (Т)	5,3±0,7	5,7±0,5	4,3±0,5	4,7±0,3
3-я (НМ)	11,4±1,1*	8,1±3,7*	7,0±1,0	6,2±0,4
4-я (НМ+неотон)	10,7±2,6*	7,8±1,6	8,9±2,0	7,8±1,6
5-я (НМ+ЭСЦП)	8,2±0,5*	6,4±1,2	4,3±0,4 [#]	4,8±0,5 [#]

Таблица 4. Индекс сдвига лейкоцитов крови крыс с экспериментальным некрозом миокарда

Группа животных	Сутки			
	1-е	7-е	14-е	30-е
1-я (ИГ)	0,45			
2-я (Т)	0,47	0,52	0,43	0,50
3-я (НМ)	0,44	0,53	0,61	0,83
4-я (НМ+неотон)	0,59	0,29	0,46	0,63
5-я (НМ+ЭСЦП)	0,23	0,41	0,52	0,32

показателей является лейкоцитарный индекс интоксикации модифицированный. Его увеличение свидетельствует о росте эндогенной интоксикации организма при заболеваниях, связанных с усиленным распадом тканей и недостаточностью детоксикационной функции на организменном и молекулярном уровнях. Наиболее выраженное увеличение этого индекса наблюдали у крыс с некрозом миокарда (табл. 5). Введение неотона или экстракта сердца поросят способствовало его снижению.

Выводы

1. После введения экстракта криоконсервированных фрагментов сердца поросят на фоне криодеструкции миокарда в процессе ремоделирования сердца мощность спектра нейрогуморальной регуляции увеличивается до нормы и восстанавливается баланс симпатического и парасимпатических отделов вегетативной нервной системы.

2. Введение животным с крионекрозом миокарда экстракта криоконсервированных фраг-

Таблица 5. Лейкоцитарный индекс интоксикации модифицированный крыс с экспериментальным некрозом миокарда

Группа животных	Сутки			
	1-е	7-е	14-е	30-е
1-я (ИГ)	0,42			
2-я (Т)	0,48	0,39	0,44	0,41
3-я (НМ)	0,54	0,68	0,57	0,82
4-я (НМ+неотон)	0,55	0,36	0,52	0,55
5-я (НМ+ЭСЦП)	0,21	0,35	0,44	0,36

При этом количество эозинофилов соответствовало норме. На 3-и сутки в контрольной группе с некрозом миокарда их количество практически в 2 раза превышало норму, а в группе крыс, которым вводили экстракт сердца поросят, нормализовалось начиная с 14-х суток. Введение неотона оказывало несколько менее выраженный эффект.

ментов сердца поросят уменьшает выраженность цитолиза и способствует более раннему восстановлению лейкоцитарной формулы крови и снижению эндогенной интоксикации организма.

3. Эффективность экстракта криоконсервированных фрагментов сердца поросят при экспериментальном некрозе миокарда не ниже, чем у кардиопротекторного препарата Неотон.

Список литературы

1. Бабушкина А.В. Инфаркт миокарда: от фундаментальных исследований – к практическим достижениям // Укр. мед. часопис. – 2009. – Т. 53, № 5. – С. 10–13.
2. Копица Н.П. Быстрая идентификация и прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом / Н.П. Копица, Е.И. Литвин // Укр. терапев. журн. – 2011. – № 1. – С. 102–106.
3. Окороков А.И. Лечение болезней внутренних органов: Т. 3, кн. 1. Лечение болезней сердца и сосудов. – М.: Мед. лит-ра, 2002. – С. 48. – 130.
4. Гринь В.К. Посттрансплантологические эффекты аутологичных мезенхимальных стволовых клеток при инфаркте миокарда у крыс после системного введения / В.К. Гринь, В.Ю. Михайличенко // Міжнар. вісник медицини. – 2008. – Т. 1, № 3–4. – С. 174–177.
5. Влияние аутотрансплантации различных клеток костного мозга на функциональное состояние миокарда кролика после инфаркта / В.В. Давыденко, А.А. Матюков, Н.В. Цупкина [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 52–61.
6. Михайличенко В.Ю. Роль ізогенної клітинної кардіоміопластики при експериментальному інфаркті міокарда / В.Ю. Михайличенко // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2012. – Т. 13, № 1. – С. 90–96.
7. Improving cardiac gap junction communication as a new antiarrhythmic mechanism: the action of antiarrhythmic peptides / S. Dhein, A. Hagen, J. Jozwiak [et al.] // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. – 2010. – Vol. 381, № 3. – P. 221–234.

8. Xenogenic cardiomyocytes transplantation for the treatment of curing acute myocardial infarction / X. Wang, Z. Guo, Q. Li, J. Lin // *Biologia*. – 2011. – Vol. 66, № 3. – P. 556–561.
9. Влияние эндотелиального фактора роста на постинфарктное ремоделирование миокарда крыс / Н.Н. Дремина, И.А. Шурыгина, Е.Л. Лушникова [и др.] // *Бюл. эксперим. биол. и медицины*. – 2009. – Т. 148, № 9. – С. 330–336.
10. Natriuretic peptides in therapy for decompensated heart failure / N. Gassanov, E. Biesenbach, E. Caglayan [et al.] // *Europ. J. Clinical Pharmacology*. – 2012. – Vol. 68, № 3. – P. 223–230.
11. Myocardial regeneration induced by granulocyte-colony-stimulating factor mobilization of stem cells in patients with acute or chronic ischaemic heart disease: a non-invasive alternative for clinical stem cell therapy? / J. Kastrup, R.S. Ripa, Y. Wang [et. al.] // *Europ. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2748–2754.
12. Metformin in non-diabetic patients presenting with ST elevation myocardial infarction: Rationale and design of the glycometabolic intervention as adjunct to primary percutaneous intervention in ST Elevation Myocardial Infarction (GIPS)-III Trial / С.Р.Н. Lexis, I.C.C. Horst, E. Lipsic [et al.] // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2012. – Vol. 26, № 5. – P. 417–426.
13. Гальченко С.Є. Екстракти кріоконсервованих фрагментів ксеноорганів: одержання та біологічна дія / С.Є. Гальченко // *Проблеми кріобіології*. – 2005. – Т. 15, № 3. – С. 403–406.
14. Вплив екстрактів серця на міокард / Г.Г. Бабаєва, Л.А. Рогоза, М.О. Чиж [та ін.] // *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. – 2012. – Т. 13, № 1. – С. 16–18.
15. Пат. 53408 Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання інфаркту міокарда / Чиж М.О., Слета І.В., Гальченко С.Є., Сандомирський Б.П.; ІПКіК НАН України. – № u201002820; заявл. 12.03.10; опубл. 11.10.10. Бюл. № 19.
16. Пат. 64381 А Україна, МПК А61К35/12. Спосіб отримання екстрактів ксеногенних органів Гальченко С.Є., Шкодовська Н.Ю., Сандомирський Б.П., Грищенко В.І.; ІПКіК НАН України. – № 2003054649; заявл. 22.05.03; опубл. 16.02.04. Бюл. № 2.
17. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В.К. Островский, А.В. Машенко, Д.В. Янголенко, С.В. Макаров // *Клин. лаб. диагностика*. – 2006. – № 6. – С. 50–53.
18. Моделирование некроза миокарда с помощью криотехнологии / И.В. Слета, Н.А. Чиж, С.Е. Гальченко, Б.П. Сандомирский // *Біотехнологія*. – 2011. – Т. 4, № 4. С. 73?79.
19. Назаренко Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований // Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. – М.: Медицина, 2000. – 544 с.

Г.Г. Бабаєва, М.О. Чиж, С.Є. Гальченко, Б.П. Сандомирський

ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ СЕРЦЯ ПОРОСЯТ НА НЕКРОЗ МІОКАРДА

Введення екстракту кріоконсервованих фрагментів серця поросят тваринам з некрозом міокарда сприяє відновленню балансу симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи і збільшенню потужності спектра нейрогуморальної регуляції до рівня норми. При цьому спостерігається зменшення вираженості цитолізу, більш рання нормалізація лейкоцитарної формули крові і зниження ендогенної інтоксикації організму, а ефективність екстракту не нижча, ніж у кардіопротекторного препарату Неотон.

Ключові слова: некроз, міокард, екстракт серця поросят, варіабельність серцевого ритму, біохімічні показники, лейкоцитарна формула.

G.G. Babaieva, M.O. Chizh, S.Ye. Galchenko, B.P. Sandomirsky

EFFECT OF PIGLETS' HEART EXTRACT ON MYOCARDIAL NECROSIS

Injection with the extract of cryopreserved piglets' heart fragments to the animals with myocardial necrosis helps to restore the balance of the contribution of sympathetic and parasympathetic divisions of vegetative nervous system and increase the indices of power spectrum of neurohumoral regulation to the standard level. At the same time there is observed a decrease of cytolysis expression, earlier normalization of blood leukogram and reduction of endogenous intoxication, and its efficiency is lower than the Neoton cardioprotective drug.

Key words: necrosis of myocard, extract of piglets' heart, variability of cardiac rhythm, biochemical parameters, leukocytic counts.

Поступила 26.04.13

УДК 612.821:159.9:615.1

Н.Н. Серединская, М.И. Борщевская, Н.А. Мохорт, Л.М. Киричок,
Г.И. Борщевский**

*ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев
ОАО «Фармак», г. Киев

КОРВАЛОЛ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПОДТВЕРЖДАЮТСЯ – ЗНАЧИТ ЖИЗНЬ ПРЕПАРАТА ПРОДОЛЖАЕТСЯ. СООБЩЕНИЕ III. ДЕЙСТВЕННОСТЬ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

В статье дана характеристика фармакодинамических, фармакокинетических, токсических свойств препарата Корвалол. Описаны результаты клинических испытаний Корвалола, показана его терапевтическая эффективность. Высказаны суждения о действенности и безопасности данного препарата.

Ключевые слова: *Корвалол, эффективность, безопасность, клинические испытания.*

Как свидетельствуют данные литературы, жизненный цикл препарата исчисляется приблизительно 40 годами. Это те годы, в течение которых препарат находится на фармацевтическом рынке и имеет определённый спрос. Препарат Корвалол находится на фармацевтическом рынке более 50 лет. Он выпускается заводом ОАО «Фармак» (Украина) с 1961 г. и экспортируется во многие страны СНГ. Корвалол занимает одно из ведущих мест по продажам как безрецептурный препарат, относительно дешёвый, даже несмотря на появление аналогов (конкурентов) по действию. Можно предположить, что его популярность обусловлена быстротой и эффективностью действия как успокоительного, седативного и спазмолитического фармакологического средства. В то же время во многих странах (США, Литва, Эстония и ОАЭ) препарат внесён в перечень наркотических средств и запрещён к ввозу.

Как ни странно, популярность корвалола, объём и широта его потребления, а также клиническая эффективность в достаточной степени, как свидетельствуют публикации российских коллег, не подтверждены качеством и количеством клинических испытаний. Очевидно, конъюнктура фармацевтического рынка страны (СССР) конца 50-х – начала 60-х годов минувшего столетия, дефицит препаратов успокаивающего типа действия в доступной

аптечной сети предопределили появление корвалола и не способствовали проведению хорошо спланированных клинических испытаний препарата. Однако многолетний опыт клинического применения корвалола в различных лекарственных формах, очевидно, может быть основой доказательной медицины и служить подтверждением его эффективности и относительной безопасности.

В предыдущих сообщениях были представлены результаты доклинического изучения новой лекарственной формы корвалола – таблетки для перорального и/или сублингвального применения, а также анализ данных литературы об эффективности и безопасности ингредиентов препарата [1, 2]. С целью доказательства терапевтической эффективности корвалола, его относительной безопасности, которая не превышает таковую, свойственную любому лекарственному средству, и принимая во внимание данные о действенности и безвредности его ингредиентов, следует проанализировать имеющиеся в литературе сведения о клиническом применении препарата, его фармако- и токсико-динамических свойствах, а также результаты, полученные в ходе клинических испытаний, которые проводились в Украине. Прежде всего целесообразно представить краткую клинико-фармакологическую характеристику препарата Корвалол, который

© Н.Н. Серединская, М.И. Борщевская, Н.А. Мохорт и др., 2013

зарегістрований і дозволено до медичного застосування в Україні, інших країнах СНГ і деяких країнах східної Європи.

Краткая клиническая характеристика корвалола

В 1 мл препарату (лікарська форма краплі) міститься етилового ефіру α -бромізовалеріанової кислоти 20 мг, фенобарбіталу 18,26 мг, натрію едкого 3,15 мг, масла м'яти перечної 1,42 мг, спирту етилового ректифікованого вищої очистки 0,58 мл, води очищеної 0,42 мл.

Нагадаємо склад нової лікарської форми препарату Корвалол, розробленої ОАО «Фармак», – Корвалол, таблетки для перорального і/або сублінгвального застосування: активні інгредієнти – етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти (12,42 мг), фенобарбітал (11,34 мг), масло м'яти (0,88 мг); допоміжні речовини – лактози моногідрат, магнезій стеарат, β -циклодекстрин, ацесульфам калію [1].

Корвалол за фармакологічної і терапевтичної класифікації відноситься до снодійних і седативних препаратів.

Корвалол – комбінований препарат рослинного походження, в складі якого міститься барбітурат. Активні інгредієнти корвалола – етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти, фенобарбітал натрію, масло м'яти – формують основні терапевтичні властивості препарату. Фенобарбітал – снодійне засіб, але в невеликих дозах діє як заспокійливий препарат і розширює кровоносні судини. Етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти має заспокійливі, седативні (подібно ефекту валеріани) і одночасно спазмолітичний вплив (знімає спазм гладких м'язів внутрішніх органів і кровоносних судин), але в великих дозах, як і фенобарбітал, викликає легке снодійне діє. Масло м'яти має спазмолітичні, судинорозширюючі і незначительні протизапальні властивості.

Спектр станів, при яких призначають корвалол, широкий. Його використовують як:

- заспокійливого засобу при розладах нервової системи функціонального характеру (головним чином під впливом стресу), в тому числі при неврозах, супроводжуваних підвищеною подразливістю;

- заспокійливого, судинорозширюючого і спазмолітичного засобу при вегетосудинних дистоніях – розладах діяльності вегетативної нервової системи, іннервуючих внутрішні органи і кровоносні судини;

- легкого снодійного засобу при розладі заснування;

- заспокійливого і судинорозширюючого засобу в складі комплексної терапії при захворюваннях серцево-судинної системи – артеріальній гіпертензії, ішемічній хворобі серця, атеросклерозі;

- заспокійливого засобу і засобу, знімаючого спазм гладкої мускулатури внутрішніх органів при різних захворюваннях органів травлення, супроводжуваних спастичними болями.

Дозування встановлюється індивідуально. Дорослим призначають зазвичай по 15–30 крапель 3 рази в день до їди. При tachicardii можливо збільшення разової дози до 40–50 крапель. Дітям призначають до 3–15 крапель в день в залежності від віку і клінічної картини захворювання. Довготривале застосування препарату також встановлюється лікарем індивідуально. Корвалол, таблетки для перорального і/або сублінгвального застосування, приймають сублінгвально або всередину по 1 таблетці 3–4 рази в день. Більш детально про безпеку застосування корвалола в максимальних дозах буде сказано нижче.

Корвалол зазвичай добре переноситься. Можлива сонливість в денний час, дуже рідко – легкий обморок. Вказані симптоми зникають при зменшенні дози або відміні препарату. Іноді при застосуванні корвалола можуть спостерігатися тошнота, діарея, незначительне головкружіння, які зникають при зменшенні дози.

При тривалому застосуванні корвалола в великих дозах можливо розвиток симптомів хронічного отруєння бромом в формі депресії (погане настрій в процесі тривалого часу), безрозличчя до оточуючого (апатія), ринореї, лакримачії і подразнення кон'юнктиви, висипань на шкірі, навіть до геморагічних точкових крововиливів, розладів координації рухів. Можливо розвиток медикаментозної залежності (один з видів токсикоманії), яка особливо помітна при відміні препарату. При тривалому застосуванні і

передозировке может наблюдаться выраженное угнетение ЦНС, которое устраняется при помощи стимуляторов ЦНС (кофеин, кордиамин) или путём отмены препарата. При других проявлениях показана симптоматическая терапия.

Корвалол может снижать эффективность гормональных контрацептивных препаратов, некоторых других лекарственных средств и усиливать действие других успокаивающих препаратов и транквилизаторов, а также алкоголя. Препараты центрального угнетающего типа действия усиливают влияние корвалола. Наличие в составе препарата фенобарбитала может индуцировать ферменты печени, и это делает нежелательным его одновременное применение с медикаментами, которые метаболизируются в печени (производные кумарина, гризеофульвин, глюкокортикоиды, пероральные противозачаточные средства), поскольку их эффективность будет снижаться в результате более высокого уровня метаболизма.

Корвалол противопоказан при индивидуальной непереносимости его ингредиентов, тяжёлых нарушениях работы печени и почек, беременности и кормлении грудью. Принимая во внимание то, что в составе препарата содержится фенобарбитал, его не рекомендуют применять при вождении транспорта и выполнении других работ, требующих повышенной концентрации внимания. Наличие фенобарбитала обосновывает нецелесообразность применения корвалола с алкоголем.

Фармакодинамика и клиническая эффективность корвалола

В современных условиях жизни социальные и экологические стрессовые ситуации приобрели масштабный характер. Количество психосоматических расстройств среди взрослого населения, которые требуют внимания врачей общесоматической практики, колеблется от 15 до 40 %. На фоне хронического стресса ухудшается самочувствие, появляются нервные расстройства, заболевания сердечно-сосудистой системы, ускоряются процессы старения.

Корвалол, очевидно, может рассматриваться в качестве препарата выбора для коррекции психовегетативного синдрома, ассоциированного с тревогой, в том числе у пациентов наиболее уязвимых групп (подростки и пожилые люди). При хронической тревоге он может быть более безопасной альтернативой бензодиа-

зепинам, при необходимости в сочетании с антидепрессантами.

Можно предположить наличие анксиолитических свойств у корвалола ввиду того, что именно они присущи препаратам валерианы. Очевидным есть и наличие у корвалола антиоксидантных свойств, которые присущи эфирным маслам мяты перечной, изовалериановой кислоте. Однако методами доказательной медицины указанные свойства корвалола не подтверждены, ибо клинических испытаний, свидетельствующих об анксиолитических либо антиоксидантных свойствах препарата, не проводилось.

Данные о половой чувствительности к корвалолу в литературе отсутствуют, однако имеется информация о снижении полового влечения у мужчин при применении ментола. Кстати, известно, что валерианизация, опосредованная воздействием валерианоборнеолового эфира, изовалериановой и g-аминомасляной кислотами, а также другими компонентами валерианы, повышает снотворный эффект барбамила у самок крыс в большей степени (в 6 раз сильнее), чем у самцов, что связывают с более интенсивной деятельностью коры надпочечников у самцов [3]. Однако в клинических условиях не выявлено гендерных различий в эффектах корвалола. Возможно, это обусловлено тем, что клинические исследования соответствующего дизайна просто не проводились.

Корвалол усиливает действие препаратов, которые угнетают ЦНС (седативные, снотворные, анагетические, транквилизаторы, нейролептики). Это обуславливает возможность применения корвалола совместно с этими препаратами при снижении их дозы, что, вероятно, уменьшит риск возникновения побочного действия лекарств указанных групп. Очевидно, безопасным и убедительно эффективным, исходя из этих позиций, является сочетание растительных компонентов с фенобарбиталом в препарате Корвалол. Благодаря рефлекторному воздействию, корвалол считается препаратом быстрого действия, то есть при его применении быстро устраняются негативные реакции на стресс.

В последние десятилетия возросла распространённость гастроэнтерологических заболеваний и качественно изменилась их структура, что связывают с влиянием центральной и вегетативной нервной системы на формиро-

вание патологического процесса в пищеварительной системе. В литературе имеются данные о повышении эффективности лечения хронических болезней желудка, двенадцатиперстной кишки, кишечника при включении в комплексную терапию седативных препаратов. Очевидно, комбинированный препарат Корвалол за счёт изовалериановой кислоты, её эфира, мяты перечной, а также благодаря благотворному влиянию на пищеварительный тракт фенобарбитала может оказывать положительное действие при заболеваниях жёлчевыводящих путей, желудка, спазмах кишечника и т. п. Безусловно, это заключение требует подтверждения результатами клинических испытаний.

Корвалол оказывает седативное влияние на центральную и вегетативную нервную систему, благодаря чему уменьшаются раздражительность и напряжение, возникающие при психическом переутомлении, а значит следует ожидать уменьшения неблагоприятного влияния стресса и/или психоэмоционального возбуждения, в том числе на пищеварительный тракт.

Главным преимуществом препарата Корвалол перед другими седативными средствами является удачное сочетание ингредиентов растительной природы и синтетического средства фенобарбитал, которое дополняет и усиливает действие каждого компонента, не образует токсичных и алергизирующих соединений при взаимодействии [4].

Известны случаи отравления корвалолом, валокордином. Например, при поступлении в клинику больного, у которого в течение нескольких лет после однократного приёма корвалола в дозе 15 капель проявлялись кожные аллергические реакции, которые больной не связывал с применением корвалола, развилось поражение кожи на кистях, стопах, гениталиях через 20 мин после приёма 20 капель корвалола в виде крупных напряжённых пузырей с серозным содержанием. Кроме пузырей возникали красные пятна с синюшно-бурым оттенком воспалительного характера. Диагноз – медикаментозная буллёзная эритема. По всей видимости, этот патологический процесс развился в результате идиосинкразии к фенобарбиталу [5].

Несколько смертельных случаев зарегистрировано при употреблении корвалола (20, 7 и даже 2 флакона). Каких-либо специфических

макро- и микроскопических признаков отравления корвалолом выявить не удалось. Очевидно, ведущим диагностическим симптомом этого отравления при патологоанатомическом вскрытии был резкий характерный запах лекарства от поверхности разреза лёгких и желудка [6].

Отмечены случаи аллергической реакции на валокордин. Они проявлялись нарушениями слизистой полости рта: отёчностью, болезненностью при пальпации, гиперемией, кровоточивостью дёсен, что может классифицироваться как аллергический стоматит [7].

Зарегистрирован случай смерти больного, который принял в послеоперационном периоде (перевязка внутренних обеих грудных артерий, жалобы на колющие и сжимающие боли в области сердца) 2 флакона валокордина (производства Германии), а за две недели до смерти больной часто и в значительных дозах употреблял валокордин. Возможно, в данном случае смерть наступила в результате основного заболевания и изменённой чувствительности к какому-то из ингредиентов корвалола [8].

Следует указать, что существует генетически обусловленное заболевание – изовалериановая ацидемия, связанная с блоком в обмене изовалериановой кислоты и проявляющаяся развитием тяжёлой интоксикации. Впервые описано это заболевание Tanaka et al. [9]. Данных о частоте его в популяции пока не имеется. Характер энзиматического блока точно не установлен, но доказано, что у больных нарушен процесс превращения изовалерил-СоА в бета-метилкротонил-СоА. Клинически это заболевание проявляется у детей раннего возраста эпизодами рвоты, развитием метаболического ацидоза, комы, особенно при присоединении интеркуррентных заболеваний или нарушений диеты. Отмечено, что моча и пот больных имеют специфический запах «потных ног». Содержание аминокислот в плазме крови и моче нормальное, однако при специальных хроматографических исследованиях обнаруживается высокое содержание изовалериановой кислоты. Лечение не разработано. Прогноз заболевания не ясен. Однако врачам следует иметь в виду возможность развития такого заболевания и учитывать невозможность применения корвалола и подобных ему препаратов из-за неправильного обмена у таких пациентов изовалериановой кислоты.

В 2011 г. из-за отравления барбитуратами и корвалолом в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (г. Санкт-Петербург) были госпитализированы 44 человека. Однако публикаций с анализом этих отравлений, их причин и исхода нами не найдено. Возможно, именно эти факты побудили врачей указанного учреждения и ассоциации «Медицинский центр Бехтерева» выступить с заявлением о целесообразности отпуска корвалола по рецепту.

Более современных и точных сведений о побочном действии корвалола, об отравлении этим препаратом, о выраженности и увеличении частоты аллергических реакций, развитии идиосинкразии в литературе не имеется.

Отдельного внимания и анализа требуют случаи возникновения побочных реакций на корвалол, которые зарегистрированы службой фармаконадзора Государственного экспертного центра МЗ Украины.

Передозировка корвалола опасна, поэтому не стоит экспериментировать с дозой и увеличивать её самостоятельно. Основные симптомы передозировки – нарушения, связанные с угнетением активности ЦНС: заторможенность, вялость, слабая реакция на происходящее вокруг, невнятность речи.

Принимать корвалол постоянно и в больших количествах не рекомендовано из-за возможности развития привыкания, свойственного прежде всего фенобарбиталу. Одновременное применение корвалола с алкоголем усугубляет вызываемые препаратом незначительные побочные эффекты, например упомянутые нарушения координации и ослабление реакции. Кроме того, из-за способности этилового спирта, фенобарбитала и этилбромизовалерианата накапливаться в организме может повышаться риск ухудшения функционирования печени, почек при длительном применении корвалола в больших дозах.

Противники применения корвалола аргументируют свою позицию токсическими свойствами фенобарбитала, особенностями фармако- и токсикодинамики этого барбитурата, количеством и частотой его побочного действия [9]. В противовес этому мнению следует разъяснить разделяемую авторами данной статьи позицию других учёных [4], основанную на научных данных о терапевтической и максимальной дозах фенобарбитала, о его фармакокинетике и сопоставить их с реальным

содержанием фенобарбитала в препарате Корвалол.

Доза фенобарбитала, используемая в препарате Корвалол, значительно меньше или находится в нижних пределах по сравнению с той, что попадает в организм в случае применения фенобарбитала как самостоятельного лекарственного средства. Так, в качестве самостоятельного средства фенобарбитал применяется как успокоительный, спазмолитический, противаритмический, противосудорожный препарат в дозах от 0,01 до 0,05 г, а как снотворный – в дозах 0,1–0,2 г. При лечении эпилепсии доза фенобарбитала составляет 0,03–0,06 г в сутки. При применении корвалола в дозе 20 капель в организм пациента попадает 0,0075 г (7,5 мг) фенобарбитала. Эта доза явно ниже той, которая попадает в организм при условии использования фенобарбитала как самостоятельного средства. При применении новой лекарственной формы корвалола – таблетки для перорального и/или сублингвального применения (ОАО «Фармак», Украина) в организм попадает 11,34 или 22,68 мг (1 или 2 таблетки соответственно) фенобарбитала. Эти дозы находятся в нижних пределах доз, которые используются при применении фенобарбитала в качестве успокоительного, спазмолитического средства.

Необходимо учитывать и фармакокинетические особенности фенобарбитала [4]. При пероральном применении всасывается около 80 % введённой дозы. Таким образом, при использовании 20 капель корвалола в организме остаётся около 6 мг фенобарбитала. Здесь уместно напомнить результаты доклинических испытаний корвалола в лекарственной форме таблетки для перорального и/или сублингвального применения [1], которые свидетельствуют о сокращении времени наступления тиопенталового сна и об удлинении его продолжительности. Такой результат может обеспечиваться фармакокинетическим профилем препарата в новой лекарственной форме, что опосредованно позволяет предполагать увеличение всасывания корвалола в ротовой полости при сублингвальном поступлении в организм. То есть при сохранении той же дозы фенобарбитала быстрее достигаются более значимый седативный и снотворный эффекты корвалола, при этом не регистрируются какие-либо побочные реакции и не проявляется местно-раздражающее действие.

При внутривенном введении действие фенобарбитала начинается менее чем через 5 мин, тогда как максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 30 мин. Распределение фенобарбитала происходит медленнее, чем у других барбитуратов, вследствие наиболее низкой липофильности. Он слабо или умеренно связывается с белками плазмы, метаболизируется в печени, главным образом, при участии микросомальных ферментов.

По данным фармакокинетических исследований установлено также, что уровень снотворной дозы фенобарбитала в крови 20–30 мг/л, а токсической 100–130 мг/л [4]. Поэтому при использовании корвалола в дозе 20 и даже 60 капель и, соответственно, поступлении в организм 7,5 или 22,5 мг фенобарбитала, либо при приеме 1–2 и даже 4 таблеток корвалола, то есть при поступлении в организм 11,34–22,68 или 45,36 мг соответственно фенобарбитала, не может быть достигнута токсическая концентрация этого барбитурата в крови, и он не будет оказывать неблагоприятного действия.

Анализ клинических испытаний корвалола

Клинические испытания корвалола проводились в Украине на нескольких клинических базах. В обзоре этих испытаний указаны все клинические испытания по данному препарату, детально освещены как дизайн исследования, критерии отбора пациентов, возрастные группы, патологические процессы у пациентов, так и эффективность и безопасность препарата Корвалол, капли для перорального применения.

В ходе ограниченных клинических испытаний, дизайн которых соответствовал открытому простому исследованию, проведенных в 1997 г. в Институте кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины на 40 пациентах в возрасте от 18 до 65 лет, среди которых было 18 мужчин и 22 женщины, с диагнозом нейроциркуляторная дистония, миокардиодистрофия (с возможным наличием суправентрикулярных и/или единичных желудочковых экстрасистол, больные с ИБС I–II ФК и ГБ I–II стадии) было установлено, что препарат Корвалол обладает достаточным седативным, успокаивающим действием как при функциональных (нейроциркуляторная дистония), так и органических (ИБС, гипертоническая болезнь) заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Кроме того, было показано, что корвалол при функциональных расстройствах оказывает

мягкий спазмолитический и сосудорасширяющий эффект. При органических заболеваниях сердечно-сосудистой системы он оказывает оптимизирующее действие на базисную ангиоингибиторную, антигипертензивную и антиаритмическую терапию.

Двойное слепое рандомизированное сравнительное клиническое исследование эффективности и переносимости препарата, в настоящее время выведенного на рынок АО «Фармацевтическая фирма «Дарница» под торговым названием Корвалол-Новый-Дарница, было проведено в 2003 г. на базе Одесской областной клинической больницы № 1. В нём принимали участие пациенты в возрасте от 18 до 65 лет с начальной стадией неврозов. Пациенты основной группы (78 чел.) в качестве мягкого седативного средства принимали препарат Корвалол-Новый-Дарница, контрольной (55 чел.) – корвалол.

Как свидетельствуют результаты исследования, препарат Корвалол-Новый-Дарница столь же эффективен, как и препарат сравнения, устраняет такие невротические симптомы, как повышенная раздражительность, тревожность, уменьшает выраженность вегетативных нарушений, улучшает качество сна. Особо следует отметить и хорошую переносимость препарата Корвалол-Новый-Дарница при его курсовом приеме. В ходе проведения клинического исследования побочная реакция в виде легкого головокружения, не послужившая причиной отмены терапии, была отмечена лишь у одного пациента. При этом её возникновение нельзя было однозначно связать с приемом препарата, так как подобные симптомы отмечались и до начала лечения. Таким образом, по фармакотерапевтическим свойствам и профилю безопасности Корвалол-Новый-Дарница сопоставим с референтным препаратом.

Весьма интересным является клиническое испытание препарата Корвалол, выполненное ОАО «Фармак» на добровольцах-онкобольных. Именно в результате этих испытаний препарат был отнесен исследователями к препаратам паллиативной терапии при онкопатологии. Эти исследования проводились по 1-й фазе программы как открытое испытание на 50 пациентах-добровольцах в возрасте 18–65 лет. Результаты анализа клинических испытаний позволили заключить, что препарат Корвалол хорошо переносится пациентами при курсовой дозе 15–20 капель внутрь, 3–4 раза в день в те-

чение 4-х недель. У больных с III–IV стадиями опухолевой болезни препарат проявлял седативное действие, восстанавливал сон, повышал настроение, нормализовал деятельность сердечно-сосудистой системы. Данные клинического наблюдения в этом исследовании были подтверждены данными лабораторных биохимических анализов. Установленные в представленных исследованиях клиническая эффективность и безопасность позволили зарегистрировать его как в Украине, так и странах СНГ.

Принимая во внимание данные доклинических исследований препарата Корвалол, таблетки для перорального и/или сублингвального применения, факт идентичности острой токсичности препарата в этой лекарственной форме с острой токсичностью препарата в лекарственной форме капли для перорального применения, а также изоэффективность и идентичность составов этих препаратов, можно предположить, что Корвалол, таблетки для перорального и/или сублингвального применения проявит выраженную эффективность как седативный, спазмолитический, успокаивающий, сосудорасширяющий препарат в клинических условиях при низкой потенциальной возможности развития побочных эффектов [1].

Всё же нельзя не учитывать потенциальную опасность корвалола, как и любого другого лекарственного средства, тем более содержащего барбитурат. Применять препарат Корвалол, как и лекарства, следует по показаниям с учётом продолжительности приёма, строго соблюдая режим дозирования, учитывая возможное взаимодействие с другими препаратами.

На наш взгляд, сегодня везде, и в Украине в частности, необходимо не рекламировать лекарства (в том числе и безрецептурные), а с помощью СМИ формировать общественное сознание, разъясняя населению, почему вредно самолечение, почему нельзя себе поставить диагноз ввиду одинаковости симптомов «с соседскими», как понимать и правильно использовать информацию, которая представлена в инструкции для медицинского применения того или иного лекарства, и другие вопросы, которые напрямую или опосредованно связаны с эффективностью и безопасностью лечения. Лишать пациентов привычных и, как доказывает многолетний опыт применения, действенных средств, в частности корвалола, из-за

того, что кто-то норовит выпить несколько флаконов этого препарата сразу, или «лечит» похмельный синдром, или применяет его с суицидальной целью, очевидно, тоже неправильно. Нельзя не согласиться с мнением белорусских учёных [9] о необходимости корректно, с учётом современной классификации диагнозов формулировать показания к применению корвалола, в частности, принимая во внимание стандарты лечения.

Отрицать действенность корвалола, очевидно, нелогично, ведь присуща же фармакологическая активность его ингредиентам, о чём свидетельствуют данные доклинических исследований и многочисленные результаты клинических испытаний фенобарбитала, масла мяты перечной, валерианы, изовалериановой кислоты, ментола, далеко не полный перечень которых представлен в предыдущих сообщениях [1, 2]. Клиническая эффективность других комбинированных препаратов, в состав которых входят ингредиенты, аналогичные корвалолу, также доказана. В лекарственной форме корвалола, таблетки для перорального и/или сублингвального применения, отсутствует фармацевтическое взаимодействие между ингредиентами, что в значительной степени предопределяет возможность проявления специфического фармакологического действия каждого из компонентов, а также безопасность препарата в целом. Безусловно, необходимы не только учёт, анализ клинической эффективности и побочного действия этого препарата, но и, очевидно, проведение клинических испытаний (соответствующего дизайна), которые смогли бы дать ответы на многие, актуальные сегодня, базирующиеся на данных доказательной медицины, вопросы: при каких заболеваниях в качестве самостоятельного средства, или средства выбора, или сопутствующей терапии может (должен) применяться корвалол в разных лекарственных формах, насколько он безопасен и др.

Авторы данной статьи, анализируя научно обоснованные мнения российских, белорусских учёных о необходимости рецептурного отпуска корвалола в связи с тем, что в его составе содержится фенобарбитал, склонны полагать, что в таком случае в число рецептурных препаратов должны войти все лекарственные средства, в частности содержащие барбитураты. И здесь возникает множество вопросов: коммерческие позиции как отдельного произво-

дителя, так и фармацевтического рынка страны в целом, аспекты страховой медицины и фармакоэкономики, качества обслуживания пациентов в поликлиниках и стационарах, благосостояния и ментальности людей и т. д.

Опровергать эффективность или указывать на то, что действенность корвалола не базиру-

ется на результатах доказательной медицины, по нашему мнению, неверно, не потому, что в ходе клинических испытаний не подтверждена его эффективность и безопасность, а потому, что хорошо спланированных, корректных, соответствующих определённой задаче дизайна исследований не проводилось.

Список литературы

1. Корвалол: эффективность и безопасность подтверждаются – значит жизнь препарата продолжается. Сообщение I. Перспективность создания новых лекарственных форм и целесообразность их использования (результаты доклинических исследований) / Н.Н. Серединская, М.И. Борщевская, Н.А. Мохорт, Л.М. Киричок // Эксперим. і клін. медицина. – 2012. – № 4 (57). – С. 22–30.
2. Корвалол: эффективность и безопасность подтверждаются – значит жизнь препарата продолжается. Сообщение II. Фармакодинамика, клиническая эффективность и побочное действие ингредиентов корвалола / Н.Н. Серединская, М.И. Борщевская, Н.А. Мохорт, Л.М. Киричок // Эксперим. і клін. медицина. – 2013. – № 1 (58). – С. 52–64.
3. *Кемтинская В.* Экспериментальное и клинико-физиологическое исследование нейротропного действия препаратов валерианы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Каунас, 1962. – 36 с.
4. *Чекман И.С.* Клинико-фармакологические свойства корвалола / И.С. Чекман // Журн. практ. лікаря. – 2004. – № 5–6. – С. 108–112.
5. *Савчак В.И.* Фиксированная буллезная эритема после применения корвалола / В.И. Савчак // Вест. дерматол. и венерол. – 1987. – № 6. – С. 62–63.
6. *Житков В.С.* Случай отравления корвалолом / В.С. Житков // Суд.-мед. экспертиза отравлений. – Л., 1982. – С. 79–80.
7. *Дурдыниязов М.К.* Случай аллергической реакции на валокордин / М.К. Дурдыниязов, Х.А. Айназаров // Здравоохранение Туркменистана. – 1984. – № 1. – С. 45–46.
8. *Молчанов В.И.* Смерть после приёма значительного количества валокордина / В.И. Молчанов, В.Л. Попов // Суд.-мед. экспертиза и криминалистика на службе следствия. – Ставрополь, 1971. – Вып. 6. – С. 540–542.
9. Isovalenc academia clinical feature of a new genetic defect of leucine metabolism / M.A. Budd, K.R. Tanaka, L.V. Holmes [et al.] // New Eng. J. Med. – 1967. – Vol. 277. – P. 321–327.
10. *Евсегнеев Р.А.* Фенобарбитал для лечения тревоги: стоит ли доверяться классике? / Р.А. Евсегнеев // Здоров'я України. – 2008. – № 7/1. – С. 42–43.

Н.М. Серединська, М.І. Борщевська, М.А. Мохорт, Л.М. Киричок, Г.І. Борщевський
КОРВАЛОЛ: ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ПІДТВЕРДЖУЮТЬСЯ – ЗНАЧИТЬ ЖИТТЯ ПРЕПАРАТУ ПРОДОВЖУЄТЬСЯ. ПОВІДОМЛЕННЯ ІІІ. ДІЄВІСТЬ І ДОКАЗИ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ

У статті дана характеристика фармакодинамічних, фармакокінетичних, токсичних властивостей препарату Корвалол. Описані результати клінічних випробувань Корвалолу, показана його терапевтична ефективність. Висловлено точку зору щодо дієвості та безпечності даного препарату.

Ключові слова: Корвалол, ефективність, безпека, клінічні іспити.

N.N. Seredynskaya, M.I. Borschevskaya, N.A. Mokhort, L.M. Kirychok, G.I. Borschevskiy
CORVALOL: EFFICACY AND SAFETY ARE CONFIRMED, THEREFORE THE DRUG WILL GO ON. REPORT III. EFFICIENCY AND EVIDENTIAL THERAPEUTIC EFFECTIVENESS

The article presents a description of the pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxic of the Korvalol. The results of clinical trials of the drug showing their therapeutic activity have been presented there. The drug Corvalol effectiveness and safety considerations also have been given in the article.

Key words: Corvalol, effectiveness, safety, clinical test.

Поступила 25.03.13

УДК 615.217.34:[616-002/613.863]

Р.О. Кальчук, Л.Т. Киричек

Харьковский национальный медицинский университет

СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНТИСТРЕССОВАЯ АКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО СРЕДСТВА ТИОЦЕТАМ И ЕГО СОСТАВЛЯЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ ВОСПАЛЕНИЯ И ИММОБИЛИЗАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В эксперименте на 30 беспородных белых крысах-самцах показана антистрессовая активность комбинированного препарата Тиоцетам, более высокая в сравнении с его отдельными составляющими (пирацетамом и тиотриазолином), что проявляется в условиях сочетанного действия воспаления слизистой оболочки полости рта и длительной иммобилизации в виде нормализации нейрогормональных, метаболических показателей и параметров функционирования центральной нервной и сердечно-сосудистой систем.

Ключевые слова: *слизистая оболочка полости рта, воспаление, стресс, лечение, тиоцетам, пирацетам, тиотриазолин.*

Проблема эффективности лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР) является одной из насущных в практике терапевтической стоматологии [1]. Несомненная связь системных адаптационных механизмов с развитием стоматологической патологии, в частности стоматита или кариеса [2, 3], свидетельствует о необходимости применения в подобных ситуациях комплексной терапии, включающей средства антистрессового действия. Однако до сих пор данный подход не получил широкого распространения в клинической практике, возможно, в связи с недостаточной изученностью антистрессовой активности метаболических препаратов при сочетании воспаления СОПР и эмоционально-стрессового напряжения.

Цель работы – сравнительное изучение антистрессовой активности комбинированного средства тиоцетам и его составляющих – пирацетама и тиотриазолина – в условиях сочетанного действия воспаления СОПР и иммобилизации крыс в эксперименте.

Материал и методы. Исследование проведено на 30 беспородных белых крысах-самцах 3-месячного возраста массой (190,0±2,23) г. Животные были распределены на 5 групп по 6 особей в каждой: 1-я – интактный контроль;

2-я – крысы, которым моделировали хронический иммобилизационный стресс в сочетании с воспалением, 3-я – 5-я – крысы, получавшие на этом фоне тиоцетам, пирацетам и тиотриазолин соответственно.

Воспаление СОПР моделировали путём втирания под тиопенталовым наркозом (60 мг/кг внутривентриально) в челюстно-альвеолярную складку 4%-ного раствора едкого натра на протяжении 5 мин за сутки до окончания стресса. Выраженность воспаления оценивали визуально (в баллах), термометрически (общая и местная температура) и по количеству лейкоцитов в крови.

Эмоциональный стресс в виде вынужденной иммобилизации создавался в клетках-пеналах из оргстекла. Иммобилизация крыс продолжалась 15 суток по 5 часов ежедневно. Стрессогенное эмоциональное напряжение оценивали по величине коэффициентов массы (КМ) тимуса, надпочечников и селезёнки (в процентах к массе тела), содержанию аскорбиновой кислоты в надпочечниках спектрофотометрическим методом, кортизола в крови иммуноферментным методом, эозинофилов в крови путём подсчёта под микроскопом, по состоянию слизистой оболочки желудка (СОЖ) визуально, показателям перекисного окисления липидов

© Р.О. Кальчук, Л.Т. Киричек, 2013

и антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) по уровню малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгат (ДК), активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в крови спектрофотометрическим методом, состоянию ЦНС по суммационно-пороговому показателю (СПП), эмоционально-поведенческим реакциям (ЭПР) в тесте «открытое поле», состоянию сердечно-сосудистой системы по артериальному давлению (АД) методом электропъезографии, частоте сердечных сокращений (ЧСС), по данным электрокардиограммы [4–6].

Препараты (производства Галичфарм, Украина) применялись внутривенно с помощью зонда 1 раз в сутки в течение трёх последних дней иммобилизации в дозах, апробированных в эксперименте [4, 7, 8]: тиоцетам – 250 мг/кг, пирарцетам – 200 мг/кг, тиотриазолин – 50 мг/кг.

Все манипуляции с животными проводились в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Украина, 2001), положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986), Хельсинской декларации (1964), устава Украинской ассоциации по биоэтике и нормами GLP (1992) [9]. Эвтаназию животных проводили путём дислокации шейных позвонков под тиопенталовым наркозом.

Статистический анализ данных проведён с помощью t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферони при $p < 0,05$ [10].

Результаты и их обсуждение. Моделирование воспаления СОПР на фоне длительной иммобилизации вызывает у крыс типичные признаки воспаления (локальные до трёх баллов, гипертермия, лейкоцитоз) и эмоционально-стрессового напряжения. Со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы это проявляется уменьшением коэффициентов массы лимфоидных органов, гипертрофией надпочечников, снижением в надпочечниках уровня аскорбиновой кислоты, повышением в крови концентрации кортизола, эозинопенией, появлением трофических нарушений в СОЖ (таблица).

Как видно из данных таблицы, со стороны метаболических признаков особое значение имеет нарушение окислительного равновесия вследствие накопления ТБК-активных про-

дуктов ПОЛ (ДК, МДА) и снижения активности антиоксидантных ферментов (СОД и каталазы). Среди соматических показателей типичным стрессовым нарушениям соответствуют величина суммационно-порогового показателя (СПП), снижающаяся в сравнении с интактным контролем, которая отражает возбуждённое состояние ЦНС, и повышение груминговой активности, что свидетельствует об усилении эмоциональности животных.

Двигательная активность и поведенческие реакции крыс в «открытом поле» ослабляются. Состояние сердечно-сосудистой системы в условиях опыта нарушается – повышаются АД и ЧСС.

Из данных таблицы видно также, что введение тиоцетама обеспечивает сохранение на уровне интактного контроля ($p > 0,05$) коэффициента массы селезёнки, уровня аскорбиновой кислоты в надпочечниках, окислительного равновесия за счёт снижения МДА и повышения активности СОД, защищает от перераздражения ЦНС, стабилизируя СПП и эмоционально-поведенческие реакции в «открытом поле», предупреждает повышение АД и ЧСС.

Сопоставление этих эффектов со стресс-протекторной активностью пирарцетама и тиотриазолина показало однонаправленные, но менее выраженные изменения под влиянием компонентов тиоцетама. На этом основании следует полагать, что сравнительно с ними более активное антистрессовое действие тиоцетама проявляется на основе потенцирования эффектов препаратов, входящих в его состав. Там, где их действие проявляется слабее (коэффициент массы зубной железы и надпочечников, уровни кортизола, эозинофилов крови и состояние СОЖ, количество ДК и активность каталазы), антистрессовый эффект тиоцетама не достигает уровня такового в интактном контроле ($p < 0,05$), хотя и проявляет отчётливую тенденцию к восстановлению. Известная фармакодинамика слагаемых тиоцетама позволяет отнести его влияние на функциональное состояние ЦНС и сердечно-сосудистой системы за счёт ноотропных свойств и сосудистых эффектов пирарцетама, а сохранение окислительного равновесия – за счёт антиоксидантного действия тиотриазолина, о чём свидетельствует выраженная степень восстановления соответствующих показателей этими препаратами.

Влияние тиоцетама и его составляющих на показатели эмоционального напряжения у крыс в условиях экспериментальной патологии ($M \pm m$)

Показатель	Группы животных				
	интактный контроль	воспаление и иммобилизация	тиоцетам	пирацетам	тиотриазолин
Масса тела, г	198,30±4,60	143,30±2,79	170,80±3,96*	143,30±5,73*	155,00±4,83*
КМ, %					
тимуса	0,143±0,010	0,099±0,010*	0,142±0,009 [#]	0,121±0,010	0,113±0,010
правого надпочечника	0,021±0,001	0,041±0,001*	0,026±0,001 ^{*#v^}	0,030±0,001 [#]	0,038±0,001 ^{*#v}
левого надпочечника	0,021±0,001	0,040±0,001*	0,024±0,001 ^{*#v^}	0,028±0,001 [#]	0,036±0,001 ^{*#v}
селезенки	0,548±0,011	0,245±0,012*	0,534±0,012 ^{*#v^}	0,373±0,012 [#]	0,412±0,012 ^{*#v}
Аскорбин. кислота в надпочечниках, мг%	411,30±6,78	291,30±10,68*	395,30±10,68 ^{#v}	348,30±10,68 [#]	367,30±10,68 [#]
Кортизол в крови, нмоль/л	42,30±1,27	91,90±1,27*	45,20±1,27 ^{*#v^}	49,80±1,27 [#]	77,50±1,27 ^{*#v}
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	216,00±5,38	54,20±1,92*	158,20±1,92 ^{*#v^}	111,20±1,92 [#]	130,20±1,92 ^{*#v}
Изменения СОЖ, баллов	0	2,20±0,31*	0,80±0,17 [#]	1,30±0,21 [#]	1,20±0,31*
МДА, мкмоль/л	7,28±0,21	9,17±0,30*	7,87±0,09 ^{*#v^}	8,89±0,15*	8,41±0,17 [#]
ДК, ммоль/л	12,90±0,25	39,20±0,93*	14,50±0,75 ^{#v^}	23,90±1,50 [#]	19,20±1,61 [#]
СОД, усл. ед.	4,80±0,10	2,93±0,16*	4,85±0,14 ^{#v}	3,93±0,24 [#]	4,60±0,14 ^{#v}
Каталаза, усл. ед.	3,48±0,13	1,67±0,15*	4,24±0,17 ^{*#v}	3,09±0,15 [#]	4,10±0,20 ^{*#v}
СПП, имп.	4,70±0,33	2,20±0,31*	5,00±0,56 [#]	4,50±0,22 [#]	3,50±0,22 ^{*#v}
Число пересечений квадратов	40,30±1,71	15,50±1,48*	41,70±2,12 ^{*#v^}	29,50±1,98 [#]	27,20±1,11 ^{*#}
обследований отверстий	1,70±0,49	0,50±0,34	1,17±0,60	1,00±0,45	1,00±0,26
вставаний	3,30±0,33	1,20±0,40*	3,00±0,52 ^v	2,67±0,61	2,17±0,54
уринаций	2,00±0,26	1,20±0,31	2,00±0,26	1,33±0,21	1,83±0,40
дефекаций	3,20±0,31	1,20±0,65*	2,17±0,48	1,67±0,49*	1,83±0,48*
умываний	1,70±0,33	3,70±0,61*	1,83±0,48 [#]	2,17±0,70	3,00±0,37*
АД, мм рт. ст.	95,80±3,27	110,80±2,39*	100,80±2,39 [#]	105,00±3,16	110,80±1,54*
ЧСС, уд./мин	245,00±16,48	305,00±27,90	256,70±18,92	273,30±21,08	283,30±9,55

Примечания: 1. КМ – коэффициент массы.

2. $p < 0,05$; отличия достоверны: * по сравнению с интактным контролем; # с воспалением на фоне иммобилизации; v с введением пирацетама; ^ с введением тиотриазолина.

Полученные результаты позволяют считать патогенетически оправданным применение комбинированного препарата Тиоцетам в комплексной терапии воспалительных заболеваний СОПР на фоне длительного стрессогенного состояния.

Выводы

1. Тиоцетам (250 мг/кг) обладает антистрессовым действием в условиях экспериментального воспаления слизистой оболочки полости рта и длительной иммобилизации.

2. Антистрессовая активность тиоцетама проявляется на основе потенцирования стресс-протекторных свойств его компонентов: пиррацетама (200 мг/кг) и тиотриазолина (50 мг/кг).

3. Применение комбинированного препарата Тиоцетам в комплексной терапии воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта на фоне эмоционально-стрессового напряжения является патогенетически обоснованным и более эффективным, чем применение пиррацетама или тиотриазолина в изученных дозах.

Список литературы

1. *Dahl K.* Does oral health matter in people's daily life? Oral health-related quality of life in adults 35–47 years of age in Norway / K. Dahl, Nj. Wang, K. Ohm // *Int. J. Dent. Hyg.* – 2012. – Vol. 1. – P. 15–21.
2. *Даурова Ф.Ю.* Стресс как фактор риска развития заболеваний пародонта у иностранных студентов / Ф.Ю. Даурова // *Рос. стомат. журн.* – 2011. – № 4. – С. 37–40.
3. *Kim J.* Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship / J. Kim, S. Amar // *Odontology.* – 2006. – № 94 (1). – P. 10–21.
4. *Киричек Л.Т.* Стресс-протекторы в эксперименте и в клинике / Л.Т. Киричек. – Харьков : ИПП «Контраст», 2008. – 304 с.
5. *Кишкун А.А.* Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 800 с.
6. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы и уровня перекисного окисления липидов / Н.Г. Щербань, Т.В. Горбач, Р.Н. Гусева [и др.]. – Харьков : ХГМУ, 2004. – 36 с.
7. Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев [и др.]. – Запорожье, 2007. – 309 с.
8. *Важничая Е.М.* Ноотропы и система крови в условиях стресса / Е. М. Важничая, Т. А. Девяткина. – Полтава : Полимет, 2002. – 160 с.
9. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожемякін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Т.А. Сайретдінова. – К., 2002. – 155 с.
10. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

Р.О. Кальчук, Л.Т. Киричек

ПОРІВНЯЛЬНА АНТИСТРЕСОВА АКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ ТІОЦЕТАМУ І ЙОГО СКЛАДОВИХ В УМОВАХ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ ЗАПАЛЕННЯ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

В експерименті на 30 безпородних білих щурах-самцях показано антистресову активність комбінованого препарату Тиоцетам, більш високу порівняно з його окремими складовими (пірацетамом і тиотриазоліном), що проявляється в умовах поєднаної дії запалення слизової оболонки порожнини рота й тривалої імобілізації у вигляді нормалізації нейрогормональних, метаболічних показників і параметрів функціонування центральної нервової і серцево-судинної систем.

Ключові слова: слизова оболонка порожнини рота, запалення, стрес, лікування, тіоцетам, пірацетам, тиотриазолін.

Р.О. Kalchuk, L.T. Kirichek

COMPARATIONAL ANTISTRESS ACTIVITY OF COMBINED PREPARATION THYOCETAM AND ITS COMPONENTS IN CONDITIONS OF ACCOMPANYING INFLUENCE OF INFLAMMATION AND IMMOBILIZATION IN EXPERIMENT

In experiment on 30 outbred white male rats it was shown that Thyocetam conducted higher efficacy than its components (Piracetam and Thyotriazolin). This was manifested in conditions of combined influence of oral mucosa inflammation and prolonged immobilization that was approved by neurohormonal, metabolic, central neural and cardiovascular parameters.

Key words: oral mucosa, inflammation, stress, treatment, Thyocetam, Piracetam, Thyotriazolin.

Поступила 21.03.13

УДК 579.842.11:615.33:616.381-002-091-092.9

В.В. Мінухін, О.Ю. Косілова, Н.І. Горголь
Харківський національний медичний університет

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИТОНІТУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ГАТИФЛОКСАЦИНУ В РЕЖИМІ МОНОТЕРАПІЇ ТА В КОМБІНАЦІЇ З КОЛІПРОТЕЙНИМ БАКТЕРІОФАГОМ

Проведено порівняльний аналіз морфологічних змін при експериментальному перитоніті у мишей, який показав, що застосування гатифлоксацину в комбінації з коліпротейним бактеріофагом чітко знижує ступінь вираженості запально-дистрофічних змін і гемореологічних порушень в очеревині та печінці. Отримані експериментальні дані свідчать, що змодельований у мишей перитоніт супроводжується структурними змінами в очеревині та печінці, характерними для морфологічної картини сепсису.

Ключові слова: експериментальна модель перитоніту, запально-дистрофічні зміни, гемореологічні порушення, антибактеріальна терапія.

Гострий перитоніт є одним із грізних захворювань абдомінальної хірургії, смертність від якого наближається до 60 %, сягаючи у разі післяопераційного ускладнення 90 % [1]. В основі захворювання лежить ексудативна реакція очеревини на патогенні мікроорганізми. В етіології гострого перитоніту провідна роль належить факультативним анаеробним грамнегативним паличкам, в основному бактеріям сімейства *Enterobacteriaceae* – *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*. Більшість цих мікроорганізмів є чутливими до антибіотиків широкого спектра дії, а саме фторхінолону левофлоксацину і карбепенему імепенему-цилостатину [2]. У той же час при гострому перитоніті зустрічаються і грамнегативні ентеробактерії, резистентні до фторхінолонів [3]. Проте у лікарів нерідко виникає необхідність терміново розпочинати антибактеріальну терапію у хворого на гострий перитоніт, незважаючи на відсутність даних щодо чутливості його мікрофлори до різних груп антибіотиків. Тому клініцисти часто змушені починати стартову емпіричну антибактеріальну терапію з призначення антибіотиків широкого спектра дії, зокрема гатифлоксацину-фторхінолону IV покоління, в режимі монотерапії або в комбінації з іншими антимікробними препаратами. На сьогодні присутність серед збудників гострого перитоніту антибіо-

тикорезистентних грамнегативних ентеробактерій являє собою серйозну медичну проблему [4]. Із літератури відомо, що можливості створення нових антибіотиків для ефективного лікування тяжких інтраабдомінальних інфекцій доволі обмежені. У той же час в літературі з'явилися повідомлення, що свідчать про відновлення інтересу до фагової терапії [5]. За наявності антибіотикорезистентності збудників гострого перитоніту зроблено спроби застосування комбінації фторхінолону з коліпротейним бактеріофагом. Дослідження у цьому напрямку підтверджують, що за ефективністю коліпротейний бактеріофаг не поступається антибіотикам, не має протипоказань до застосування, не викликає побічних токсичних і алергічних реакцій. Він здатен стимулювати чинники специфічного і неспецифічного імунітету. Окрім того, цей бактеріофаг може бути використаний в комбінації з антибіотиками та іншими антимікробними препаратами. Препарати коліпротейного бактеріофага виготовляють для перорального і парентерального застосування, а також для введення в черевну порожнину [6]. Враховуючи високу смертність від гострого перитоніту, спричиненого переважно грамнегативними ентеробактеріями, у тому числі резистентними до сучасних антибіотиків, проведення досліджень з цієї проблеми слід вважати актуальним і соціально значущим.

© В.В. Мінухін, О.Ю. Косілова, Н.І. Горголь, 2013

Мета даної роботи – порівняльна оцінка морфологічних змін очеревини і печінки на експериментальній моделі перитоніту у мишей при застосуванні гатифлоксацину в режимі монотерапії та в комбінації з коліпротейним бактеріофагом.

Матеріал і методи. Відтворено експериментальну модель гострого перитоніту на 30 мишах-самицях лінії BALB/c масою 18–20 г і віком 5–6 місяців. Усі дослідження проведено згідно з вимогами «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Маніпуляції на тваринах здійснювали під місцевою інфільтраційною анестезією 0,125%-вим розчином лідокаїну або під загальним знеболенням шляхом внутрішньочеревного введення пентобарбіталу натрію в дозі 70 мг/кг. Мишей утримували у віварії ХНМУ.

Розповсюджений гострий перитоніт моделювали за загальноприйнятою методикою [7]. Готували 10%-ву суспензію стерильних фекалій у дистильованій воді, в яку після фільтрування через подвійний шар марлі додавали культуру *Escherichia coli* ATCC 25922 (5×10^8 мікробних тіл на тварину) або *Staphylococcus aureus* 209 (1×10^9 на тварину). Отриману суспензію в об'ємі 0,5 мл вводили пункційним способом у 5 анатомічних ділянок черевної порожнини інтактним мишам. Протягом однієї – трьох діб після контамінації у всіх тварин розвинувся розповсюджений гострий перитоніт, що було підтверджено макроскопічною картиною і гістологічними дослідженнями. Усіх мишей зі змодельованим гострим перитонітом розподілили на три експериментальні групи по 10 тварин у кожній: 1-ша (порівняння) – без лікування антимікробними препаратами; 2-га – із застосуванням гатифлоксацину в режимі монотерапії; 3-тя – в якій гатифлоксацин використано в комбінації з коліпротейним бактеріофагом. Антибактеріальні препарати вводили внутрішньочеревно один раз на добу кожні 24 години: гатифлоксацин з розрахунку 0,25 мг/кг, коліпротейний бактеріофаг – 0,03 мг/кг.

На 5-ту добу від початку застосування антибактеріальних препаратів усіх тварин 2-ї та 3-ї груп було вилучено з експерименту шляхом миттєвої дислокації. Під час аутопсії проведено макроскопічну оцінку очеревини і печінки. Подальші морфологічні дослідження виконано відповідно до методик, викладених

у настановах з гістологічної техніки [8]. Для гістологічного дослідження фрагменти очеревини і печінки фіксували у 10%-вому розчині нейтрального формаліну. Після фіксації матеріал промивали у проточній воді протягом двох діб і зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації. Зі шматочків матеріалу після зневоднення готували парафінові зрізи товщиною $4-5 \times 10^{-6}$ м, які забарвлювали гематоксиліном і еозином. Морфологічні зміни оцінювали при збільшенні 200 за допомогою мікроскопа Olympus BX-41 (Японія).

Результати та їх обговорення. Усі тварини 1-ї групи без лікування антибактеріальними препаратами померли за одну-три доби. Під час аутопсії виявлено накладення на очеревині ниток фібрину. Печінка мала жовтувато-коричневий колір, гладку поверхню і тістувату однорідну консистенцію.

При морфологічному дослідженні очеревини виявлено гіперемію і набряк сполучнотканинного шару. Кровоносні судини мали ознаки різко вираженого повнокров'я і гемореологічних порушень, особливо у капілярах і веноулярній ланці мікроциркуляторного русла. Виявлено розповсюджені ендо- і периваскуліти. При гістологічному дослідженні печінки чітко визначені часточки з різко повнокровними центральними венами, синусоїдними капілярами, а також судинами порталних трактів. У судинах мікроциркуляторного русла відзначено крайове стояння нейтрофільних гранулоцитів. Виявлена виражена дискомплексція гепатоцитів і гіперплазія клітин Купфера. Серед гепатоцитів знайдені поодинокі диплоїдні клітини. Цитоплазма гепатоцитів еозинофільна, з вираженою зернистістю. Виявлено вогнища крупно- і середньокрапельного ожиріння гепатоцитів. У порталних трактах відзначена наявність лімфоплазмочитарних інфільтратів із значною домішкою нейтрофільних гранулоцитів. Також виявлено проникнення запальних інфільтратів у середину часточок і формування мікроабсцесів. У багатьох гепатоцитах відмічено явища каріолізу, ознаки маргінації хроматину, гіперхроматоз ядер, а також вогнищевий цитоліз гепатоцитів. Знайдені зміни відповідали морфологічній картині сепсису. При цьому в 7 випадках підтверджена септицемія, а в 3 випадках з наявністю в печінці мікроабсцесів – септикопемія.

Тваринам 2-ї групи відразу після введення в черевну порожнину суспензії фекалій з добо-

вою культурою *E. coli* розпочато лікування гатифлоксацином в дозі 0,25 мг/кг внутрішньочеревно 1 раз на добу в режимі монотерапії, яка проведена протягом п'яти діб. За цей період померли 3 миші, у яких при аутопсії і подальшому морфологічному дослідженні виявлена морфологічна картина сепсису. У 7 тварин, що вижили, на 5-ту добу лікування здійснено евтаназію й аутопсію для вивчення морфологічних змін в очеревині і печінці.

При морфологічному дослідженні очеревини встановлено, що гіперемія і набряк парієтального і вісцерального листків виражені слабо, вогнищеві лімфогістіоцитарні інфільтрати мають незначну домішку нейтрофільних гранулоцитів і макрофагів. У брижі вогнищеві лімфогістіоцитарні інфільтрати без домішки нейтрофільних гранулоцитів, але з присутністю макрофагів. Судини помірно повнокровні, гемореологічні порушення слабо виражені.

Також відзначено, що архітектоніка печінки збережена, дисконкомплексція гепатоцитів не виражена. Центральні вени і міжбалочні капіляри дещо розширені, помірно повнокровні, гемореологічні порушення виражені слабо. Виявлено гіперплазію і гіпертрофію клітин Купфера, у порталних трактах невеликі лімфогістіоцитарні інфільтрати з домішкою поодиноких нейтрофільних гранулоцитів. Зрідка відзначена внутрішньочасточкова слабо виражена запальна інфільтрація. Дистрофічні зміни гепатоцитів виражені незначно з наявністю зернистості і вакуолізації цитоплазми окремих клітин. Ознаки ожиріння і некрози гепатоцитів відсутні.

Тваринам 3-ї групи відразу після введення в черевну порожнину суспензії фекалій з добовою культурою *E. coli* розпочато лікування гатифлоксацином в дозі 0,25 мг/кг в комбінації з

коліпротейним бактеріофагом в дозі 0,03 мг/кг внутрішньочеревно 1 раз на добу протягом п'яти діб. За цей період померли 2 миші, при проведенні аутопсії і гістологічного дослідження у них відзначена морфологічна картина сепсису. У 8 тварин, що вижили, на 5-ту добу лікування гатифлоксацином в комбінації з коліпротейним бактеріофагом здійснено евтаназію і аутопсію з метою вивчення морфологічних змін в очеревині і печінці.

При гістологічному дослідженні очеревини встановлено, що гіперемія і набряк парієтального й вісцерального листків слабо виражені, вогнищеві лімфогістіоцитарні інфільтрати з незначною домішкою нейтрофільних гранулоцитів і макрофагів. У брижі вогнищеві лімфогістіоцитарні інфільтрати без домішки нейтрофільних гранулоцитів, але з присутністю макрофагів. Судини помірно повнокровні, гемореологічні порушення слабо виражені.

При гістологічному дослідженні печінки відзначено, що архітектоніка органа збережена, дисконкомплексція гепатоцитів не виражена. Центральні вени і міжбалочні капіляри дещо розширені, помірно повнокровні, присутні слабо виражені гемореологічні порушення. Виявлено гіперплазію і гіпертрофію клітин Купфера, в порталних трактах – невеликі лімфогістіоцитарні інфільтрати з домішкою поодиноких нейтрофільних гранулоцитів. Зрідка помітна слабо виражена внутрішньочасточкова запальна інфільтрація. Дистрофічні зміни гепатоцитів з наявністю зернистості і вакуолізації цитоплазми окремих клітин виражені незначно. Ознаки ожиріння і некрози гепатоцитів відсутні.

Результати морфологічного дослідження очеревини і печінки мишей з експериментальним перитонітом наведені в таблиці.

Морфологічні зміни у мишей з експериментальним перитонітом

Патологічні зміни	Групи мишей		
	1-ша (без лікування)	2-га (лікування гатифлоксацином)	3-тя (лікування гатифлоксацином в комбінації з КПБ)
Запалення парієтальної очеревини	+++	++	+
Запалення вісцеральної очеревини	++	+	+
Макрофаги в інфільтраті	–	–	+
Фібрин в ексудаті	++	–	–
Запалення в печінці	++++	+	+
Дистрофічні зміни в печінці	++++	+	+
Гемореологічні порушення	++++	+	+

Примітки: 1. КПБ – коліпротейний бактеріофаг.

2. $p < 0,05$.

Отже, найменші морфологічні зміни на експериментальній моделі перитоніту у мишей відзначені при лікуванні гатифлоксацином в комбінації з колипротейним бактериофагом.

Висновки

1. Отримані експериментальні дані свідчать, що змодельований перитоніт у мишей супроводжується структурними змінами в очеревині і печінці, характерними для морфологічної картини сепсису.

2. Порівняльний аналіз морфологічних змін на експериментальній моделі перитоніту у

мишей показав, що застосування гатифлоксацину в комбінації з колипротейним бактериофагом чітко зменшує ступінь вираженості запально-дистрофічних змін і гемореологічних порушень в очеревині і печінці.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати експериментального дослідження обґрунтовують подальший науковий пошук і зумовлюють доцільність клінічного етапу вивчення з розробкою ефективних методів антибактеріальної терапії перитоніту.

Список літератури

1. Перитоніт – одвічна проблема невідкладної хірургії / за ред. В.П. Польового, В.В. Бойко, Р.І. Сидорчука. – Чернівці, 2012. – 376 с.
2. Anderson V.R. Levofloxacin: a review of its use as a high-dose, short course treatment for bacterial infection / V.R. Anderson, C.M. Perry // *Drugs*. – 2008. – № 68 (535). – P. 565.
3. Белобородов В.Б. Применение фторхинолонов: проблемы резистентности / В.Б. Белобородов // *Consillium medicum*. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 13–17.
4. Рижкова Т.А. Проблема антибіотикорезистентності грамнегативних бактерій. Огляд літератури / Т.А. Рижкова// *Укр. журн. клінічної та лабораторної медицини*. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 11–18.
5. Kutter E. Phage therapy in clinical practice: treatment of human infections / E. Kutter// *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2010. – № 1. – P. 69–86.
6. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития / И.В. Красильников, К.А. Лыско, Е.В. Отрашевская, А.К. Лобастова// *Сибирск. мед. журн.* – 2011. – Т. 26, № 2 (2). – С. 33–37.
7. Deith E.A. Rodent models of intra-abdominal infections / E.A. Deith // *Shock*. – 2005. – № 24 (1). – P. 19–23.
8. Руководство по гистологической, гистохимической и иммуногистохимической технике: учеб. пособие для бакалавров / В.Д. Марковский, И.В. Сорокина, Н.В. Гольева, Л.С. Куприянова. – Харьков, 2010. – 152 с.

В.В. Минухин, О.Ю. Косилова, Н.И. Горголь

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГАТИФЛОКСАЦИНА В РЕЖИМЕ МОНОТЕРАПИИ И В КОМБИНАЦИИ С КОЛИПРОТЕЙНЫМ БАКТЕРИОФАГОМ

Сравнительный анализ морфологических изменений на экспериментальной модели перитонита у мышей показал, что применение гатифлоксацина в комбинации с колипротейным бактериофагом чётко уменьшает степень выраженности воспалительно-дистрофических изменений и гемореологических нарушений в брюшине и печени. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что смоделированный у мышей перитонит сопровождается структурными изменениями в брюшине и печени, характерными для морфологической картины сепсиса.

Ключевые слова: экспериментальная модель перитонита, воспалительно-дистрофические изменения, гемореологические нарушения, антибактериальная терапия.

V.V. Minukhin, O.Yu. Kosilova, N.I. Gorgol

MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF EXPERIMENTAL PERITONITIS AT USING GATIFLOXACIN IN REGIME OF MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH BACTERIOPHAGE COLIPROTEUS

The comparative analysis of morphological changes in the experimental model of peritonitis in mice showed that the use of gatifloxacin in the combination with coliproteus bacteriophage clearly diminishes the grade of expression of inflammatory and dystrophic changes and hemorheological disorders in the peritoneum and the liver. The obtained experimental data testify to the fact that the experimental peritonitis in mice is accompanied by the structural changes in the peritoneum and the liver which are typical for the morphological picture of sepsis.

Key words: experimental model of peritonitis, inflammatory and dystrophic changes, hemorheological disorders, antimicrobial therapy.

Поступила 18.04.13

УДК 615.32:582.975

Э.В. Карнаух, М.В. Майорова

Харьковский национальный медицинский университет

СЕДАТИВНАЯ ФИТОТЕРАПИЯ

Выполнен обзор и систематизированы основные данные современной литературы по лекарственным растениям с седативным действием и их однокомпонентным и комбинированным препаратам, которые наиболее широко представлены на фармацевтическом рынке Украины.

Ключевые слова: седативные лекарственные растения, седативные фитопрепараты.

Седативные средства (*sedativa* – психотропные препараты седативного действия, или психолептики) являются химически разнородной группой лекарственных веществ растительного и синтетического происхождения, которые вызывают успокоение (лат. *sedatio* – успокоение) без нарушения основных регулирующих функций ЦНС, при этом пациент всегда находится в сознании, все жизненно важные рефлексы сохранены.

Основная локализация действия седативных средств – кора больших полушарий. Препараты этой группы снижают возбудимость ЦНС, усиливают процессы торможения, оказывают регулирующее действие на ЦНС, восстанавливая равновесие между процессами возбуждения и торможения. По сравнению с транквилизаторами и барбитуратами они оказывают менее выраженное психоседативное действие и менее глубокий успокаивающий эффект, не обладают гипнотическими и миорелаксирующими свойствами, не вызывают атаксии. При длительном применении психическая лекарственная зависимость к ним не развивается. В лечебных дозах не обладают снотворным действием, однако, оказывая успокаивающее влияние на ЦНС, могут способствовать наступлению и углублению физиологического сна. Усиливают эффекты снотворных, транквилизирующих, противосудорожных, болеутоляющих, гипотензивных средств [1].

Седативные средства издавна очень широко применяются в традиционной и народной медицине: как успокаивающие средства у стресс-чувствительных пациентов, при невро-

стениях, неврозах, тревожно-депрессивных состояниях, раздражительности, нарушениях сна, эмоциональных расстройств в климактерическом и преклимактерическом периодах и предменструальном синдроме, вегетативных нарушениях при нейроциркуляторной дистонии, гипертонической болезни, церебральных сосудистых кризах, синдроме постинфекционной астении, для премедикации.

Согласно современной классификации, седативные средства представлены тремя группами: растительные (одно- и многокомпонентные), синтетические (бромиды в виде солей натрия, калия и бромкамфора, но из-за серьезных побочных эффектов, так называемый «бромизм», эта группа сейчас мало популярна) и комбинированные растительно-синтетические [1, 2].

Однокомпонентные фитопрепараты состоят из одного лекарственного растения. Седативное действие наиболее выражено у следующих растений:

Валериана лекарственная
Пустырник сердечный
Мелисса лекарственная
Хмель обыкновенный
Мята перечная
Пион уклоняющийся / Марьян корень
Пассифлора инкарнатная / Страстоцвет
Зверобой продырявленный
Боярышник
Чабрец / Тимьян ползучий
Душица / Мята лесная
Донник лекарственный
Горицвет весенний (трава)
Алетрис мучнистый

© Э.В. Карнаух, М.В. Майорова, 2013

Аморфа кустарниковая
Барвинок малый
Башмачок прямой
Вереск обыкновенный
Воронец пушистый
Вороний глаз
Иссоп лекарственный
Кансора крестовидная
Лабазник вязолистный
Лавровишня аптечная
Ландыш майский
Лаллеманция Ройля
Латук дикий
Латук салат
Липа
Ломонос китайский
Луносемянник даурский
Наперстянка
Овёс посевной
Патриния средняя
Перилла кустарниковая
Пория кокосовая
Ромашка римская
Синюха голубая
Стефания голая
Строфант Комбе
Унаби
Фисташка
Центрантус красный

Традиционно седативные препараты именно растительного происхождения имеют приоритет перед синтетическими аналогами. У них высокий «индекс доверия» в условиях возрастающей популярности фитотерапии в целом у населения. Седативные фитопрепараты обладают обширным политропным спектром фармакологических эффектов, их дозозависимые эффекты изучены давно и подробно, относительно малотоксичны и безопасны, хорошо переносятся пациентами (особенно пожилого возраста), при длительном применении не вызывают привыкания, психической и физической лекарственной зависимости, широко и многообразно представлены на фармацевтическом рынке Украины и других стран мира, экономически доступны для населения. Это делает их достаточно популярными и востребованными, что заставляет обращать особое внимание мировой медицинской науки на эту фармакологическую группу (табл. 1).

Эффект растительных средств, являющихся суммарными водными (настои, фиточай) или

спиртовыми (настойки, жидкие экстракты) извлечениями из лекарственного сырья (реже как сухие/густые экстракты в виде драже, таблетки, покрытые оболочкой, брикеты с прессованным измельчённым лекарственным сырьём или фильтры-пакеты для приготовления фиточая), обусловлен композицией действующих веществ. Особая роль принадлежит сложным эфирам, эфирным маслам, органическим кислотам, фенилпропаноидам, флавоноидам, сапонинам, алкалоидам растений, витаминам, витаминоподобным веществам, макро- и микроэлементам [1, 2].

Именно эти лекарственные растения наиболее часто встречаются в составе популярных комбинированных многокомпонентных (растительных и растительно-синтетических) седативных препаратов, широко представленных на фармацевтическом рынке Украины [3–5] (табл. 2).

Современные растительно-синтетические препараты представлены комбинациями с фенобарбиталом (Корвалол, Корвалдин, Корвалтаб, Калокордин, Валордин, Барбовал, Белласпон, Беллатаминал, Беллоид) и с натрия бромидом (Валокормид, Адонис-бром).

Единственным серьёзным лимитирующим фактором повсеместного и бесконтрольного использования седативных фитопрепаратов не только в стационарных, но и в амбулаторных условиях (распространённая мода на самолечение, доступная безрецептурная продажа в аптеках, широкий ассортимент по доступным ценам, массивная реклама в средствах массовой информации) – это побочные эффекты составляющих растительных компонентов, клиническая реализация которых при несоблюдении противопоказаний может привести к серьёзным последствиям [2, 4, 6].

Побочными эффектами для большинства лекарственных растений с седативным действием являются аллергические реакции (редко), при длительном применении высоких доз возможны угнетение деятельности внутренних органов, головная боль, тошнота, запор, вялость, сонливость, брадиаритмии, артериальная гипотензия, общая слабость, снижение работоспособности. Большинство таких растений и препаратов на их основе (кроме пустырника) не рекомендуется амбулаторно принимать пациентам, профессиональная деятельность которых связана с повышенным внима-

Таблица 1. Основные лекарственные растения с седативным действием, входящие в состав однокомпонентных и комбинированных фитопрепаратов

Валериана лекарственная (корневища и корни) <i>Valeriana officinalis</i>	Пустырник сердечный (трава) <i>Leonurus quinquelobtus</i>	Мелисса лекарственная Мята лимонная (трава) <i>Melissa officinalis</i>	Хмель обыкновенный (шишки) <i>Humulus lupulus</i>	Мята перечная (листья, масло) <i>Mentha piperita</i>
<i>Однокомпонентные фитопрепараты</i>				
Валерианы настойка Настой корней Валдисперт Экстракт валерианы Драже циркулин Брикеты	Пустырника настойка Экстракт Леосед (сухая настойка в капс.) Брикеты Фильтр-пакеты	Мелисон Настойка мелиссы Фильтр-пакеты Измельч. сырье (пачки, брикеты) Фиточай	Хмеля экстракт жидкий Настойка шишек хмеля	Фиточай Валидол
<i>Комбинированные растительные фитопрепараты</i>				
Седативный сбор № 1 Седативный сбор № 2 Седативный сбор № 3 Дормиплант Ландышево-(камфорно-)валериановые капли Нервофлукс Нобрассит Ново-Пассит Пассифит Персен /Седасен Санасон-Лек Седафлукс Сонга Найт Капли Гербион Фиторелакс Флорисед Кардиофит Кордевит Капли Зеленина	Бальзам Московия Клиофит Кардиофит Ландышево-пустырниковые капли Седативный сбор № 1 Седативный сбор № 2 Седативный сбор № 3 Седафлукс Седофлор Фитосед Фито Ново-сед Флорисед	Алталекс Домиплант Клостерфрау мелисана Нервофлукс Нобрассит Ново-Пассит Персен/Седасен Седофлор Сонга Найт Фитосед Фито Ново-сед Доппельгерц мелисса Капли Гербион	Клиофит Пассифит Нервофлукс Нобрассит Ново-Пассит Санасон Лек Седофлор Седативный сбор № 1 Седативный сбор № 2 Урохолесан Пассидорм Капли Гербион	Алталекс Клиофит Кардиофит Кордевит Пассифит Персен Седасен Седафлукс Седативный сбор № 1 Седативный сбор № 2 Капли Гербион
<i>Комбинированные растительно-синтетические препараты</i>				
Валоседан Валокормид Бромевал Валемидин Кравалеон Карниланд Корвалол Седавит Доппельгерц энерготоник Капли Вотчала Микстура Шарко Микстура Ткачёва Варианакель	Биовиталь Валемидин Валеодикрамен Кравалеон Микстура Ткачёва Геровитал Кратал	Варианакель Доппельгерц энерготоник Унисин Доппельгерц виталотоник Доппельгерц энерготоник	Корвалдин Седавит Валокордин Валосердин Доппельгерц энерготоник Унисин Доппельгерц виталотоник Доппельгерц энерготоник	Валемидин Валеодикрамен Валокордин Валосердин Валокормид Корвалдин Корвалол Корвалмент Седавит Микстура Ткачёва











Продолжение табл. 1

 <p>Пассифлора инкарнатная Страстоцвет (трава) <i>Passiflora incarnata</i></p>	 <p>Пион уклоняющийся (трава, корневища и корни) Марьин корень <i>Paeonia officinalis</i></p>	 <p>Зверобой продырявленный (трава) <i>Hypericum perforatum</i></p>	 <p>Боярышник (плоды, цветки) <i>Crataegus laevigata</i></p>	 <p>Донник лекарственный (трава) <i>Melilotus officinalis</i> Pall</p>
<i>Однокомпонентные фитопрепараты</i>				
<p>Экстракт пассифлоры Алора (сироп, таблетки)</p>	<p>Настойка из корней Экстракт пиона Отвар корней Фиточай из травы и корней</p>	<p>Деприм форте Негрустин Экстракт травы зверобоя Лайф 600/900 Нейроплант Фиточай</p>	<p>Боярышника настойка Боярышника экстракт Кверцетин</p>	<p>Настой травы Отвар травы Сбор для припарок мягчительный Донниковый пластырь Медонос Пряная приправа</p>
<i>Комбинированные растительные фитопрепараты</i>				
<p>Нобрассит Ново-Пассит Пассидорм</p>	<p>—</p>	<p>Нобрассит Ново-Пассит Седафлор</p>	<p>Клиофит Кардиофит Кордевит Нобрассит Ново-Пассит Пассифит Седофлор Седафлор Фиторелакс Фитосед Фито Ново-сед Капли Гербион</p>	<p>Седофлор Фитосед Седативный сбор № 3</p>
<i>Комбинированные растительно-синтетические препараты</i>				
<p>Унисин</p>	<p>—</p>	<p>Седавит Доппельгерц энерготоник Доппельгерц невротоник</p>	<p>Броменвал Биовиталь Валемидин Валеодикрамен Геровитал Кравалеон Седавит Симпатил Варианакель Доппельгерц энерготоник Доппельгерц виталотоник Кратал</p>	<p>—</p>

нием и быстротой психических и двигательных реакций. Специфические побочные эффекты наблюдаются у валерианы (бензодиазепиноподобная лекарственная зависимость; при редкой генетической патологии – изовалериановой ацидемии приём валерианы вызывает

коматозное состояние), у мяты (вдыхание ментола у маленьких детей может вызвать бронхоспазм и рефлекторное угнетение дыхания), у зверобоя (длительная солнечная инсоляция у светлокотких людей вызывает фотодерматиты).

Таблица 2. Наиболее популярные комбинированные фитопрепараты седативным действием на фармацевтическом рынке Украины

Седативный сбор № 2 (Фитоседан 2)/№ 3 ЗАО «Лектравы», Житомир, Украина сбор-сырье измельч. (пачки) 50 г – 8–5 грн.			Нобрассит ЗАО «Брынцалов-А» Россия настойка 100 мл – 32 грн.			Ново-Пассит IVAX Pharmaceutical s.r.o., Чехия настойка 100 мл – 31 грн. табл. № 30 – 54 грн.			Флорисед и флорисед-форте Здоров'я, Харьков, Украина капсулы № 10 (капс.-форте № 20) – 25 грн.			Кластерфрау Мелисана Кластерфрау ФертрибсГМБХ, Германия настойка 95 мл – 29 грн.		
														
Состав сборов, %	№ 2	№ 3												
Валериана	15	17	Гвайфенезин	Гвайфенезин	Валериана	Гвоздика								
Пустырник	40	25	Боярышник	Боярышник	Пустырник	Кардамон								
Мята	15	–	Бузина	Хмель	Мята	Лапчатка								
Солодка	10	–	Хмель	Зверобой	Солодка	Кассия								
Хмель	20	–	Валериана	Мелисса	Хмель	Померанец								
Донник	–	8	Зверобой	Пассифлора	Донник	Мелисса								
Душица	–	25	Мелисса	Бузина	Душица	Дудник								
Тимьян	–	25	Пассифлора	Валериана	Тимьян	Десятисил и др.								
Седавит АО «Киевмедпрепарат» «Галичфарм», Украина табл. № 10 – 25 грн. раствор 100 мл – 20 грн.			Гербион успокоительные капли КРКА, Словения настойка 30 мл во фл.-капельницах – 22 грн.			Седифитон ПАТ Фітофарм, Украина табл. № 48 – 25 грн.			Пассифит ОАО «фармстандарт- Лексредства», Россия настойка 100 мл – 41 грн.			Персен и Персен-форте Lek, Словения табл. № 40 – 29 грн. капс. № 20 (-форте) – 32 грн.		
														
Валериана			Валериана	Валериана	Валериана	Валериана								
Мята			Хмель	Хмель	Пустырник	Хмель								
Боярышник			Мята	Мята	Боярышник	Чабрец								
Хмель			Мелисса	Мелисса		Мята								
Зверобой														
Вит. В ₆ и В ₃														

Продолжение табл. 2

<p>Корвалдин/Валордин/Валоферин ОАО «Фармак», Киев ООО «Фармтехнология», Беларусь, ЗАО «Брынцалов-А», Россия настойка 15–25 мл во фл.-капельницах – 10 грн.</p>  <p>α-бромизовалериановая кислота Фенобарбитал Мята Хмель</p>	<p>Седатив ПЦ Laboratoires Voiron, Франция табл. № 20 – 26 грн. № 40 – 47 грн.</p>  <p>Борец клубочковый Белладонна Календула Ландыш Арбус молитвенный Калина</p>	<p>Нервофлукс Aventis Pharma, Германия сухое вещество 37,5 г, флакон (фиточай) – 75 грн.</p>  <p>Померанец Лаванда Мелисса Лакричник Хмель Валериана</p>	<p>Фитосед ХФЗ «Червона зірка», Харьков, Украина настойка 100 мл, капс. № 10 – 18 грн.</p>  <p>Овёс Пустырник Хмель Мелисса Боярышник Кориандр Донник</p>	<p>Фиторелакс NATUR PRODUCT EUROPE, Франция табл. № 30 – 87 грн.</p>  <p>Валериана Боярышник</p>
--	---	---	--	---

Традиционными противопоказаниями для седативных фитопрепаратов являются индивидуальная гиперчувствительность к их компонентам, детский возраст до 12 лет, беременность и период лактации (из-за содержания этанола в настойках и жидких экстрактах), выраженная сердечная, почечная и печёночная недостаточность (особенно в отношении пиона), а также склонность к алкоголизму и использование лекарственной формы настоек в неразведённом виде [2, 4–7].

Список литературы

1. Штрыголь С.Ю. Седативные средства растительного происхождения: Алора — препарат пасифлоры [Электронный ресурс] / С.Ю. Штрыголь, Д.В. Штрыголь. – Режим доступа: http://www.provisor.com.ua/archive/2010/N20/alora_2010.php.
2. Компендиум 2007 – лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2007. – Т. 1. – С. Л-52–Л-53.
3. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. другий [Електронний ресурс] // Державний фармакологічний центр АМН України (ред. В.Т. Чумака, В.І. Мальцева, А.М. Морозова, В.Д. Парій, А.В. Степаненко). – К., 2010. – Розділ 6. Неврологія. Лікарські засоби. – 6.10.1.1. Седативні засоби рослинного походження. – Режим доступа: <http://medwedi.ru/medprog/3464-derzhavnij-formulyar-likarskix-zasobiv-2010.html>
4. Медицинский портал «Медзона» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.health.mail.ru/drug>
5. Портал о здоровье «Lika.info» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.likar.info>
6. Побочное действие лекарств: учебник-справочник / С.М. Дроговоз, А.П. Гудзенко, Я.А. Бутко, В.В. Дроговоз. – Харьков: СИМ, 2010. – 480 с.

Е.В. Карнаух, М.В. Майорова

СЕДАТИВНА ФІТОТЕРАПІЯ

Виконано огляд і систематизовано основні дані сучасної літератури щодо лікарських рослин із седативною дією та їх однокомпонентних і комбінованих препаратів, які найбільш широко представлені на фармацевтичному ринку України.

Ключові слова: седативні лікарські рослини, седативні фітопрепарати.

E.V. Karnaukh, M.V. Mayorova

SEDATION FITOTHERAPY

The article presents a review and systematize the basic data of recent literature on medicinal plants with sedative effects and one-component and combined drugs that are most widely available in the pharmaceutical market of Ukraine.

Key words: sedative herbs, herbal sedative drugs.

Поступила 21.01.13

УДК 616-035: 616.62-.637

В.А. Мороз

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

СОВРЕМЕННЫЙ ТРЕНД ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ МОЧЕВЫВОДЯЩЕГО ТРАКТА

С целью мониторинга изменений в рекомендациях по лекарственному лечению инфекций мочевыводящего тракта (ИМТ) проанализирована их динамика за последние годы по резолюциям и соответствующим публикациям Американской ассоциации урологов в сравнении с Консенсусом 2002 г. В обновлениях последних лет детализированы факторы хронизации ИМТ и выделена специальная группа «корректируемых аномалий». Уточнены признаки «осложнённости» ИМТ, требующие специальных схем применения антибиотиков. В арсенале средств лечения неосложнённых ИМТ (около 80 % случаев) оставлен Ко-тримоксазол, но исключён вариант его однократного приёма. Сделан акцент на критериях эффективности лечения неосложнённых форм заболевания. При осложнённых ИМТ рекомендуемые комбинации антибиотиков продлены до 14 дней приёма (вместо 10 ранее), введены схемы длительного использования Ко-тримоксазола или фторхинолонов при эпидидимите и бактериальном простатите. Для профилактики ИМТ при использовании катетера рекомендуется только периодическое его введение, а при постоянной катетеризации – обязательно применение изделий со специальными покрытиями.

Ключевые слова: *инфекции мочевых путей, антибактериальная терапия, бактериоурия.*

Инфекции мочевыводящего тракта (ИМТ) включают в себя все виды инфекций, поражающих различные анатомические отделы: почки, мочеточники, мочевого пузыря и уретру. Традиционно их принято разделять на ИМТ нижних отделов (уретрит, цистит), которые встречаются в подавляющем большинстве случаев, и верхних (нефрит). Согласно статистическим данным, в США они являются причиной более 8 млн ежегодных посещений врачей и более 100 тыс. госпитализаций. А в мире, по различным оценкам, заболеваемость ИМТ составляет около 150 млн случаев в год и обходится системам здравоохранения более чем в 6 млрд долларов. При этом патология примерно в 50 раз чаще встречается у женщин и составляет в целом около 5 % всей заболеваемости населения. В то же время для старших возрастных групп (60 лет и старше) ИМТ встречаются среди обеих полов примерно с одинаковой частотой [1, 2].

Ежегодные форумы Американской ассоциации урологов (AUA) традиционно считаются «законодателями мод» в вопросах рекомендаций лечения ИМТ. Последний Консенсус

в отношении рекомендованных препаратов и рациональных схем их применения при ИМТ был принят в 2002 г. [3], и с тех пор по ряду позиций были приняты некоторые поправки и нововведения, рассмотрение которых и стало целью настоящей публикации. При этом нами намеренно выведена за скобки обсуждения достаточно специфичная тема лекарственного лечения нефритов, а также усовершенствования лабораторных методов исследования.

Материал и методы. В анализ включены резолюции Американской ассоциации урологов за последние 11 лет и соответствующие им публикации по обзору контролируемых клинических испытаний, законченных в 2012 г. согласно базе Национального института здоровья США (штат Мериленд). Оценку рекомендаций использования антимикробных препаратов проводили в сравнении с Консенсусом 2002 г. для различных категорий пациентов (детей, с наличием сопутствующей патологии, факторов хронизации ИМТ и т. п.).

Результаты и их обсуждение. Подавляющее большинство случаев ИМТ на практике составляет неосложнённый бактериальный

© В.А. Мороз, 2013

цистит, отмечаемый преимущественно у женщин. Под ним понимается наличие невирулентного штамма *E. coli* (80 % амбулаторных ИМТ) при отсутствии у пациента рецидивирования процесса и провоцирующих факторов. В Консенсусе 2002 г. под нозокомиальным инфекционным процессом подразумевался процесс, возникший в учреждении здравоохранения или при проведении лечебных процедур. Примерно 40 % всех нозокомиальных ИМТ встречаются при использовании мочевого катетера и, например, в США достигают 1 млн случаев в год [2, 4].

Провоцирующие факторы, важные для патогенеза ИМТ, в последние годы были существенно детализированы. Для женщин их значительно больше, что определяется анатомическими особенностями (более короткая уретра и промежность, что облегчает проникновение бактерий в мочевые пути). Сексуально активные женщины имеют большую частоту ИМТ, что объясняется повышенным раздражением слизистых оболочек, в том числе и уретры. В климактерическом периоде ИМТ возникает ещё чаще из-за обусловленной общим снижением эстрогенного фона повышенной ранимости слизистых. Результаты исследований свидетельствуют, что фактически каждая вторая женщина болеет хотя бы одной ИМТ в течение жизни, а большинство из них болеют значительно чаще [3, 5].

В настоящее время факторы риска возникновения ИМТ (а также их «осложнённости») составляют три группы: 1) нарушающие отток мочи (обструкция и стриктуры уретры различной природы); 2) избыточная микробная обсеменённость (использование спермицидов, снижение эстрогенного фона); 3) содействующие обсеменённости (катетеризация мочевого пузыря, недержание мочи или кала). Особое внимание уделено факторам, которые нарушают функции натурального противомикробного барьера (снижение вагинального pH, повышенная осмолярность мочи и др.), а также изменениям в механизмах иммунной защиты (сопутствующий сахарный диабет, нефрокальциноз, подагра, гиперфосфатемия, ВИЧ, беременность, повреждения спинного мозга). Нововведением является выделение в отдельную группу так называемых «корректируемых аномалий», которые вызывают хронизацию ИМТ (инфицированный уролитиаз, хрони-

ческий простатит, дубликатура или дивертикул уретры). Несомненно, такой вид патологии является результатом развития в последние годы оперативных методов лечения, в первую очередь малоинвазивных [2].

Лечение ИМТ осуществляется комбинацией антибактериальных средств и устранением, если это возможно, провоцирующих факторов. Обращается внимание на достаточную гидратацию пациента. Основу медикаментозного лечения составляют антибиотики, хотя для неосложнённых ИМТ сохранена рекомендация использования комбинации триметоприм-сульфаметоксазол (ТРС) – Ко-тримоксазола (Бисептол, Бактрим, Солюсептол) [4, 6].

Для рационального назначения антибиотика используют сочетание типичной клинической картины и результатов анализа мочи с идентификацией патогена (по показаниям), а также учитывают упомянутые предрасполагающие факторы. Большинство антибиотиков имеют высокую концентрацию в моче и поэтому весьма эффективны для эрадикации бактерий мочевыводящих путей. В то же время при осложнениях ИМТ, например эпидидимите, важна концентрация препарата в тканях. Наибольшую концентрацию в моче имеют следующие противомикробные средства (в порядке убывания): Карбенициллин – Цефалексин – Ампициллин – ТРС – Ципрофлоксацин – Нитрофурантоин.

Неосложнённые ИМТ (главным образом циститы) лечат 3- или 7-дневными курсами ТРС в так называемом «фоновом режиме» – без изменения привычного ритма жизни. Эффективность курсов примерно равна и составляет около 95 %. В настоящее время из рекомендаций исключён однократный приём ТРС, применявшийся согласно Консенсусу 2002 г. При высоком уровне резистентности микрофлоры к ТРС в определённом регионе (более 10–20 %) используются фторхинолоны (Ципрофлоксацин, офлоксацин), обычно назначаемые на 3–4 дня. Отмечается, что при этом, как правило, увеличивается резистентность и в отношении ампициллина, цефалоспоринов и тетрациклинов. При наличии у пациента диабета, беременности, в случае возраста более 65 лет, анамнеза ИМТ в прошлом, а также симптомов ИМТ более 7 дней используют полный курс антибиотиков на протяжении 7–10 дней. Однако при неэффективности ТРС в случае беременности

применяют фосфомицин (Монурал, Урофосфабол), как наиболее безопасный для плода. Хотя он менее эффективен, чем другие антибиотики, но частота встречаемости резистентных штаммов к нему очень низка. Если симптомы ИМТ не исчезают в течение первых двух-трёх дней лечения, рекомендуют прекратить его и выполнить посев мочи для определения состава и чувствительности микрофлоры.

При осложнённых ИМТ, после культурального подтверждения, рекомендуется сочетание ампициллина с аминогликозидом (гентамицин, амикацин, нетилмицин) или ампициллина с ванкомицином (при аллергии на бета-лактамы) или ампициллина с цефалоспорином III поколения (при отсутствии патогенных энтерококков). Сочетания антибиотиков корректируют в зависимости от результатов посева крови (они позитивны у 20–40 % пациентов). Лечение продолжают 14 дней в отличие от 10 дней в Консенсусе 2002 г., а переход на пероральные препараты допускается только через 48 часов после купирования симптомов ИМТ. При эпидидимите используют ТРС или фторхинолоны не менее 3-х недель, острый бактериальный простатит требует приёма ТРС или фторхинолонов не менее 4-х недель, а хронические формы простатита 6–12 недель [4, 5].

Рецидив ИМТ следует дифференцировать от рецидивного течения. В первом случае имеется в виду относительно быстрый повтор ИМТ с аналогичными микроорганизмами после проведённого лечения. Каждый случай необходимо рассматривать отдельно. В частности, в рекомендациях последних лет особо указывается необходимость проведения повторных исследований флоры мочи во время беременности, при пиелонефрите и осложнённом ИМТ для профилактики рецидива. Во многих случаях показано использование 6–12-месячного профилактического приёма антибиотиков. Для этого чаще используют ТРС, нитрофурантоин или цефалексин в относительно низкой дозе (от 1/3 до 1/2 суточной обычно 1 раз в день). Приём перед сном более эффективен. Исследования свидетельствуют, что такой профилактический курс уменьшает рецидивы ИМТ на 95 % и предотвращает инфекционное поражение почек. Побочные эффекты лечения включают диспепсию и различные грибковые инфекции. В этой связи рекомендуется параллельный приём пробиотиков или йогурта, что определённо снижает инфицирование дрожжеподобными грибами [4, 6].

Рецидивирующие ИМТ не допускают возможности эрадикации возбудителя, несмотря на адекватный курс лечения. Встречаются приблизительно у 10 % женщин и крайне редки у мужчин. В этих случаях необходимы дополнительные методы обследования, включающие методы визуализации (МРТ, артериография и т. п.) для выявления возможных анатомических причин. В случае выявления «устраняемых» факторов данного типа показано соответствующее оперативное лечение [1, 7].

Асимптомная бактериурия, как правило, не требует лечения. Исключение представляет беременность. Лечение не показано в пожилом возрасте (20–40 % случаев) и у пациентов с постоянной катетеризацией (90 % случаев) [6, 8].

Как свидетельствует статистика, у женщин даже с бессимптомной бактериурией во время беременности на 30 % увеличивается риск развития острого пиелонефрита во II или III триместре. В этой связи такие состояния необходимо своевременно выявлять и лечить. В большинстве случаев лечение предусматривает короткие курсы антибиотиков (3–5 дней). Среди них следующие: амоксициллин, ампициллин, нитрофурантоин или пероральные цефалоспорины. Фосфомицин (Монурал) менее эффективен, чем другие, но наиболее безопасен при беременности. Фторхинолоны и ТРС (категория C по воздействию на плод) в этом случае противопоказаны [6, 9].

Наличие сахарного диабета обуславливает более частые и более тяжёлые по своим проявлениям и в плане прогноза формы ИМТ. Большинство специалистов рекомендуют лечить данную категорию больных, даже в случаях неосложнённой инфекции, антибиотиками в течение 7–14 дней. Люди с диабетом имеют более высокую частоту бессимптомной бактериурии, но среди специалистов пока нет единого мнения насчёт обязательного выявления и лечения больных по этому признаку. Исследование показало, что лечение данного состояния практически не влияло на прогноз ИМТ и не предотвращало инфекционных осложнений [8, 10].

До настоящего времени стандартом лечения уретрита у мужчин является 7-дневный курс доксициклина. Некоторые исследования свидетельствуют, что этому курсу по эффективности соответствует однократная доза азитромицина, которая вызывает и меньшее количество побочных эффектов. А учитывая ком-

плайенс, результаты лечения азитромицином можно считать даже гораздо лучшими. Вместе с тем, при распространении инфекционного процесса на простату эффект азитромицина нивелируется. В этой связи большинство врачей предпочитают более длительный его приём. Стоит также помнить, что больные уретритом требуют проверки на наличие болезней, передаваемых половым путём (гонорея, хламидиоз и др.) [3, 10].

Дети с ИМТ обычно лечатся по схеме ТРС или цефалексином (Кефлекс). Лекарства принимаются перорально, и эффект терапии обычно наступает уже через несколько дней. В то же время, как отмечается в литературе, резистентность к цефалоспорином (цефалексин) в последнее время увеличивается, что побуждает врачей использовать аминогликозидные антибиотики. Наиболее эффективным среди них в настоящее время считается гентамицин (Гарамидин), который в этой группе пациентов обычно используется внутривенно.

В механизме развития осложнений ИМТ у детей большое значение имеет наличие везикоуретерального рефлюкса, при котором моча из пузыря попадает в лоханки почек и может их инфицировать с развитием пиелонефрита. Около трети детей имеют рефлюкс, который большинство экспертов рекомендуют лечить при рецидивных формах ИМТ хирургически, и именно выраженные его степени. Основанием являются масштабные исследования 2006 г., которые свидетельствуют, что даже длительное использование антибиотиков не предотвращает осложнений рефлюкса. Но было также установлено, что средняя и умеренная степень везикоуретерального рефлюкса не увеличивает частоту ИМТ или пиелонефрита [7, 11].

Исчезновение вагинальных лактобацилл у женщин в постменопаузе увеличивает вероятность возникновения ИМТ. Как показали исследования, пищевые добавки с включением продуктов из клюквы снижают частоту рецидивов ИМТ на 35 % и эффективны только у одной трети пациенток. Подтверждена важность топического использования гормональных вагинальных свечей (Овестин, Премарин, Премпро) [12, 13].

Основной проблемой лечения ИМТ у пациентов, пользующихся катетером для выведе-

дения мочи, является постоянная изменчивость микрофлоры. В этой связи рекомендуется использование антибиотиков с широким спектром антимикробного действия, в первую очередь фторхинолонов и комбинаций, например ампициллина с гентамицином или имипинема с циластатином (Синерпен, Тиенам). Использование антибиотиков с профилактической целью при пользовании катетером в настоящее время не рекомендуется.

Для профилактики ИМТ в этих случаях, как общее правило, следует использовать катетеры только по абсолютной необходимости. Их нужно удалять как можно быстрее и по возможности использовать только периодическое введение. В отличие от Консенсуса 2002 г. в настоящее время считается обязательным при постоянной катетеризации использовать специальные покрытия (гидрофильное с включением металлов) катетеров, что обеспечивает уменьшение частоты ИМТ [8, 9].

Таким образом, современный арсенал противомикробных средств позволяет с успехом лечить разнообразные формы ИМТ. Но у отдельных категорий пациентов данный тип инфекций может вызывать значительные сложности медицинского и немедицинского характера. Адекватный учёт имеющихся рекомендаций по лечению и профилактике ИМТ, несомненно, будет способствовать лечению.

Выводы

1. Бактериальные инфекции мочевых путей являются результатом взаимодействия нескольких медико-биологических факторов, которые необходимо учитывать при рациональном выборе тактики лечения и антимикробного препарата.

2. Эффективное лечение инфекций мочевыводящего тракта зависит от возбудителя, степени выраженности и осложнений болезни, а также других факторов, которые при рецидивирующей инфекции нередко требуют дополнительных методов диагностики и лечения.

3. За последние 10 лет достигнут прогресс в медицинских исследованиях, что обусловило изменение некоторых рекомендаций по лекарственному лечению инфекций мочевыводящего тракта.

Список літератури

1. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review / A.M. Bootsma, P.M.P. Laguna, S.E. Geerlings [et al.] // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol. 54, № 6. – P. 1270–1286.
2. Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology / M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto [et al.]. – EAU, 2011. – 112 p.
3. Nosocomial urinary tract infections (NUTI) in adult patients: Consensus conference 2002, short text // *Medecine et maladies infectieuses.* – 2003. – Vol. 33 (Suppl.). – S. 218–222.
4. *Shoskes D.A.* Urinary tract infections / D.A. Shoskes // *Am. Urol. Association Educational Review Manual in Urology* / ed. F. Morey, D.A. Shoskes. [3th ed.]. – E&R, 2011. – P. 737–766.
5. *Pouwels K.B.* Effect of pravastatin and fosinopril on recurrent urinary tract infections / K.B. Pouwels, S.T. Visser, E. Hak // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2013. – Vol. 68, № 3. – P. 708–714.
6. *Torres M.* Gynecologic and other infections in pregnancy / M. Torres, S. Moayed / *Emerg. Med. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol. 30, № 4. – P. 869–884.
7. Primary vesicoureteral reflux mediated renal scarring after urinary tract infection in Thai children / P. Vachvanichsanong, P. Dissaneewate, S. Thongmak, A. Lim // *Nephrology.* – 2008. – Vol. 13, № 1. – P. 38–42.
8. Risk factors for postoperative urinary tract infection and urinary retention in patients undergoing surgery for colorectal cancer / C.Y. Kang, O.O. Chaudhry, W.J. Halabi [et al.] // *Am. Surg.* – 2012. – Vol. 78, № 10. – P. 1100–1104.
9. Integrative review: evidences on the practice of intermittent/indwelling urinary catheterization / F.F. Ercole, T.G. Macieira, L.C. Wenceslau [et al.] // *Rev. Lat. Am. Enfermagem.* – 2013. – Vol. 21, № 1. – P. 459–468.
10. Risk Factors for Community-Acquired Urinary Tract Infection Due to Quinolone-Resistant *E. coli* / M. Prelog, D. Schiefecker, M. Fille [et al.] // *Infection.* – 2008. – Vol. 36, № 1. – P. 41–45.
11. *Saul P.* Managing UTIs in children / P. Saul // *Practitioner.* – 2007. – Vol. 251, № 1698. – P. 7–10.
12. *Barbosa-Cesnik C.* Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection / C. Barbosa-Cesnik, M.B. Brown, M. Buxton [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52, № 1. – P. 23–30.
13. Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection / W.E. van der Starre, C. van Nieuwkoop, S. Paltansing [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011. – Vol. 66, № 3. – P. 650–656.

В.А. Мороз

СУЧАСНИЙ ТРЕНД ЛІКАРСЬКОГО ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ НИЖНІХ ВІДЦІЛІВ СЕЧОВИВІДНОГО ТРАКТУ

З метою моніторингу змін у рекомендаціях щодо лікарського лікування інфекцій сечовивідного тракту (ІСТ) проаналізована їх динаміка за останні роки за резолюціями і відповідними публікаціями Американської асоціації урологів у порівнянні з Консенсусом 2002 р. В оновленнях останніх років деталізовані фактори хронізації ІСТ і виділена спеціальна група «коректованих аномалій». Уточнено ознаки «ускладненості» ІСТ, що вимагають спеціальних схем застосування антибіотиків. В арсеналі засобів лікування неускладнених ІСТ (близько 80 % випадків) залишений Ко-тримоксазол, але виключений варіант його одноразового прийому. Зроблено акцент на критеріях ефективності лікування неускладнених форм захворювання. При ускладнених ІСТ рекомендовані комбінації антибіотиків, подовжені до 14 днів прийому (замість 10 раніше), введені схеми тривалого використання Ко-тримоксазолу або фторхінолонів при епідидиміті і бактеріальному простатиті. З метою профілактики ІСТ при використанні катетера рекомендується тільки періодичне його введення, а при постійній катетеризації – обов'язкове застосування виробів зі спеціальними покриттями.

Ключові слова: інфекції сечових шляхів, антибактеріальна терапія, бактеріоурія.

І.А. Мороз

MODERN TREND OF DRUG TREATMENT OF LOWER URINARY TRACT INFECTIONS

With the purpose to monitor changes in the recommendations for urinary tract infections UTI's drug treatment analyzed their dynamics over the past few years on the resolutions and corresponding publications

of the American Urological Association versus the Consensus 2002. In the last few years updates were detailed factors of chronization of UTI and allocated a special group of «corrected anomalies». Refined signs of «nosocomial» UTI requiring special schemes for antibiotics usage. In the arsenal of treatment for uncomplicated UTI (about 80 % of cases) has been left Co-trimoxazole, but eliminated the possibility of its single dose. Emphasis is placed on the criteria of the effectiveness of uncomplicated disease treatment. In complicated UTI recommended combination of antibiotics extended to 14 days of treatment (instead of 10 previously), introduced the scheme extended use of Co-trimoxazole or fluoroquinolones for epididymitis and bacterial prostatitis. For prevent UTI at the time of catheter is recommended only periodical of its introduction, and if necessary the use of a constant catheterization necessarily use products with special coatings.

Key words: *urinary tract infection, antibiotic therapy, bacteriuria.*

Поступила 25.04.13

УДК 616.27:616.5-001.15:612.017.1]-092.9

В.В. Гринь

Харьковский национальный медицинский университет

**ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
С ФОТОПРОТЕКТОРНЫМИ СВОЙСТВАМИ
НА СОДЕРЖАНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ
ПРИ ЛОКАЛЬНОМ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОМ ОБЛУЧЕНИИ
КОЖИ МОРСКИХ СВИНОК В ПОСТЭРИТЕМНЫЙ ПЕРИОД**

Изучено влияние фотопротекторных препаратов «Мазь Тиотриазолина 2%», «Мазь метилурациловая 10%», «Альтан», «Витамин А» на циркулирующие иммунные комплексы, IgA и IgE при локальном ультрафиолетовом облучении кожи морских свинок. Установлено, что исследуемые лекарственные средства достоверно снижают уровень этих показателей, повышение которых индуцируется ультрафиолетовым облучением, но не приводят к нормализации даже в отдалённые постэритемные сроки.

Ключевые слова: ультрафиолетовое облучение, циркулирующие иммунные комплексы, иммуноглобулин А, иммуноглобулин Е.

В настоящее время особенно актуальной является проблема истощения озонового слоя и, как следствие, увеличения количества ультрафиолетовой радиации, достигающей поверхности Земли [1]. Негативные эффекты избыточного ультрафиолетового облучения (УФО) значительно превышают позитивные [2]. Большинство исследователей связывают данный факт с угнетением иммунных реакций как у человека, так и у животных [3]. Индикатором состояния иммунного статуса, отражающим степень тяжести и активности иммунопатологического процесса организма, является уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови [4]. Однако воздействие УФО на ЦИК, особенно в отдалённый постэритемный период, не установлено.

Известен фотопротекторный эффект таких лекарственных средств, как «Мазь Тиотриазолина 2%», «Мазь метилурациловая 10%», «Альтан» и «Витамин А», в том числе и в отдалённые после УФО сроки [5].

Целью данной работы было изучение влияния названных средств с фотозащитными эффектами на содержание ЦИК, IgA и IgE сыворотки крови морских свинок в постэритемный период УФО кожи.

Материал и методы. Исследования выполнены на 96 морских свинок-альбиносах массой 650–800 г, разделённых на шесть групп: 1-я – интактные (n=6); 2-я – подвергшиеся локальному УФО (контроль, без лечения, n=18); животным 3, 4, 5 и 6-й групп в лечебно-профилактическом режиме назначали препараты «Мазь Тиотриазолина 2%» (n=18), «Мазь метилурациловая 10%» (n=18), «Альтан» (n=18) и «Витамин А» (n=18) соответственно.

Фотопротекторную активность лекарственных средств изучали на модели острого экссудативного воспаления – УФ-эритемы [5]. Эритемную реакцию вызывали и оценивали так, как описано в работе [5]. Все препараты назначали в лечебно-профилактическом режиме за 40 мин до, через 2 часа после облучения и ежедневно до исчезновения эритемы. «Альтан» и «Витамин А» вводили перорально, «Мазь тиотриазолина 2%» и «Мазь метилурациловую 10%» наносили на повреждённую поверхность кожи. Животных выводили из эксперимента сразу после исчезновения эритемы, на 14-е и 28-е сутки. Уровень ЦИК в сыворотке крови определялся методом ПЭГ-преципитации [6], уровень IgA и IgE – методом иммуноферментного анализа [7]. Полученные

© В.В. Гринь, 2013

данные статистически обработали, при сравнении выборок применили критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферони при $p \leq 0,05$ [8].

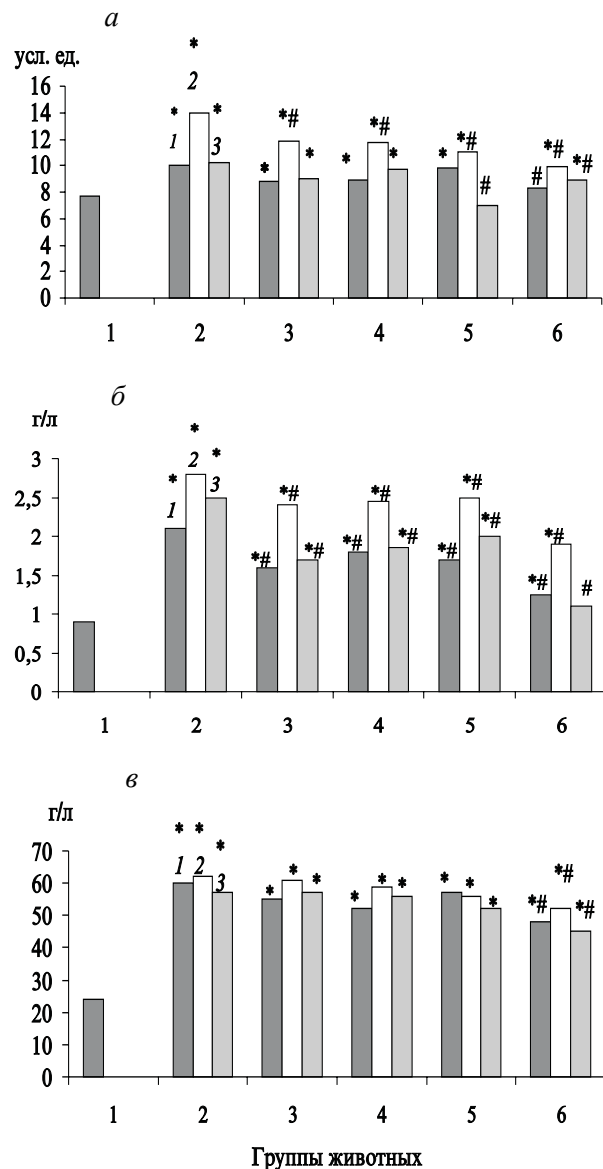
Результаты и их обсуждение. У морских свинок без лечения эритема исчезала на 10-е сутки. В это время концентрация ЦИК превышала норму на 21,3 %, на 14-е сутки – на 44,5 %, на 28-е – на 23,1 % (рисунок, а). Уровень IgA на 10-е сутки был выше нормы на 54,1 %, на 14-е – на 66,1 %, на 28-е сутки – на 61,5 % (рисунок, б). Концентрация IgE на 10-е сутки превышала норму на 60,8 %, на 14-е – на 62,3 % и на 28-е сутки – на 58,8 % (рисунок, в). Следовательно, даже в отдаленный постэритемный период уровни ЦИК, IgA и IgE сыворотки крови морских свинок превышают физиологические параметры.

При лечебно-профилактическом использовании препарата «Мазь Тиотриазолина 2%» эритема исчезала на 8-е сутки. В это время концентрация IgA была меньше на 20,3 %, на 14-е сутки – на 15,7 %, на 28-е – на 30,4 %, чем в контроле. Содержание ЦИК в сыворотке крови на 14-е сутки уменьшалось на 15,8 %. Уровень IgE достоверно не изменялся по сравнению с группой без лечения. Таким образом, применение «Мази Тиотриазолина 2%» снижает концентрацию ЦИК и IgA, но не влияет на уровень IgE.

Под воздействием препарата «Мазь метилурациловая 10%» эритемная реакция исчезала на 9-е сутки. Направленность изменений уровня ЦИК и антител не отличалась от обнаруженной под действием «Мази Тиотриазолина 2%»: к 28-м суткам концентрация ЦИК и IgA снижалась по сравнению с контролем, но оставалась выше нормы; содержание IgE достоверно не изменялось.

Под влиянием препарата «Альтан» эритема исчезала на 8-е сутки. Как и в двух предыдущих группах, концентрация IgA достоверно уменьшалась к 28-м суткам, но не достигала физиологических значений. Содержание ЦИК, в отличие от 3-й и 4-й групп, снижалось на 14-е и 28-е сутки на 21,9 и 31,1 % соответственно по сравнению с контролем. На 14-е сутки также снижался на 10,4 % уровень IgE по сравнению с группой без лечения. Следовательно, уровни ЦИК и антител в этой группе снижались значительно, чем в 3-й и 4-й группах.

Наибольшие изменения в содержании ЦИК и антител происходили в группе, принимавшей



Влияние лекарственных средств на содержание ЦИК (а), IgA (б), IgE (в) сыворотки крови морских свинок в постэритемный период локального УФО: 1 – интактные; 2 – контроль, без лечения; 3 – лечение мазью тиотриазолина; 4 – мазью метилурацила; 5 – альтаном; 6 – витамином А.

1 – 8-е–10-е сутки; 2 – 14-е; 3 – 28-е.

$p < 0,05$: * достоверность различий относительно интактной группы, # относительно контроля

Витамин А. На 8-е сутки (время исчезновения эритемы), как на 14-е и 28-е сутки, в отличие от других групп, концентрация всех исследуемых показателей достоверно уменьшалась по сравнению с группой без лечения.

Таким образом, даже в отдалённые после УФО кожи морских свинок сроки концентрация ЦИК, IgA и IgE в крови повышена. Пик увеличения приходится на 14-е сутки. В дальнейшем концентрация показателей снижается, но не достигает нормальных значений.

Следовательно, локальное УФО кожи нарушает иммунные реакции организма, что находит отражение в накоплении ЦИК в крови [9]. Чрезмерное нарастание IgA снижает иммунную защиту, что может способствовать проникновению микробов через покровы тела и слизистые оболочки [10]. Увеличение IgE в крови свидетельствует о сенсибилизации организма и возможности развития аллергических реакций [11].

Все исследуемые препараты снижают уровень ЦИК, IgA и IgE, но не приводят к их восстановлению даже в отдалённые постэри-

темные сроки. Это свидетельствует о достаточно серьёзных нарушениях иммунных процессов, индуцированных УФО.

Перспективность дальнейших исследований состоит в изучении влияния препаратов с фотозащитной активностью на иммунные механизмы постэритемных реакций.

Выводы

1. Локальное ультрафиолетовое облучение кожи морских свинок приводит к повышению уровней ЦИК, IgA и IgE в постэритемный период (10-е – 28-е сутки) с достижением максимума на 14-е сутки.

2. «Мазь Тиотриазолина 2%», «Мазь метилурациловая 10%», «Альтан», «Витамин А» в отдалённые после УФО сроки снижают, но не нормализуют уровни ЦИК, IgA и IgE.

Список литературы

1. Звягинцева Т.В. Фотозащитное действие альтана и мази тиотриазолина в эксперименте / Т.В. Звягинцева, С.И. Миронченко, Е.В. Желнин // Эксперим. і клін. медицина. – 2009. – № 2. – С. 63–67.
2. Симонова Н.В. Фитопрепараты в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных ультрафиолетовым облучением / Н.В. Симонова // Вестник Красноярск. гос. аграрн. ун-та. – 2009. – № 2. – С. 119–124.
3. Акимов В.Г. Биологические эффекты ультрафиолетового облучения кожи / В.Г. Акимов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. – № 3. – С. 81–84.
4. Иванов И.И. Значение определения уровня циркулирующих иммунных комплексов в оценке эффективности лечения преэклампсии беременных / И.И. Иванов, Е.Н. Прочан // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2010. – Т. 13, № 4 (52). – С. 62–67.
5. Стефанов А.В. Биоскрининг. Лекарственные средства. / А.В. Стефанов. – К.: Авиценна, 1998. – 189 с.
6. Фролов В.М. Диагностическое и прогностическое значение уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных / В.М. Фролов, П.К. Бойченко, Н.А. Пересадин // Врач. дело. – 1990. – № 6. – С. 116–118.
7. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – Одесса: АстроПринт, 1999. – 604 с.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
9. Королевская Л.Б. Метод определения циркулирующих иммунных комплексов, дифференцированных по размерам и классам иммуноглобулинов : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» / Л.Б. Королевская. – Пермь, 2010. – С. 5.
10. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройт. – М.: Логосфера, 2007. – 556 с.
11. Казмірчук В.Є. Клінічна імунологія та алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. – Вінниця: Нова книга, 2006. – 526 с.

В.В. Гринь

ВПЛИВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ФОТОПРОТЕКТОРНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ НА ВМІСТ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ ПРИ ЛОКАЛЬНОМУ УЛЬТРАФІОЛЕТОВОМУ ОПРОМІНЕННІ ШКІРИ МОРСЬКИХ СВИНОК В ПОСТЕРИТЕМНИЙ ПЕРІОД

Вивчено вплив фотопротекторних препаратів «Мазь Тіотриазоліну 2%», «Мазь Метилурацилу 10%», «Альтан», «Вітамін А» на циркулюючі імунні комплекси, IgA і IgE при локальному ультрафіолетовому

опроміненні шкіри морських свинок. Встановлено, що досліджувані лікарські засоби вірогідно знижують рівень цих показників, підвищення яких індуковано ультрафіолетовим опроміненням, але не приводять до нормалізації навіть у віддалені постеритемні строки.

Ключові слова: ультрафіолетове опромінення, циркулюючі імунні комплекси, імуноглобулін А, імуноглобулін Е.

V.V. Grin

INFLUENCE OF AGENTS WITH PHOTOPROTECTORS ON THE CIRCULATORY IMMUNE COMPLEXES PLASMA LEVEL OF GUINEA PIGS AFTER LOCAL ULTRAVIOLET IRRADIATION IN POSTERYTHEMATOUS PERIOD

It was studied the effect of photoprotective medicines «Thiotriazoline ointment 2%», «Methyluracilum ointment 10%», «Altan», «Vitamin A» on the circulatory immune complexes, Ig A, Ig E of plasma level of Guinea pigs by the local ultraviolet irradiation during posterythematous period. It is established, that the investigated preparations significantly reduces the level of circulatory immune complexes, which increasing induced by ultraviolet irradiation, without normalization during posterythematous period.

Key words: ultraviolet irradiation, circulatory immune complexes, immunoglobulin A, immunoglobulin E.

Поступила 25.03.13

УДК 616-002.192-036.12-092:612.419:615.275

А.Н. Шевченко, Л.И. Коваленко

Харьковский национальный медицинский университет

КОСТНО-МОЗГОВОЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ ПРИ ВТОРИЧНО ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ НАТРИЯ НУКЛЕИНАТА

При вторично хроническом воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным течением процесса в ранние сроки происходит большее вымывание клеток из костного мозга в кровь, более выраженная активация гемопоэза, а в более поздние сроки, соответствующие периоду хронизации воспаления, – меньшая активация гемопоэза. Это согласуется с тем, что в ранние сроки воспаления в очаг эмигрирует большее количество лейкоцитов, а в более поздние сроки – меньшее. Это, в свою очередь, объясняется тем, что усиленная эмиграция лейкоцитов в ранние сроки воспаления обеспечивает более эффективную борьбу с флогогеном и, соответственно, меньшую хронизацию процесса. Применение натрия нуклеината приводит к снижению хронизации воспаления в результате большей активации гемопоэза и, следовательно, поступления лейкоцитов в кровь и очаг в ранние сроки воспаления.

Ключевые слова: *вторично хроническое воспаление, костный мозг, натрий нуклеинат, активация гемопоэза.*

Воспаление является центральной проблемой медицины. Особое значение имеет вторично хроническое воспаление – отрицательный исход острого воспаления. Существенный интерес в качестве перспективного средства для профилактики и лечения хронического воспаления представляет натрий нуклеинат – иммуностимулятор, обладающий широким спектром биологической активности. Натрий нуклеинат также стимулирует деятельность костного мозга, активизирует лейкопоэз. Однако возможность его применения для профилактики хронического воспаления не изучалась.

В предыдущих исследованиях было показано, что применение натрия нуклеината при вторично хроническом воспалении значительно снижает выраженность лейкоцитарной реакции в очаге в период хронизации воспаления [1, 2]. Очень важно изучить влияние натрия нуклеината на центральное звено системы крови – костно-мозговое кроветворение при воспалении, что и стало целью настоящего исследования.

Материал и методы. Опыты проведены на 132 крысах-самцах линии Вистар массой

180–200 г. Вторично хроническое воспаление вызывали подкожным введением в область бедра 10 мг 1-карагинена (Sigma, США) в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида [3]. Натрий нуклеинат вводили без последующего воспаления под кожу спины крыс в дозе 12 мг в 0,5 мл изотонического раствора натрия хлорида ежедневно в течение всего эксперимента; дозу препарата для крыс, определяемую по константе биологической активности, рассчитывали по формуле Рыболовлева [4, 5]. Контролем (естественное течение воспаления) служили интактные крысы. Животных забивали декапитацией под наркозом на 6-й час, 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21 и 28-е сутки воспаления. Для получения костного мозга выделяли бедренную кость крысы, очищали её от мягких тканей бедра и тщательно промывали костно-мозговой канал 1 мл 3%-ной уксусной кислоты. Общее количество кариоцитов подсчитывали с помощью камеры Горяева. Клеточный состав костного мозга определяли путём подсчёта миелограмм в мазках костного мозга. Для приготовления мазков костный мозг выдавливали из дистального конца бедренной кости на обез-

© А.Н. Шевченко, Л.И. Коваленко, 2013

жиренное предметное стекло и разводили изологической сывороткой. Мазки фиксировали в этаноле и окрашивали азуром II-эозином по методу Романовского–Гимзы. Подсчитывали относительное количество бластных клеток, зрелых и незрелых нейтрофильных гранулоцитов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов и эритроидных клеток. Процентное содержание клеток перерасчитывали на их абсолютное количество на основании общего количества кариоцитов [6]. Полученные результаты статистически обработали с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При естественном течении воспаления общее количество кариоцитов в костном мозге изменяется волнообразно и при этом достоверно повышено по сравнению с контролем на протяжении практически всего исследования, за исключением вторых суток, что свидетельствует о постоянно усиленном гемопоэзе (рисунок). Наблюдаются три волны значительного повышения общего количества кариоцитов: на 6-й час – 1-е сутки, 3-и – 7-е и 21-е – 28-е сутки. Первая волна связана с активацией гемопоэза, в первую очередь с нейтрофильной реакцией. При этом, несмотря на интенсивный выход лейкоцитов в очаг в это время и клеток из костного мозга в кровь, общее количество кариоцитов в костном мозге не снижается, а увеличивается, что свидетельствует о преобладании активации гемопоэза над выходом клеток в кровь. На 2-е сутки эти явления уравниваются и общее количество кариоцитов достоверно не отличается от такового в контроле. Это, по-видимому, объясняется как снижением выхода лейкоцитов в очаг, так и уменьшением интенсивности гемопоэза по сравнению с 6-м часом – 1-ми сутками в связи с переходом нейтрофильной реакции в моноцитарно-макрофагальную. Вторая волна повышения общего количества кариоцитов соответствует периоду выраженной моноцитарно-макрофагальной реакции и гиперплазии костного мозга. Третья волна повышения общего количества кариоцитов свидетельствует о дальнейшей активации гемопоэза в связи с хронизацией воспаления [7].

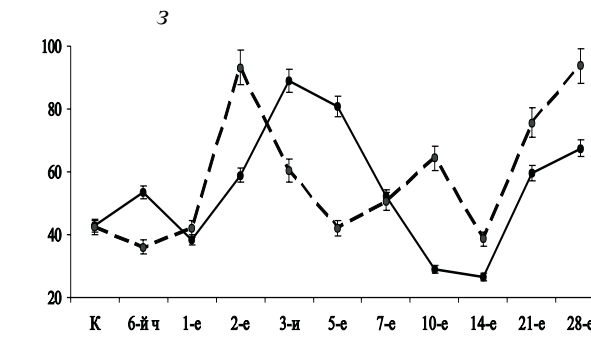
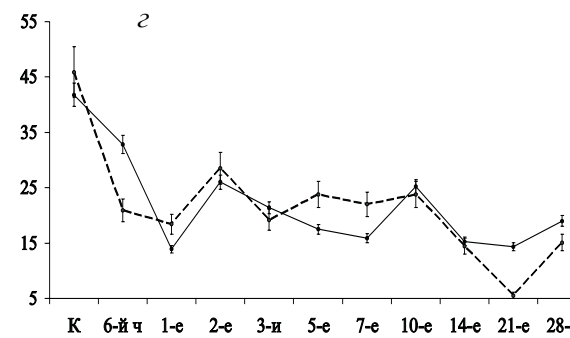
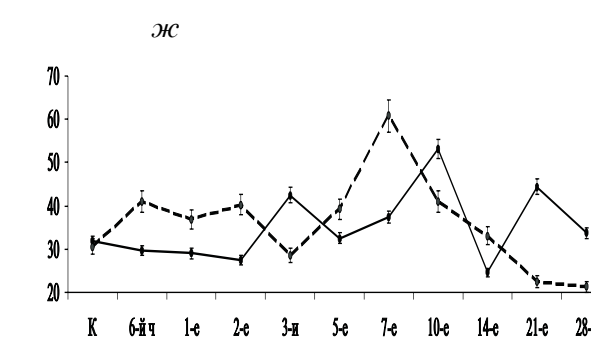
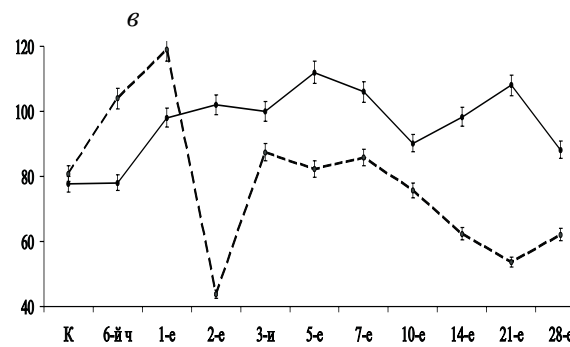
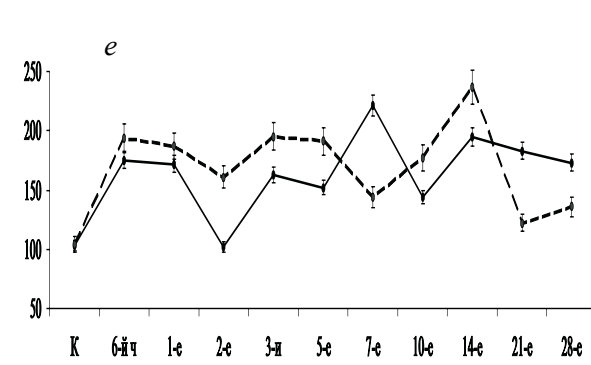
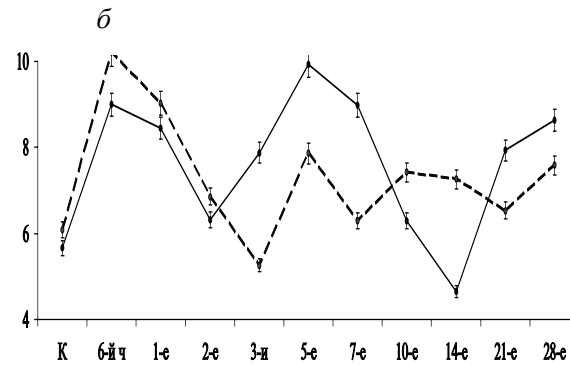
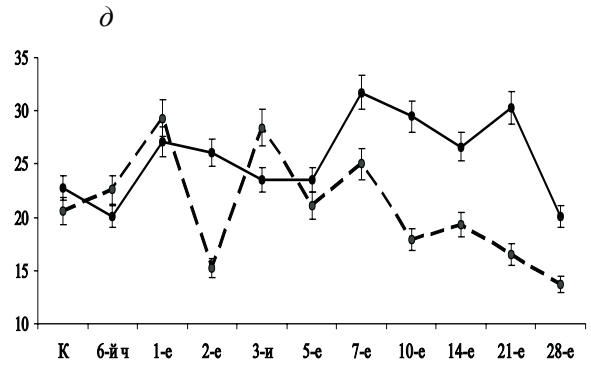
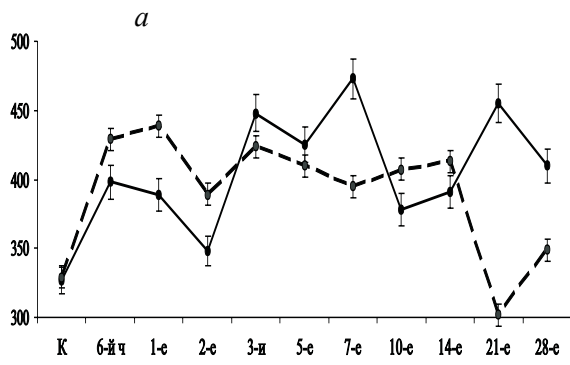
При воспалении, вызванном применением натрия нуклеината, по сравнению с естественным течением процесса общее количество кариоцитов имеет тенденцию к превышению на 6-й час – 2-е сутки и достоверно ниже на

7-е, 21-е и 28-е сутки (соответственно в 1,2 раза, $p < 0,05$; 1,5 раза, $p < 0,001$ и 1,17 раза, $p < 0,01$).

Таким образом, при воспалении, вызванном применением натрия нуклеината, общее количество кариоцитов в ранние сроки несколько выше, а в более поздние сроки – достоверно ниже, чем при естественном течении процесса. Кроме того, в то время как при естественном течении воспаления общее количество кариоцитов достоверно увеличивается по сравнению с исходным на протяжении всего исследования (до 28-х суток), при воспалении на фоне применения натрия нуклеината – только до 14-х суток.

Количество бластных клеток при естественном течении воспаления также изменяется волнообразно, как и общее количество кариоцитов. Оно достоверно увеличено на 6-й час – 1-е сутки, 3-и – 7-е и 21-е – 28-е сутки, а в остальные сроки исследования статистически не отличается от такового в контроле. Как видно, динамика количества бластных клеток сходна с динамикой общего количества кариоцитов. В то же время амплитуда волн выше для бластных клеток, чем для общего количества кариоцитов, что связано с тем, что количество бластных клеток отражает собственно состояние гемопоэза, а общее количество кариоцитов – одновременно и выход клеток из костного мозга в кровь.

При воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным течением воспаления количество бластных клеток имеет тенденцию к превышению на 6-й час – 1-е сутки, достоверно больше на 5-е и 14-е сутки и меньше на 3-и, 7-е и 21-е сутки. Такие отличия связаны с тем, что происходит сдвиг второго пика повышения числа бластных клеток с 7-х на 5-е сутки, что отражает более выраженную активацию гемопоэза, в частности гиперплазию костного мозга. В целом же количество бластных клеток в ранние сроки воспаления, вызванного введением препарата, выше, а в более поздние – ниже, чем при естественном течении воспаления. Кроме того, в то время как при естественном течении воспаления достоверные отличия количества бластных клеток от исходного наблюдаются до конца исследования (28-х суток), при воспалении на фоне применения натрия нуклеината – только по 5-е сутки.



Общее количество миелокариоцитов (а), содержание бластных клеток (б), зрелых (в) и незрелых (з) нейтрофилов, эозинофилов (д), лимфоцитов (е), моноцитов (ж), эритроидных клеток (з) в костном мозге в динамике карагиненового вторично хронического воспаления у крыс при естественном его течении (—) и на фоне применения натрия нуклеината (---)

Количество зрелых нейтрофилов при естественном течении воспаления повышено с 1-х по 7-е сутки с максимумом на 5-е, а также на 14-е – 21-е сутки и не отличается от контроля в остальные сроки. Отсутствие достоверного увеличения их содержания на 6-й час, несмотря на активацию гемопоэза, по-видимому, объясняется усиленным их выходом из костного мозга в кровь. Повторная активация нейтропоэза на 14-е – 21-е сутки, как и повышение общего количества кариоцитов и количества бластных клеток в это время, связана с хронизацией воспаления.

При воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным течением воспаления количество зрелых нейтрофилов выше на 6-й час – 1-е сутки и ниже в остальные сроки, достоверно на 2-е, 5-е и 10-е – 28-е сутки. Судя по разнице в общем количестве кариоцитов и количестве бластных клеток, превышение количества зрелых нейтрофилов на 6-й час – 1-е сутки можно объяснить более интенсивным гемопоэзом, отставание на 2-е и 5-е сутки – более интенсивным выходом клеток из костного мозга в кровь, отставание на 10-е – 28-е сутки – менее интенсивным гемопоэзом в период хронизации воспаления в связи с уменьшением хронизации.

Количество незрелых нейтрофилов при естественном течении воспаления в период до 5-х суток включительно достоверно не отличается от исходного; наблюдается лишь тенденция к его увеличению на 1-е – 2-е сутки, с максимумом на 1-е. Достоверное повышение его содержания отмечается на 7-е – 10-е и 21-е сутки. Отсутствие достоверного увеличения количества незрелых нейтрофилов по 5-е сутки, по-видимому, связано с усиленным их выходом из костного мозга в кровь; повышение содержания на 7-е – 10-е сутки (с максимумом на 10-е) – с гиперплазией костного мозга; повторное возрастание на 21-е сутки – с хронизацией воспаления.

При воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным его течением количество незрелых нейтрофилов имеет тенденцию к превышению на 6-й час и 3-и сутки и достоверно ниже на 2-е и 7-е – 28-е сутки. Как и применительно к зрелым нейтрофилам, отставание в количестве клеток на 2-е сутки свидетельствует о более интенсив-

ном их выходе из костного мозга в кровь, а отставание с 7-х по 28-е сутки – о менее интенсивном гемопоэзе в период хронизации воспаления в связи с уменьшением хронизации. Происходит также сдвиг второго пика повышения количества незрелых нейтрофилов с 7-х на 3-и сутки, что, как и в отношении бластных клеток, отражает более интенсивную активацию гемопоэза и более раннее развитие гиперплазии костного мозга.

Содержание эозинофилов в костном мозге при естественном течении воспаления также изменяется волнообразно, однако во все сроки исследования оно достоверно ниже, чем в контроле, с минимумами на 1-е, 7-е и 14-е сутки и некоторым восстановлением на 2-е, 10-е и 28-е сутки. Результаты показывают, что в течение всей исследованной динамики воспаления выход эозинофилов из костного мозга преобладает над их продукцией, особенно на 1-е, 3-и – 7-е и 14-е – 21-е сутки. Усиленный выход эозинофилов в кровь на 1-е и 3-и – 7-е сутки воспаления отражает их эмиграцию в очаг в острый период процесса, а на 14-е – 21-е сутки – хронизацию воспаления.

При воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным течением процесса содержание эозинофилов достоверно меньше на 6-й час и 21-е – 28-е сутки и больше на 7-е сутки. Это свидетельствует о большем выходе эозинофилов в кровь на 6-й час, большей активации гемопоэза на 7-е сутки и менее интенсивном гемопоэзе, чем при естественном течении воспаления, на 21-е – 28-е сутки, т. е. в период хронизации воспаления в связи с меньшей его хронизацией.

Количество моноцитов в костном мозге при естественном течении воспаления достоверно увеличивается на 3-и – 10-е и 21-е сутки, а в остальные сроки статистически не отличается от контроля. Повышение содержания моноцитов на 3-и сутки, по-видимому, отражает усиленную их продукцию в связи с тем, что это период моноцитарно-макрофагальной реакции при воспалении. Возвращение количества моноцитов к исходному на 5-е сутки свидетельствует об уравнивании их эмиграции и продукции. Повторные увеличения выработки моноцитов на 10-е и 21-е сутки и восстановления их количества до исходного на 14-е и 28-е сутки отражают повторную моноци-

тарно-макрофагальную инфильтрацию, характерную для хронического воспаления.

При воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным его течением содержание моноцитов достоверно больше на 6-й час, 2-е, 5-е – 7-е и 14-е сутки и меньше на 3-и, 10-е и 21-е – 28-е сутки. Такие отличия объясняются тем, что происходит сдвиг первого пика повышения количества моноцитов с 3-х суток на 6-й час – 2-е сутки, второго пика – с 10-х на 7-е сутки, а третий пик, наблюдающийся при естественном воспалении на 21-е сутки, при воспалении на фоне применения натрия нуклеината не выражен или, можно предполагать, слабо выражен на 14-е сутки. Таким образом, при воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным его течением активация моноцитопоза в ранние сроки выражена больше, а в более поздние сроки – меньше. Последнее связано с уменьшением хронизации воспаления.

Количество лимфоцитов в костном мозге при естественном течении воспаления достоверно больше, чем в контроле, почти во все сроки исследования, за исключением вторых суток, когда оно практически такое же, как и в контроле. При этом динамика содержания лимфоцитов сходна с таковой для общего количества клеток и количества бластных клеток. Наблюдается, по меньшей мере, три волны подъема количества клеток: на 6-й час – 1-е сутки, 3-и – 7-е и 14-е – 28-е сутки. Изменения количества лимфоцитов прежде всего отражают общие закономерности реагирования гемопоэза при воспалении у крыс, для которых, как известно, характерна лимфоидная формула крови. Значительное повышение количества лимфоцитов в костном мозге на 6-й час – 1-е сутки воспаления, видимо, обусловлено не только активацией лимфопоэза, но и хомингом периферических лимфоцитов в костный мозг для активации гемопоэза [7]. Дальнейшее волнообразное увеличение содержания лимфоцитов в костном мозге, по-видимому, отражает повторную активацию лимфопоэза в связи с повторной лимфоцитарной инфильтрацией очага воспаления, характерной для хронического воспаления.

При воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным его течением содержание лимфоцитов достоверно выше на 2-е – 5-е и 10-е – 14-е сутки и

ниже – на 7-е и 21-е – 28-е сутки, т. е. отличается почти во все сроки исследования. При этом оно больше на протяжении первых 14 суток воспаления и меньше в более поздние сроки, соответствующие периоду хронизации процесса. Эти данные показывают, что активация лимфопоэза в этом случае в основном больше, чем при естественном течении воспаления, а в период хронизации процесса – меньше, что свидетельствует об уменьшении хронизации.

Содержание эритроидных клеток в костном мозге при естественном течении воспаления достоверно увеличивается на 6-й час, 2-е – 5-е сутки, с пиком на 3-и, уменьшается относительно контроля на 10-е – 14-е сутки и вновь повышается по сравнению с контролем на 21-е – 28-е сутки. Как известно, при воспалении активируется не только лейкопоэз, но и эритропоэз [7]. Активация эритропоэза на 6-й час и 2-е – 5-е сутки соответствует стимуляции гемопоэза в целом и развитию гиперплазии костного мозга. На 10-е – 14-е сутки эритропоэз стихает, так что количество эритроидных клеток в костном мозге даже ниже исходного, что свидетельствует о завершении острого периода воспаления. Повторная активация эритропоэза на 21-е – 28-е сутки свидетельствует о хронизации воспаления.

При воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным его течением содержание эритроидных клеток достоверно меньше на 6-й час и 3-и – 5-е сутки и больше на 2-е и 10-е – 28-е сутки. Происходит сдвиг его максимума с 3-х на 2-е сутки. Эти данные свидетельствуют о большем вымывании костно-мозговых клеток на 6-й час и большей активации гемопоэза по сравнению с естественным течением воспаления.

В целом, при воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным течением процесса в ранние сроки происходит большее вымывание клеток из костного мозга в кровь, более выраженная активация гемопоэза, а в более поздние сроки, соответствующие периоду хронизации воспаления, – меньшая активация гемопоэза. Это согласуется с тем, что в ранние сроки воспаления в очаг эмигрирует большее количество лейкоцитов, а в более поздние сроки – меньшее. Это, в свою очередь, объясняется тем, что усиленная эмиграция лейкоцитов в ранние сроки воспаления обеспечивает более эффек-

тивную борьбу с флогогеном и, соответственно, меньшую хронизацию процесса.

Применение натрия нуклеината приводит к снижению хронизации воспаления за счёт большей активации гемопоэза и, следовательно, поступления лейкоцитов в кровь и очаг в ранние сроки воспаления.

Таким образом, по данным костно-мозгового кроветворения в динамике вторично хронического воспаления, применение натрия нуклеината приводит к уменьшению хронизации процесса, что свидетельствует о возможности использования препарата для профилактики хронического воспаления.

Список литературы

1. Шевченко А.Н. Морфологическая характеристика очага воспаления при карагиненовом воспалении на фоне введения натрия нуклеината / А.Н. Шевченко, Л.И. Коваленко // Укр. морфол. альманах. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 120–123.
2. Шевченко А.Н. Клеточно-тканевая динамика очага вторично хронического воспаления на фоне введения натрия нуклеината / А.Н. Шевченко, Л.И. Коваленко // Укр. морфол. альманах. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 149–151.
3. Обоснование модели хронизирующегося (вторично хронического) воспаления / Н.А. Клименко, С.В. Татарко, А.Н. Шевченко [и др.] // Эксперим. і кліні. медицина. – 2007. – № 2. – С. 12–17.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд. / М.Д. Машковский. – М.: Медицина, 2010. – 1216 с.
5. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Журн. АМН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
6. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
7. Дыгай А.М. Воспаление и гемопоэз / А.М. Дыгай, Н.А. Клименко. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. – 276 с.

О.М. Шевченко, Л.І. Коваленко

КІСТКОВО-МОЗКОВЕ КРОВОТВОРЕННЯ ПРИ ВТОРИННО ХРОНІЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ НАТРІЮ НУКЛЕЙНАТУ

При вторинно хронічному запаленні на тлі застосування натрію нуклеїнату в порівнянні з природним перебігом процесу в ранні терміни відбувається більше вимивання клітин з кісткового мозку в кров, більш виражена активація гемопоезу, а в більш пізні терміни, відповідні періоду хронізації запалення, – менша активація гемопоезу. Це узгоджується з тим, що в ранні терміни запалення у вогнище мігрує більша кількість лейкоцитів, а в більш пізні – менша. Це, у свою чергу, пояснюється тим, що посилена міграція лейкоцитів у ранні терміни запалення забезпечує більш ефективну боротьбу з флогогеном і, відповідно, меншу хронізацію процесу. Застосування натрію нуклеїнату приводить до зниження хронізації запалення внаслідок більшої активації гемопоезу і, отже, надходження лейкоцитів у кров і вогнище в ранні терміни запалення.

Ключові слова: вторинно хронічне запалення, кістковий мозок, натрію нуклеїнат, активізація гемопоезу.

A.N. Shevchenko, L.I. Kovalenko

THE BONE MARROW HEMATOPOIESIS IN THE TIME OF SECONDARY CHRONIC INFLAMMATION DURING TREATMENT WITH SODIUM NUCLEINATE

In the secondary chronic inflammation during treatment with sodium nucleinate compared to the natural course of the process at early stages the cell outcome from the bone marrow into the blood and pronounced activation of hematopoiesis are more, and in the later stages, corresponding to the period of inflammation chronization, activation of hematopoiesis is less. This is consistent with the fact that in the early stages a lot of leukocytes emigrate to the inflammatory focus, and at later stages – less. This, in turn, is explained by the fact that the enhanced leukocyte emigration in the early stages of inflammation provides a more effective

fight against phlogogen and accordingly less inflammation chronization. Accordingly, the use of sodium nucleinate reduces inflammation chronization due to greater activation of hematopoiesis and, consequently, the leukocyte income to the blood and inflammatory focus in the early stages of inflammation.

Key words: *secondary chronic inflammation, bone marrow, sodium nucleinate, hemopoiesis activation.*

Поступила 20.03.13

УДК 611.842-076.1-08

*Х.А. Кирик**Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

СТЕРЕОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СУДИННОЇ ОБОЛОНКИ ОЧНОГО ЯБЛУКА В НОРМІ ТА НА РАННІХ ЕТАПАХ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Встановлені морфометричні особливості ланок гемомікроциркуляторного русла судинної оболонки очного яблука щура в нормі та при стрептозотозин-індукованому цукровому діабеті протягом 4 тижнів від початку його перебігу. Представлений морфометричний аналіз ангіоархітектоніки очного яблука дозволяє оцінити ступінь його васкуляризації в нормі і при діабеті. Чітко виступає зв'язок між глибиною структурних перетворень гемомікроциркуляторного русла і морфометричними показниками. Зменшення у порівнянні з контролем щільності сітки капілярів і збільшення трофічної активності тканин свідчить про розрідження судинної сітки судинної оболонки при цукровому діабеті.

Ключові слова: очне яблуко, судинна оболонка, щура, цукровий діабет.

Ушкодження судин очного яблука при цукровому діабеті, на думку багатьох дослідників [1–5], є найчастішим і прогностично несприятливим проявом універсальної діабетичної мікроангіопатії. Остання в економічно розвинених країнах, у тому числі і в Україні, й надалі розглядається не тільки як загальномедична, але й як соціальна проблема.

Цукровий діабет зумовлює розвиток важких ангіопатій органа зору, ефективне лікування яких неможливе без знань морфології цього органа. Результати морфометричного дослідження судинної оболонки очного яблука щура можуть послужити базою, на яку опиратимуться дослідники при вирішенні проблем клінічної офтальмології.

Мета роботи – встановити морфометричні особливості ангіоархітектоніки судинної оболонки очного яблука щура в нормі та на ранніх етапах перебігу експериментального цукрового діабету.

Матеріал і методи. Для дослідження відібрали препарати очей 20 щурів-самців лінії Вістар масою 100–130 г з ін'єктованим казеїновою олійною газовою сажею «Темпера» судинним руслом [6]. Модель цукрового діабету викликали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотозину (Sigma, США)

© Х.А. Кирик, 2013

з розрахунку 7 мг на 100 г маси тіла тварини. Просвітлення оболонок очного яблука проводилось у гліцерині з 96%-вим етиловим спиртом (1 : 1) протягом двох діб, а потім у чистому гліцерині.

Морфометричний аналіз стану капілярної ланки гемомікроциркуляторного русла райдужки, війкового тіла та власне судинної оболонки проводили за методикою [7]. Використовували наступні кількісні критерії: діаметри капілярів, щільність сітки капілярів, показник трофічної активності тканин, питомий об'єм судин, питому площу поверхні судин. Діаметр окремих мікросудинних ланок визначали за допомогою звичайного окуляр-мікрометра. Щільність сітки капілярів визначали підрахунком кількості капілярів на одиницю площі (за одиницю площі брали площу поля зору мікроскопа). Показник трофічної активності тканини або радіус дифузії – це половина відстані між двома сусідніми капілярами. Отримані дані статистично обробили.

Результати. У щура кровопостачання очного яблука забезпечують відгалуження сполучної гілки, остання відходить від очної артерії. Отже, задні короткі війкові артерії та задні довгі війкові артерії – основні відгалуження сполучної гілки, які кровопостачають судинну

оболонку. До заднього полюса очного яблука підходять дві задні довгі війкові артерії, діаметром до 100 мкм кожна. Вони пронизують білкову оболонку очного яблука і діляться дихотомічно на дві кільцеві артерії райдужки. Кровообіг райдужки здійснюється двома кільцевими артеріями райдужки, діаметром до 50 мкм кожна. Діаметр замикаючого анастомозу може досягати 60 мкм. Крім того, анастомози між кільцевими артеріями здійснюються через капіляри райдужки, зокрема в ділянці її зіничного краю. Артеріоли райдужки очного яблука прямують від артеріального кола до її зіничного краю і утворюють капілярну петлясту сітку, оточуючи зіницю.

Морфометричний аналіз капілярної ланки гемомікроциркуляторного русла судинної оболонки показав, що діаметр капілярів райдужки становить $(4,9 \pm 0,13)$ мкм, власне судинної оболонки – $(6,83 \pm 0,31)$ мкм, війкових відростків – $(6,8 \pm 0,31)$ мкм; щільність сітки капілярів райдужки – $(138,0 \pm 3,0)$ од., власне судинної оболонки – $(120,6 \pm 4,7)$ од., війкових відростків – $(139,6 \pm 3,3)$ од.; трофічна активність тканини райдужки – $(17,6 \pm 0,38)$ мкм, війкових відростків – $(11,1 \pm 0,47)$ мкм, власне судинної оболонки – $(20,3 \pm 0,5)$ мкм. Питома площа поверхні петель райдужки – $(0,120 \pm 0,0007)$ мкм²/мкм³, питомий об'єм петель зіничного краю райдужки – $(0,237 \pm 0,003)$ мкм³/мкм³, питома площа поверхні капілярів війкових відростків $(0,046 \pm 0,0007)$ мкм²/мкм³; питомий об'єм капілярів війкових відростків – $(0,380 \pm 0,005)$ мкм³/мкм³, питома площа поверхні капілярів власне судинної оболонки – $(0,1 \pm 0,0014)$ мкм²/мкм³, питомий об'єм капілярів власне судинної оболонки – $(0,285 \pm 0,007)$ мкм³/мкм³.

На 2-му тижні експериментального цукрового діабету капілярна петляста сітка зіничного краю райдужки характеризується наступними морфометричними показниками: діаметр петлі – $(4,5 \pm 0,8)$ мкм; щільність сітки капілярів – $(88,4 \pm 0,9)$ од.; показник трофічної активності тканини – $(39,9 \pm 0,61)$ мкм; діаметр капілярів війкових відростків – $(6,0 \pm 0,13)$ мкм; щільність сітки капілярів – $(101,5 \pm 7,4)$ од.; трофічна активність тканини – $(26,4 \pm 0,5)$ мкм; діаметр капілярної сітки власне судинної оболонки – $(4,5 \pm 0,8)$ мкм; щільність сітки капілярів – $(88,2 \pm 0,7)$ од.; показник трофічної активності тканини – $(36,8 \pm 4,62)$ мкм, питома площа

поверхні петель зіничного краю райдужки – $(0,098 \pm 0,0013)$ мкм²/мкм³, питомий об'єм петель райдужки – $(0,19 \pm 0,005)$ мкм³/мкм³, питома площа поверхні капілярів війкових відростків – $(0,042 \pm 0,0008)$ мкм²/мкм³; питомий об'єм мікросудин відростків – $(0,33 \pm 0,004)$ мкм³/мкм³, питома площа поверхні капілярів власне судинної оболонки – $(0,092 \pm 0,002)$ мкм²/мкм³; питомий об'єм капілярів цієї оболонки – $(0,198 \pm 0,009)$ мкм³/мкм³.

На 4-му тижні перебігу захворювання діаметр петлі капілярів зіничного краю райдужки становить $(8,5 \pm 0,48)$ мкм; щільність сітки капілярів – $(78,40 \pm 0,6)$ од.; трофічна активність тканини – $(91,5 \pm 4,2)$ мкм, питома площа поверхні петель – $(0,036 \pm 0,004)$ мкм²/мкм³; питомий об'єм петель – $(0,124 \pm 0,004)$ мкм³/мкм³.

Суттєві зміни капілярної ланки виявляються у війкових відростках. У більшості відростків виявляються безсудинні ділянки, мікроаневризми. При морфометричному аналізі судинного русла ушкоджених війкових відростків на ін'єктованих і прояснених препаратах підтверджується розширенням збережених судин, діаметр їх становить $(10,2 \pm 0,79)$ мкм; щільність сітки капілярів – $(74,5 \pm 2,71)$ од.; трофічна активність тканини – $(36,4 \pm 4,0)$ мкм, питома площа поверхні судин – $(0,004 \pm 0,0005)$ мкм²/мкм³, питомий об'єм судин війкових відростків – $(0,356 \pm 0,005)$ мкм³/мкм³. Судини власної судинної оболонки розширені, тонкостінні, капіляри частково зруйновані. Діаметр капілярів власне судинної оболонки становить $(10,4 \pm 0,5)$ мкм; трофічна активність тканини – $(66,39 \pm 1,63)$ мкм; щільність сітки капілярів – $(90,0 \pm 2,39)$, питома площа поверхні капілярів – $(0,064 \pm 0,004)$ мкм²/мкм³; питомий об'єм капілярів власне судинної оболонки – $(0,2 \pm 0,0014)$ мкм³/мкм³.

Висновки

1. За умов стрептозотоцин-індукованого цукрового діабету перші зміни усіх ланок гемомікроциркуляторного русла судинної оболонки виявляються вже через два тижні і характеризуються розрідженням судинної сітки, утворенням безсудинних ділянок, деформацією, звивистістю, формуванням мікроаневризм. Починаючи з 4-го тижня перебігу експериментального цукрового діабету виявляються більш виражені зміни в гемомікроциркуляторному руслі цієї оболонки ока.

2. Морфометричний аналіз ангіоархітектоники дозволяє оцінити ступінь васкуляризації судинної оболонки при цукровому діабеті.

3. Виявляється чіткий зв'язок між глибиною структурних перетворень гемомікроциркуляторного русла і морфометричними показниками. Зменшення порівняно з контролем щільності сітки капілярів, збільшення показника трофічної активності тканини та діаметра капі-

лярів свідчать про наявність декомпенсаторних процесів і розрідження судинної сітки судинної оболонки за умов експериментального цукрового діабету.

Перспективи досліджень. Отримані результати дозволяють впроваджувати експериментальні роботи на щурах при дослідженні очного яблука, що дуже актуально для морфологів і офтальмологів.

Список літератури

1. Цисельский Ю.В. Основные аспекты патофизиологии диабетической ретинопатии и ее следствий (обзор литературы) / Ю.В. Цисельский // *Эндокринология*. – 2005. – Т. 10, № 1. – С. 92–104.
2. Saydah S.H. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes / S.H. Saydah, J. Fradkin, C.C. Cowie // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291. – P. 335–342.
3. Stitt A.W. Advanced glycation and retinal pathology during diabetes / A.W. Stitt, T.M. Curtis // *Pharmacological Reports*. – 2005. – Vol. 57. – P. 156–168.
4. Nogueira F.N. Influence of streptozotocin-induced diabetes on hexokinase activity of rat salivary glands / F.N. Nogueira, M.F. Santos, J. Nicolau // *J. Physiol. Biochem*. – 2005. – Vol. 61, № 3. – P. 421–427.
5. Кривко Ю.Я. Ультраструктура ланок гемомікроциркуляторного русла в нормі та за умов експериментального цукрового діабету / Ю.Я. Кривко, Л.Р. Матешук-Вацеба, З.З. Масна [та ін.] // *Вісник морфології*. – Т. 16, № 2. – С. 397–401.
6. Матешук-Вацеба Л.Р. До питання про раціональну методику ін'єкції судинного русла / Л.Р. Матешук-Вацеба, Х.А. Кирик // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 53.
7. Личковський Л.М. Методика морфометричного аналізу ангіоархітектоники органів на ін'єктованих препаратах / Л.М. Личковський, Л.Р. Матешук-Вацеба, З.З. Масна // *Матер. І Всеукр. наук.-практ. конф. «Роль фізичної культури в здоровому способі життя»*. – Львів, 1994. – С. 119–120.

Х.А. Кирик

СТЕРЕОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА В НОРМЕ И НА РАННИХ ЭТАПАХ ПРОТЕКАНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Вывявлены морфометрические особенности звеньев гемомікроциркуляторного русла сосудистой оболочки глазного яблока крысы в норме и при стрептозототин-индуцированном сахарном диабете на протяжении 4 недель его протекания. Представленный морфометрический анализ ангиоархитектоники глазного яблока позволяет оценить степень его васкуляризации в норме и при диабете. Чётко выступает связь между глубиной структурных преобразований гемомікроциркулярного русла и морфометрическими показателями. Уменьшение по сравнению с контролем плотности сетки капилляров и увеличение трофической активности ткани свидетельствует об обеднении сосудистой сетки сосудистой оболочки при сахарном диабете.

Ключевые слова: глазное яблоко, сосудистая оболочка, крыса, диабет.

К.А. Кuryk

STEREOMETRICAL CHARACTER OF HEMOMICROCIRCULATION STREAM OF THE VASCULAR LAYER OF EYEBALL IN NORMAL CONDITIONS AND ON EARLY STAGE OF DIABETES MELLITUS (EXPERIMENTAL INVESTIGATION)

In this work determined morphometrical peculiarities of links hemomicrocirculation stream of the vascular layer eyeball of rat in normal conditions and in streptozotocin-induced diabetes during 4 weeks of its occurrence. The applied morphometric analysis of the eyeball angioarchitectonics allows evaluating its vascularisation degree – in norm and in diabetes. We can distinctly observe the connection between depth of structural transformations of hemomicrocirculatory bed and morphometric indices. The decrease comparing to control – of tightness of exchange vessels net and the increase of index of trophic tissue activity testify to rarefying of vascular layer of the eyeball in diabetes.

Key words: eyeball, vascular layer, rat, diabetes.

Поступила 17.04.13

УДК 616.441-006.55-074

В.В. Хазієв, І.В. Сорокіна**ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського
НАМН України», м. Харків***Харківський національний медичний університет***ЕКСПРЕСІЯ ОНКОМАРКЕРІВ Ki-67 І P53
У ФОЛІКУЛЯРНИХ НЕОПЛАЗІЯХ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

Виявлено високу частоту експресії Ki-67 в препаратах фолікулярних аденом (100 %), фолікулярного (100 %) та папілярного (78,95 %) раку щитовидної залози. Найбільш висока сила експресії характерна для фолікулярного раку. Слабка експресія p53 з максимальною частотою реєструвалася в препаратах фолікулярних аденом (66,7 %) і значно рідше в препаратах фолікулярного (18,7 %) та папілярного (21,05%) раку щитовидної залози. Отримані дані не можуть підтвердити гіпотезу про цінність онкомаркерів Ki-67 і p53 для диференційної діагностики тиреоїдних фолікулярних неоплазій і вказують на необхідність глибокого вивчення патогенетичних факторів існування несхожих форм пухлинної патології щитовидної залози.

Ключові слова: щитовидна залоза, фолікулярна аденома, фолікулярний рак, папілярний рак.

Сукупна точність клінічних, інструментальних і лабораторних методів діагностики щодо встановлення морфологічного походження вузлових новоутворень щитовидної залози навіть за самими сміливими висновками не перевищує 80 % [1]. Такий результат не може задовольнити ні хірургів (невиправдана гіпердіагностика раку щитовидної залози, ні ендокринологів (неадекватний і несвоєчасний відбір пацієнтів для хірургічного лікування). Клінічно встановити злоякісність вузла на ранньому етапі практично неможливо, а діагноз, як правило, встановлюється на пізніх стадіях при наявності регіонарних і віддалених метастазів [2–4]. В якості критеріїв диференційної діагностики вузлового зоба і раку щитовидної залози пропонуються чисельні імуногістохімічні, імуноцитохімічні та молекулярні маркери, жоден з яких, на жаль, не має стовідсоткової специфічності [5, 6].

Перспективним маркером вважається Ki-76. Антитіла Ki-67 розпізнають ДНК-зв'язаний ядерний протеїн, що присутній в ядрах клітин в G1-, S-, G2- та M-фазах і відсутній в G₀-фазі. Проліферативна активність багатьох новоутворень оцінюється за допомогою Ki-67. Виявлено зв'язок між значеннями індексу проліферації, ступенем гістологічної диференціації пухлини і клінічним прогнозом при раку ендометрія, яєчників, легенів, молочної залози, сечового міхура, лімфомах та пухлинах нервової системи [7–10].

Багатообіцяючим для діагностичного застосування є також онкомаркер p53. Білок p53 – продукт гена-супресора пухлини TP53, експресується в усіх клітинах організму. Результатом його активації є зупинка клітинного циклу і реплікації ДНК, при сильному стресовому сигналі – запуск апоптозу. Білок p53 активується при ушкодженнях генетичного апарату, а також при стимулах, які можуть призвести до подібних пошкоджень або є сигналом при несприятливому стані клітини (стресовому стані). Функція білка p53 полягає у видаленні з пулу тих клітин, які є потенційно онкогенними, звідси образна назва білка p53 – англ. *guardian of the genome* – хранитель геному. За даними літератури, втрата функції білка p53 встановлювалася приблизно у 50 % випадків злоякісних пухлин людини, у тому числі і щитовидної залози [11, 12].

Мета даного дослідження – визначення експресії маркерів Ki-67 і p53 в якості потен-

зак між значеннями індексу проліферації, ступенем гістологічної диференціації пухлини і клінічним прогнозом при раку ендометрія, яєчників, легенів, молочної залози, сечового міхура, лімфомах та пухлинах нервової системи [7–10].

© В.В. Хазієв, І.В. Сорокіна, 2013

ціальних критеріїв диференційної діагностики фолікулярних неоплазій щитовидної залози.

Матеріал і методи. Імуногістохімічним методом досліджено 24 препарати фолікулярних аденом щитовидної залози (ФАЩЗ), 16 препаратів фолікулярного раку щитовидної залози (ФРЩЗ) та 19 препаратів папілярного раку щитовидної залози (ПРЩЗ). Використано моноклональні антитіла до p53-онкопротеїну (клон DO-7, DakoCytomation), Ki-67 (клон MIB-1, DakoCytomation). Зрізи товщиною 4–5 мкм наносили на предметні скельця, заздалегідь оброблені адгезивною рідиною (poly-L-lysine) з подальшою депарафінізацією відповідно до прийнятих стандартів. Для кожного маркера виконувалися контрольні дослідження з метою виключення помилково позитивного або помилково негативного результату. Подальшу обробку проводили з використанням систем візуалізації LSAB2 і LabVision (UltraOne) впродовж 10 хв з кожним реагентом з проміжним промиванням у ТРИС-буферному розчині. Після цього проводили реакцію з хромогеном (DAB, DakoCytomation), мікроскопічно оцінюючи якість взаємодії протягом 20 с – 3 хв. Для диференціювання структур тканин зрізи додатково фарбували гематоксиліном Майєра протягом 3 хв. Дегідратація і заливка в бальзам здійснювалися згідно з відомими принципами. Результат оцінювали як позитивний при випаданні солей хромогенів саме в пухлинних клітинах, причому у вигляді специфічної реакції (мембранної або реакції цитоплазми).

Клітини, що були позитивними відносно експресії маркерів, вивчали як мінімум на 4–6 випадково вибраних гістологічних зрізах в полях зору мікроскопа з використанням об'єктивів $\times 10$ і 40 . Після підрахунку 300 гістологічно ідентифікованих об'єктів (ядер або клітин) обчислювали показники експресії за результатами усіх вивчених ділянок. Враховували позитивну реакцію в нормальних клітинах фолікулярного тиреоїдного епітелію, а також в пухлинних клітинах. При оцінці імуногістохімічного забарвлення з антитілами до Ki-67 і p53 позитивна реакція в клітинних ядрах виявлялася коричневим забарвленням різного ступеня інтенсивності.

Оцінка імуногістохімічної реакції ґрунтувалася на інтенсивності забарвлення і розподілі імунопозитивних клітин: «–» – немає експресії; «+» – слабка; «++» – помірна і «+++» – інтен-

сивна експресія. Експресію p53 і Ki-67 обчислювали незалежно від інтенсивності забарвлення як відсоток клітин з інтрануклеарною реакцією від загального числа клітин в середньому за результатами усіх вивчених ділянок.

Результати та їх обговорення. У досліджуваному матеріалі ФАЩЗ експресія Ki-67 коливалася від 1–2 до 3–4 забарвлених ядер в полі зору (24 випадки; 100,0 %), рис. 1.

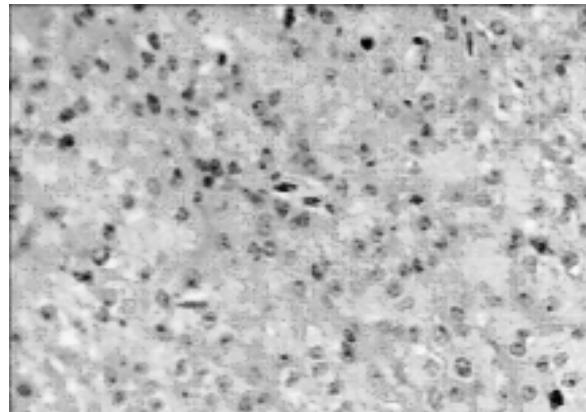


Рис 1. Мікроструктура нормофолікулярної аденоми. Фокальна нуклеарна реакція на Ki-67, додаткове фарбування гематоксиліном Майєра, $\times 400$

Нуклеарна експресія Ki-67 у ФРЩЗ була більш вираженою у порівнянні з такою у ФАЩЗ, що відображає значно більшу проліферативну активність фолікулярних карцином. У нашому дослідженні експресія даного маркера коливалася в діапазоні 8–20 забарвлених ядер у полі зору (16 випадків; 100,0 %), рис. 2.

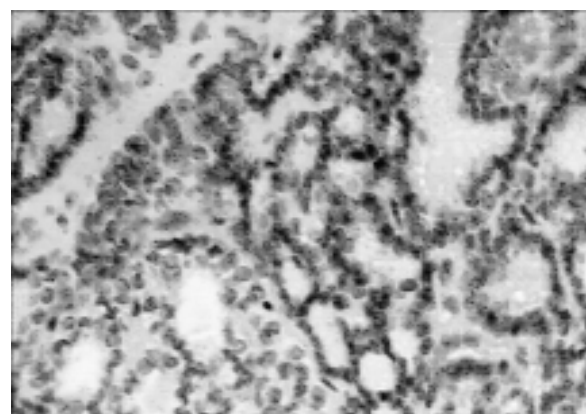


Рис. 2. Експресія Ki-67 у фолікулярному раці щитовидної залози. Додаткове забарвлення гематоксиліном Майєра в полі зору до 20 забарвлених ядер, $\times 400$

Експресія Ki-67 в ПРЦЗ була слабо вираженою. Забарвлення мало фокальний нуклеарний характер, причому в полі зору визначалося не більше 1–2 ядер з помірною реакцією на цей маркер (рис. 3). Необхідно відмітити, що позитивну експресію було виявлено в 15 випадках із 19 (78,95 %). Решта препаратів не показала активності проліферативних процесів і була властивою ПРЦЗ.

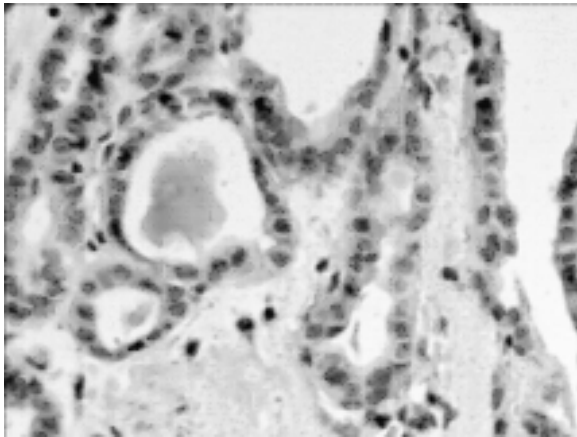


Рис. 3. Незначна експресія Ki-67 у папілярному раці щитовидної залози. Додаткове забарвлення гематоксилином Майєра, $\times 400$

При визначенні онкопротеїну p53 у ФАЦЗ виявлено, що він був присутнім у 66,7 % усіх вивчених випадків аденом. Експресія маркера була слабо вираженою і специфічною для мікрофолікулярних аденом щитовидної залози (рис. 4). Тільки у трьох випадках (18,7 %)

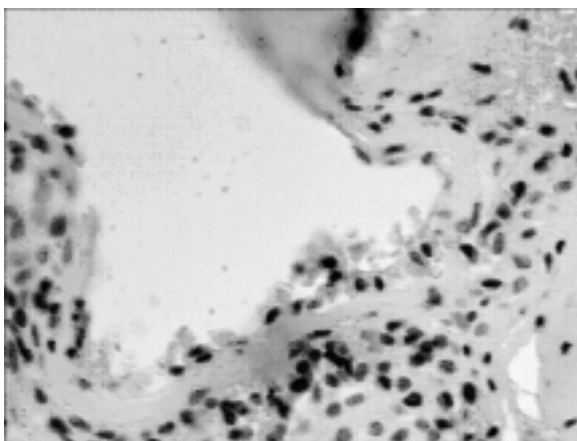


Рис. 4. Мікроструктура фолікулярної аденоми щитовидної залози. Незначна ядерна реакція на p53. Додаткове забарвлення гематоксилином Майєра, $\times 400$

ФАЦЗ нуклеарна експресія онкопротеїну p53 була слабопозитивною (рис. 5). Аналогічні дані

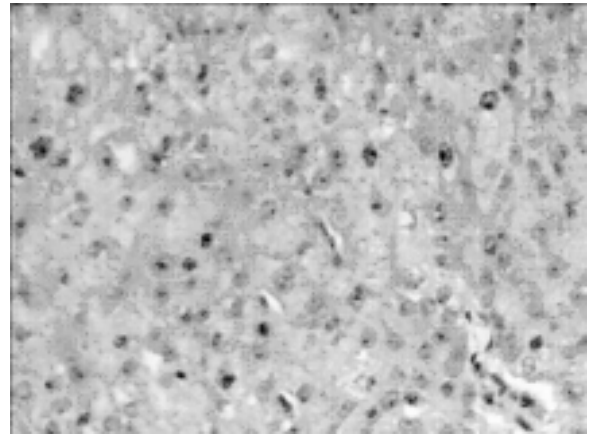


Рис. 5. Слабопозитивна експресія p53 у фолікулярному раці щитовидної залози. Додаткове забарвлення гематоксилином Майєра, $\times 400$

нами виявлені і при дослідженні p53 в препаратах ПРЦЗ – позитивна експресія визначалася в 4 із 19 випадків (21,05 %). Забарвлення на цей маркер мало фокальний характер, причому в одному полі зору визначалося не більше 6–7 ядер (рис. 6).

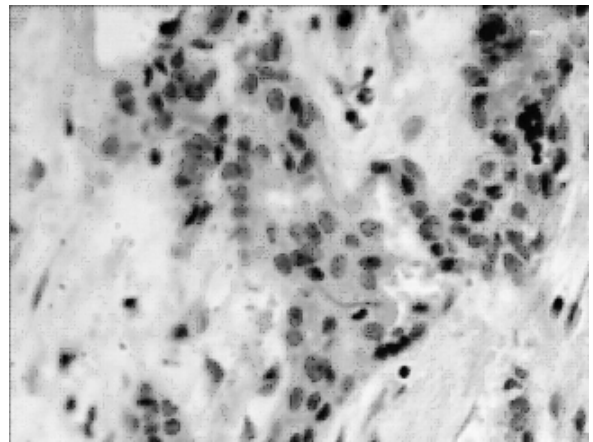


Рис. 6. Незначна нуклеарна експресія p53 в папілярній карциномі щитовидної залози. Додаткове забарвлення гематоксилином Майєра, $\times 400$

Отримані дані свідчать про різний характер експресії досліджуваних маркерів у препаратах новоутворень фолікулярного епітелію щитовидної залози. Щодо експресії Ki-67, то максимальну проліферативну активність демонстрували зразки ФРЦЗ і ФАЦЗ, тоді як у зразках ПРЦЗ вона була менш вираженою. Існують дані, що в злоякісних пухлинах щитовидної

залози близько 40 % клітин експресують рецептори до Ki-67, а близько 10 % – доброякісні. На думку авторів, якщо прийняти рівень 20 % за межу між доброякісними та злоякісними новоутвореннями щитовидної залози, то за допомогою Ki-67 можна визначити малігнізацію на пункційному матеріалі з чутливістю до 82 % і точністю до 84 % [7–10]. Отримані нами дані не підтверджують таку гіпотезу у зв'язку із високою частотою експресії досліджуваного маркера для всіх видів патології, як доброякісної, так і злоякісної.

Відповідно до сучасних поглядів, білок p53 задіяний у трансформації високодиференційованого тиреоїдного раку в анапластичний. За деякими даними, мутації в гені p53 характерні для 25 % випадків диференційованих раків щитовидної залози, що узгоджується з нашими даними, і 86 % випадків анапластичних карцином, тому пропонується використовувати цей онкомаркер як прогностичний чинник [13, 14]. Але відповідно до отриманих нами даних p53 значно частіше експресувався у ФАЦЗ, ніж у злоякісних новоутвореннях щитовидної залози, що вказує, по-перше, на неможливість його використання як чинника диференційної діагностики, по-друге, на генетичну неоднорідність фолікулярного та папілярного раку щитовидної залози.

Отже, виявлений неоднозначний характер експресії онкомаркерів p53 та Ki-67 вказує на існування різних типів пухлин фолікулярного

епітелію щитовидної залози з розбіжними патогенетичними механізмами розвитку, перебігу та прогнозу.

Висновки

1. Дослідження експресії Ki-67 виявило її високу частоту в препаратах фолікулярних аденом щитовидної залози (100 %), фолікулярного (100 %) і папілярного (78,95 %) раку щитовидної залози. Найбільш висока сила експресії характерна для фолікулярного раку щитовидної залози.

2. Слабка експресія p53 з максимальною частотою реєструвалася в препаратах фолікулярних аденом щитовидної залози (66,7 %) і значно рідше – у випадках фолікулярного (18,7 %) і папілярного (21,05 %) раку щитовидної залози.

3. Отримані дані не можуть підтвердити гіпотезу про цінність онкомаркерів Ki-67 і p53 для диференційної діагностики фолікулярних неоплазій щитовидної залози і вказують на необхідність глибокого вивчення патогенетичних факторів існування несхожих форм пухлинної патології щитовидної залози.

Перспективою подальших досліджень є поглиблене вивчення патогенетичних факторів існування несхожих форм пухлинної патології щитовидної залози та впровадження отриманих результатів в практику з метою покращення морфологічної діагностики пухлин щитоподібної залози.

Список літератури

1. Рожкова Е.Б. Экспрессия p53 и EGFR в папиллярном раке щитовидной железы / Е.Б. Рожкова // *Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины* : Матер. III конф. молодых ученых России с междунар. участием. – М., 2004. – С. 232–233.
2. Роль первичного морфологического диагноза папиллярного рака щитовидной железы / Л.Е. Демидчик, Е.П. Демидчик, М.В. Фридман [и др.] // *Вопросы онкологии*. – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 351–357.
3. Diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Significance of immunohistochemistry / S. Guyétant, S. Michalak, I. Valo [et al.] // *Ann. Pathol.* – 2003. – V. 23, № 1. – P. 11–20.
4. False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma / M. W. Yeh, O. Demircan, P. Ituarte [et al.] // *Thyroid*. – 2004. – № 14. – P. 207–215.
5. Онкомаркеры в дифференциальной диагностике и прогнозе при папиллярном раке щитовидной железы / Е. Б. Рожкова, Е. А. Коган, М. Sobrinho-Simoes [и др.] // II Всероссийский съезд патологоанатомов, 11–14 апреля 2006 г. : материалы съезда. – М., 2006. – С. 355–357.
6. Parameswaran R. Molecular pathogenesis of follicular cell derived thyroid cancers / R. Parameswaran, S. Brooks, G. P. Sadler // *Int. J. Surg.* – 2010. – № 8 (3). – P. 186–193.

7. Choudhury M. Diagnostic utility of Ki-67 and p53 immunostaining on solitary thyroid nodule – a cytohistological and radionuclide scintigraphic study / M. Choudhury, S. Singh, S. Agarwal // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2011. – № 54 (3). – P. 472–475.
8. Class distinction between follicular adenomas and follicular carcinomas of the thyroid gland on the basis of their signature expression / B. S. Stolf, M. M. S. Santos, D. F. Simao [et al.] // *Cancer.* – 2006. – № 106. – P. 1891–1900.
9. Immunohistochemical expression of cyclin D1, E2F-1 and Ki-67 in benign and malignant thyroid lesions / A. D. Saiz, M. Olvera, S. Rezk [et al.] // *J. Pathol.* – 2002. – № 198. – P. 157–162.
10. Ki-67 positive fractions in benign and malignant thyroid tumours: application of flow cytometry / A. Horii, J. Yoshida, M. Sakai [et al.] // *Acta Otolaryngol.* – 1999. – Vol. 119, № 5. – P. 617–620.
11. A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph nodal metastases / A. Fusco, M. Grieco, M. Santoro [et al.] // *Nature.* – 1987. – Vol. 328, № 5. – P. 170–172.
12. Ret oncogene activation in papillary thyroid carcinoma: prevalence and implication on the histological parameters / A. K. Lam, K. T. Montone, K. Nolan [et al.] // *Hum. Pathol.* – 1998. – Vol. 29, № 6. – P. 565–568.
13. Farid N. R. Molecular pathogenesis of cancer: the significance of oncogenes, tumor suppressor genes, and genomic instability / N. R. Farid // *Endocrinol. and Diabets.* – 1996. – Vol. 104, № 14. – P. 1–12.
14. Significance of P53 in human thyroid tumors / D. Simon, P. E. Goretzki, V. Gorelev [et al.] // *World J. Surg.* – 1994. – Vol. 18, № 3. – P. 535–541.

V.V. Khaziev, I.V. Sorokina

ЭКСПРЕССИЯ ОНКОМАРКЕРОВ Ki-67 И P53 В ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ НЕОПЛАЗИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Выявлена высокая частота экспрессии Ki-67 в препаратах фолликулярных аденом (100 %), фолликулярного (100 %) и папиллярного (78,95 %) рака. Наиболее высокая сила экспрессии характерна для фолликулярного рака. Слабая экспрессия p53 с максимальной частотой регистрировалась в препаратах фолликулярных аденом (66,7 %) и значительно реже – в препаратах фолликулярного (18,7 %) и папиллярного (21,05 %) рака щитовидной железы. Полученные данные не могут подтвердить гипотезу о ценности онкомаркеров Ki-67 и p53 для дифференциальной диагностики тиреоидных фолликулярных неоплазий и указывают на необходимость глубокого изучения патогенетических факторов существования непохожих форм опухолевой патологии щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, фолликулярная аденома, фолликулярный рак, папиллярный рак.

V.V. Khaziev, I.V. Sorokina

EXPRESSION OF ONCOMARKERS Ki-67 AND P53 IN THYROID FOLLICULAR NEOPLASIAS

It was revealed a high prevalence of Ki-67 expression in thyroid follicular adenomas (100 %), follicular (100 %) and papillary (78.95 %) cancer. The highest power of expression was specific for follicular cancer. Partly expression of p53 with a maximum frequency was recorded in preparations of follicular adenomas (66.7 %) and much less for follicular (18.7 %) and papillary thyroid (21.05 %) cancer. The data can not confirm the hypothesis about the value of tumor markers Ki-67 and p53 for the differential diagnosis of thyroid follicular neoplasia and point to the need for in-depth study of pathogenic factors of diverse forms of thyroid tumor existence.

Key words: thyroid, follicular adenoma, follicular carcinoma, papillary carcinoma.

Поступила 24.04.13

УДК 611.136.9:611.146.7:611.839.35

Н.В. Жарова

Харьковский национальный медицинский университет

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МИЕЛОАРХИТЕКТониКИ НЕРВОВ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

На трупном материале, взятом от женщин зрелого возраста, гистологическими методами изучена миелоархитектоника периаартериальных нервов яичников, надпочечников, щитовидной железы. Миелоархитектоника нервов указанных органов характеризуется возрастными, количественными и качественными изменениями. Наибольшее количество миелинизированных волокон определяется у женщин I периода зрелого возраста за счёт увеличения волокон малого и среднего диаметров и появления волокон большого диаметра. У женщин II периода зрелого возраста отмечается как незначительное уменьшение общего числа миелинизированных волокон, так и уменьшение волокон среднего и большого диаметров.

Ключевые слова: *нервы, миелоархитектоника, яичники, надпочечники, щитовидная железа.*

Изучение структурной организации нервов эндокринных желез и их функциональных особенностей – одно из направлений в современной морфологии и медицине [1–4]. Данные о содержании в нервах миелинизированных проводников – волокон разного диаметра, их количественном составе и относительном содержании от общего количества волокон позволяют индивидуализировать каждый из них, т. е. «паспортизировать» эти нервы. Изучение возрастной динамики развития состава миелинизированных волокон в нервах позволит характеризовать развитие соматических нервов в целом и, в частности, эндокринных желез с позиции электронно-физиологической характеристики нервов. Изучение миелоархитектоники нервов периаартериальных сплетений артерий, кровоснабжающих яичники, надпочечники, щитовидную железу, на разных уровнях даёт возможность проанализировать изменение миелинового компонента нервов в дистальном направлении [5–9].

Определённый интерес представляет сравнительный анализ миелоархитектоники нервов эндокринных желез на примере яичников, надпочечников и щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста в связи с тем, что эндокринное бесплодие, по статистическим

данным и данным ВОЗ, имеет тенденцию к росту в Украине за последние 5 лет. Полученные в результате анализа данные будут способствовать созданию новых методов профилактики и лечения заболеваний женской половой и эндокринной систем [10–14].

В связи со сказанным изучение и сравнение миелоархитектоники нервов эндокринных желез на примере яичников, надпочечников и щитовидной железы женщин репродуктивного возраста и явилось целью данного исследования.

Материал и методы. Исследование проведено на 124 сосудисто-нервных комплексах яичников, надпочечников, щитовидных желез женщин репродуктивного возраста. Забор материала осуществляли от объектов при отсутствии патологии и повреждений органов шеи, брюшной и тазовой полостей. В работе были использованы гистологические методы: метод окраски миелиновых волокон по Крутсай и метод серебрения.

Результаты. Установлены возрастные особенности миелинового компонента нервов яичников, надпочечников и щитовидной железы. Источниками иннервации яичников являются: опосредованно – брюшное аортальное, нижнее подчревное, почечное сплетения, непо-

© Н.В. Жарова, 2013

средственно – яичниковое сплетение, тазовые внутренностные нервы, которые подходят к яичнику в составе периаартериальных нервных сплетений, располагающихся по ходу яичниковой артерии и яичниковой ветви маточной артерии. Иннервация надпочечников непосредственно осуществляется по средствам надпочечного сплетения, в образовании которого принимает участие не только чревное сплетение, но и ряд вторичных сплетений брюшной полости – от верхнего брыжеечного, левого желудочного и яичникового сплетений, а также непосредственно от ветвей большого чревного и блуждающих нервов. Иннервация щитовидной железы осуществляется ветвями от среднего и нижнего шейного или шейно-грудного симпатических узлов, которые являются источниками периаартериального сплетения нижней щитовидной артерии. В иннервации щитовидной железы участвуют также ветви блуждающего нерва – постоянными источниками иннервации органа являются наружная ветвь верхнего гортанного нерва, возвратный гортанный нерв и верхние шейные сердечные ветви, от нижнего узла блуждающего нерва могут отходить ветви к верхнему полюсу долей. Подъязычный нерв посылает свои ветви к капсуле щитовидной железы. Постоянными источниками иннервации щитовидной железы можно считать ветви блуждающего нерва и ветви симпатического ствола, дополнительным – ветви подъязычного нерва.

Таким образом, в миелоархитектонике нервов периаартериальных сплетений яичниковых, надпочечниковых, щитовидных артерий отмечаются выраженные возрастные изменения количественных показателей миелинизированных волокон, наряду с преобразованием их качественного состава.

На всех препаратах изученных сосудисто-нервных комплексов яичников, надпочечников, щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста нервы периаартериальных сплетений артерий, кровоснабжающих данные органы, представлены преимущественно немиелинизированными волокнами с включением небольшого количества миелинизированных проводников. На протяжении всего постнатального периода онтогенеза происходит увеличение числа волокон, появление проводников среднего и большого диаметров. Дифференцирование этих проводников происходит

как в результате утолщения миелиновой оболочки, так и увеличения калибра осевого цилиндра, что наблюдается в нервах яичников, надпочечников и щитовидной железы. Увеличение общего количества миелинизированных волокон происходит за счёт увеличения числа волокон малого диаметра, а также появления волокон среднего и большого диаметров.

На препаратах сосудисто-нервных комплексов яичниковых артерий общее количество миелинизированных волокон в периаартериальных нервах составляет в среднем 151,6, или 41,8 % от общего количества нервных волокон во всех периаартериальных нервах яичниковых артерий женщин зрелого возраста. Среди миелинизированных волокон 94–95 % имеют малый диаметр, 3,5–4,0 % – средний и 1,5–2,0 % – большой. Анализ миелоархитектоники нервов периаартериальных сплетений яичниковых артерий показал, что у женщин II периода зрелого возраста отмечается незначительное уменьшение как общего количества миелинизированных волокон в среднем на 2,5 %, так и уменьшение количества миелинизированных волокон всех категорий.

На препаратах сосудисто-нервных комплексов щитовидных артерий общее количество миелинизированных волокон составляет в среднем 183,5. Количество тонких волокон уменьшается в среднем до 171,3, средних – до 8,6, толстых – до 3,5. Одновременно отмечается некоторое повышение относительного содержания миелиновых волокон малого диаметра до 93,3 % при снижении содержания волокон среднего и большого диаметров до 4,8 и 1,9 % соответственно.

На препаратах сосудисто-нервных комплексов надпочечниковых артерий отмечено значительное превалирование немиелинизированных нервных волокон. Однако миелоархитектоника периаартериальных нервов верхней, средней и нижней надпочечниковых артерий практически не различается. Так, содержание тонких миелинизированных волокон составляет 84,3 % в средней надпочечниковой артерии и 87,2 % в верхней; средних миелинизированных волокон – 9,0 и 10,4 %; толстых – 6,7 и 2,4 % соответственно.

Анализ содержания миелинизированных волокон в нервах периаартериальных сплетений яичниковых артерий справа и слева показал, что справа общее число миелинизированных во-

локон больше, чем слева: в I периоде зрелого возраста – 151,61 и 144,39, во II периоде – 147,32 и 144,39 соответственно. Аналогичные данные были получены при изучении периартериальных сплетений артерий надпочечников и щитовидной железы справа и слева. Эти данные свидетельствуют об имеющейся асимметрии в показателях общего количества миелинизированных волокон, а также волокон различных категорий.

Анализ миелинизированных волокон в нервах периартериальных сплетений на проксимальном и дистальном уровнях яичниковой артерии показал, что общее их количество на проксимальном уровне больше, чем на дистальном: у женщин I периода зрелого возраста – 157,25 и 116,1, II периода – 150,41 и 100,40 соответственно. Аналогичные данные были получены при изучении периартериальных сплетений артерий надпочечников. Можно предположить, что на пути к органу нервы периартериальных сплетений артерий теряют часть своих миелинизированных волокон вместе с ветвями этих артерий. На проксимальном уровне щитовидных артерий количество миелинизированных волокон малого, среднего и большого диаметров во II периоде зрелого

возраста составляет 84,1; 11,6 и 3,8 %; на дистальном – 93,5; 4,5 и 2,0 % соответственно.

Выводы

У женщин репродуктивного возраста отмечается увеличение общего количества миелинизированных волокон в нервах периартериальных сплетений артерий, кровоснабжающих яичники, надпочечники, щитовидную железу ещё и за счёт появления миелинизированных волокон большого диаметра. Общее количество миелинизированных волокон больше справа, чем слева, на проксимальном уровне артерии миелинизированных волокон больше, чем на дистальном уровне. В процессе постнатального онтогенеза нервы яичников, так же как и нервы периартериальных сплетений надпочечников и щитовидной железы, проходят ряд этапов, на протяжении которых меняется их интегральная сущность, что характеризуется наличием высокодифференцированных волокон среднего и большого диаметров.

Перспективность дальнейшего исследования. Полученные результаты дают возможность расширить понятие об индивидуальной анатомической изменчивости нервов периартериальных сплетений яичников, надпочечников и щитовидной железы.

Список литературы

1. *Абдуллаев М.С.* Особенности формирования миелиновых волокон нервов человека / М.С. Абдуллаев, С.М. Каландарова, Г.А. Гусейнова // Тез. докл. XI съезда АГЭ. – Полтава, 1992. – С. 3–4.
2. Закономерности проявления асимметрии в строении периферических нервов / В.В. Бобин, В.М. Лупыр, С.Н. Калашникова [и др.] // Матер. 3-го Междунар. конгресса по интегративной антропологии. Белгород, Харьков, 3–6 октября 2000 г. Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2000. – № 2 (11). – С. 17.
3. *Persuard T.N.* Embriology of the female genital tract and gonads / T. N. Persuard // Textbook of Gynecology / eds. L.G. Copeland, J.F. Jareell, J. McGregor. – Philadelphia : WB Saunders, 1992. – 224 p.
4. *Plendl J.* Angiogenesis and vascular regression in the ovary / J. Plendl // Anat. Histol. Embriol. – 2000. – Vol. 29, № 5. – P. 257–266.
5. *Лупир В.М.* Порівняльний аналіз вікових особливостей мієлоархітектоніки вісцеральних та соматичних нервів / В.М. Лупир, Л.В. Измайлова // Макромікроскопічна анатомія нервової системи на етапах онтогенезу : зб. наук. пр. – Харків, 1993. – С. 21–25.
6. *Лупыр В.М.* Миелоархитектоника нервов печеночного сплетения и общего желчного протока человека / В.М. Лупыр // Материалы к макромикроскопической анатомии. – Харьков, 1978. – Т. XII. – С. 43–45.
7. Морфологические особенности асимметрии висцеральных нервов / В.М. Лупыр, В.В. Бобин, В.А. Ольховский [и др.] // Матер. IV Междунар. конгресса по интегративной антропологии. Санкт-Петербург, 23–25 мая 2002 г. – СПб., 2002. – С. 213–214.
8. *Ольховський В.О.* Внутрішньостовбурова будова та мієлоархітектоніка шлункових гілок блукаючого нерва людини / В.О. Ольховський // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. пр. – Київ – Луганськ – Харків, 2003. – С. 392–401.

9. *Ольховський В.О.* Зовнішня будова періартеріальних нервів шлунка людини / В.О. Ольховський // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 8–11.

10. *Калашникова С.Н.* Изучение структурной организации периферических нервов на кафедрах анатомии Харьковского и Крымского медицинских университетов / С.Н. Калашникова, В.С. Пикалюк // Таврический медико-биологический вестник. – 2008. – Т. 11, № 3, ч. 1. – С. 182–184.

11. *Калашникова С.Н.* Индивидуальная изменчивость внешнего строения нервов щитовидной железы / С.Н. Калашникова // Воробьёвские чтения : матер. научн. конф., посвященной памяти акад. В.П. Воробьева. Харьков, 26 октября 2007 г. – Харьков, 2007. – С. 12–17.

12. *Калашникова С.Н.* Информационный анализ нервных связей щитовидных артерий человека / С.Н. Калашникова // Укр. мед. альманах. – 2002. – № 5. – С. 42–45.

13. *Колесник И.Л.* Макромикроскопическая анатомия нервов надпочечных желез человека / И.Л. Колесник // Медицина сегодня и завтра. – 2003. – № 2. – С. 8–11.

14. *Колесник И.Л.* Миелоархитектоника паравазальных нервов надпочечных желез человека / И.Л. Колесник // Вісник проблем біології і медицини. – 2003. – Вип. 3. – С. 14–16.

Н.В. Жарова

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МІЄЛОАРХІТЕКТОНІКИ НЕРВІВ ЕНДОКРИННИХ ЗАЛОЗ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

На трупному матеріалі, взятому від жінок зрілого віку, гістологічними методами вивчена мієлоархитектоніка періартеріальних нервів яєчників, наднирників, щитовидних залоз людини. Мієлоархитектоніка вказаних органів характеризується віковими, кількісними та якісними змінами. Найбільша кількість мієлінізованих волокон визначається у жінок I періоду зрілого віку за рахунок збільшення волокон малого і середнього діаметрів та появи волокон великого діаметра. У жінок II періоду зрілого віку спостерігається незначне зменшення як загальної кількості мієлінізованих волокон, так і волокон середнього та великого діаметрів.

Ключові слова: *нерви, мієлоархитектоніка, яєчники, наднирники, щитовидна залоза.*

N.V. Zharova

COMPARATIVE ANALYSIS MYELOARCHITECTONIC OF NERVES OF ENDOCRINE ORGANS WOMENS REPRODUCTIVE AGE

On material of dead bodies womens mature age studied myeloarchitectonic of periarterial nerves of ovarian, suprarenal glands, thyroid gland of human by the histological method. Myeloarchitectonic of nerves this organs is characterized by age-related, quantitative and qualitative changes. The considerable amount of myelinated fibers is defined in women of I period of mature age due to increase the fibers of small and average diameters, and occurrence the fibers of big diameter. In women of II period of mature age insignificant reduction as total myelinated fibers and reduction of fibers of average and big diameters are noticed.

Key words: *nerves, myeloarchitectonic, ovaries, suprarenal glands, thyroid gland.*

Поступила 12.03.13

ТЕРАПІЯ

УДК 616.12-008.331.1-056.52-085.22-074

*О.М. Ковальова, Н.М. Герасимчук, Н.А. Сафаргаліна-Корнілова**Харківський національний медичний університет***РІВЕНЬ 8-ІЗОПРОСТАНОУ ТА АКТИВНІСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ І КАТАЛАЗИ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА Й ОЖИРІННЯМ НА ФОНІ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ**

В процесі лікування хворих на гіпертонічну хворобу з надмірною масою тіла і ожирінням за різними схемами комбінованої антигіпертензивної терапії зменшується напруга оксидативного стресу, що проявляється зниженням рівня 8-ізопростану та підвищенням активності СОД і каталази. Встановлено, що з метою впливу на оксидативний стрес перевагу в лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу з надмірною масою тіла і ожирінням слід віддати комбінації бісопрололу з індапамідом у зв'язку з наявністю у останнього антиоксидантних властивостей. З урахуванням зниження рівня 8-ізопростану як головного маркера оксидативного стресу протягом двох місяців лікування у хворих з надмірною масою тіла і ожирінням рекомендується використовувати комбінацію препаратів із групи антагоністів рецепторів ангіотензину II (кандесартану) і антагоністів кальцію (лацидипіну), яка мала перевагу в порівнянні з лікуванням комбінацією β-адреноблокатора (бісопрололу) і діуретика (індапаміду) та комбінацією i-АПФ (фозиноприлу) і діуретика (гідрохлортіазиду).
Ключові слова: гіпертонічна хвороба, оксидативний стрес, 8-ізопростан, супероксид-дисмутаза, каталаза, кандесартан, лацидипін, бісопролол, індапамід, фозиноприл, гідрохлортіазид.

Показники захворюваності, частота ускладнень і смертності від гіпертонічної хвороби (ГХ) в Україні зростають з кожним роком [1], що визначає актуальність розробки нових підходів до діагностики та своєчасної і адекватної терапії цього захворювання.

З усіх існуючих хвороб серцево-судинної системи ГХ є найбільш «забезпеченою» з медикаментозної точки зору і одночасно найбільш складною з погляду вибору конкретного препарату для конкретного хворого.

Труднощі у веденні гіпертензивних пацієнтів пов'язані з одночасною присутністю у одного хворого декількох механізмів підйому артеріального тиску (АТ), наявністю феномена зникнення гіпотензивного ефекту в умовах тривалої монотерапії, з супутньою патологією, яка вносить корективи в існуючу фармако-терапію [1–4].

Визначенню оптимального препарату для стартової терапії присвячена велика кількість досліджень, але в більшості випадків для досягнення цільових значень АТ, що при наявності надмірної маси тіла й ожиріння часто складає певну проблему, пацієнту необхідно декілька препаратів, які повинні бути метаболічно нейтральними [5–7], тобто проведення комбінованої антигіпертензивної терапії [8].

Комбіновану антигіпертензивну терапію доцільно призначати пацієнтам з високим серцево-судинним ризиком, для яких потрібен ранній контроль АТ. Поєднання двох препаратів різних класів, що забезпечують зниження АТ на додаткові 5–9 мм рт. ст. (для систолічного АТ), зменшує ризик коронарних порушень на 40 % і знижує ризик інсульту на 54 % [9].

При виборі антигіпертензивного препарату у хворих на ГХ з надмірною масою тіла й

© О.М. Ковальова, Н.М. Герасимчук, Н.А. Сафаргаліна-Корнілова, 2013

ожирінням виникають певні складності [10, 11]. В рекомендаціях із ведення хворих з ГХ через відсутність багатоцентрових даних про ефективність різних груп препаратів немає спеціального їх визначення відносно зниження смертності для цієї категорії хворих. Це можна пояснити тим, що дотепер не проведено перспективних досліджень, що фокусують частоту кінцевих точок серцево-судинної патології у гіпертензивних пацієнтів з ожирінням залежно від варіантів лікування. У рекомендаціях Європейського товариства артеріальної гіпертензії і Європейського товариства кардіологів (2007) та в Документі робочої групи Європейського товариства гіпертензії про перегляд Європейських рекомендацій (2010) [12, 13] представлений розділ, який висвітлює тактику вибору антигіпертензивного препарату при метаболічному синдромі. Слід зазначити, що в цьому розділі мова йде про метаболічний синдром в цілому, не конкретизується ожиріння [10, 14]. У декількох дослідженнях було показано, що деякі компоненти метаболічного синдрому, зокрема вісцеральне ожиріння, асоціюються з резистентністю до антигіпертензивного лікування [5, 15].

Новою терапевтичною мішенню при лікуванні хворих на ГХ стає оксидативний стрес [6], прояви якого зменшуються в результаті дії ендогенних і екзогенних антиоксидантів. Слід відмітити, що при аналізі фармакологічних властивостей антигіпертензивних препаратів на цей аспект звертають мало уваги. Комплексне вивчення головного маркера оксидативного стресу – 8-ізопростану [16] в комплексі з активністю супероксиддисмутази (СОД) і каталази є актуальним у теперішній час, і цей маркер може використовуватися як критерій ефективності проведеного лікування у хворих на ГХ з надмірною масою тіла й ожирінням [17].

Отже, наукове обґрунтування схем лікування хворих на ГХ з надмірною масою тіла й ожирінням, вивчення антиоксидантної ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії є надзвичайно важливим для практичної охорони здоров'я.

Мета дослідження – удосконалення схем комбінованої антигіпертензивної терапії на підставі вивчення антиоксидантних властивостей препаратів у хворих на ГХ з надмірною масою тіла й ожирінням.

Матеріал і методи. Активність СОД і каталази визначали у 100 пацієнтів з ГХ і 16 практично здорових осіб. Вік хворих складав від 32 до 70 років [середній вік ($54,5 \pm 0,9$) року] і суттєво не відрізнявся від такого в контрольній групі – ($43,7 \pm 14,2$) року. Серед хворих була 81 жінка і 19 чоловіків. Серед здорових осіб було 8 чоловіків і 8 жінок. Хворі проходили обстеження на базі терапевтичного відділення міської клінічної лікарні № 11 м. Харкова.

Рівень 8-ізопростану визначали в умовах стаціонара у 34 хворих з ГХ 1-го–3-го ступенів, віком від 30 до 65 років [середній вік ($55,3 \pm 1,3$) року], котрим раніше не проводили регулярну антигіпертензивну терапію. В контрольну групу увійшли 10 практично здорових осіб, які не відрізнялись за статтю і віком від хворих основної групи. За рівнем АТ обстежені хворі були розподілені таким чином: 8 осіб з ГХ 1-го ступеня, 8 – з ГХ 2-го ступеня та 18 осіб з ГХ 3-го ступеня.

Верифікацію діагнозу, визначення стадії та ступеня ГХ проводили на підставі клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального досліджень з використанням критеріїв, рекомендованих Українським товариством кардіологів (2007) і Європейським товариством гіпертензії / Європейським товариством кардіології (ESH/ESC, 2007) [13].

В дослідження не включали пацієнтів із вторинною артеріальною гіпертензією (АГ), супутньою онкопатологією, гострими та хронічними запальними захворюваннями, цукровим діабетом. До включення в дослідження усі хворі протягом останнього року нерегулярно приймали антигіпертензивні препарати. Тривалість ГХ коливалася від 1 місяця до 30 років і в середньому становила ($9,0 \pm 0,7$) року.

За рівнем АТ обстежені хворі були розподілені таким чином: 18 % – з ГХ 1-го ступеня, 27 % – з ГХ 2-го ступеня, 55 % – з ГХ 3-го ступеня. В залежності від уражень органів-мішеней ГХ I стадії встановлено у 4 хворих; II стадії – у 80, III стадія діагностована у 16 пацієнтів.

Окрім стандартного обстеження для визначення наявності надмірної маси тіла й ступеня ожиріння, а також типу розподілу жирової тканини вимірювали антропометричні показники (зріст, маса тіла, окружність талії та стегон) з визначенням індексу маси тіла (ІМТ), індексу об'єм талії / об'єм стегон (ОТ/ОС).

Обстежені на активність СОД і каталази пацієнти мали надмірну масу тіла або ожиріння 1, 2 та 3-го ступенів. Зокрема, надмірна маса тіла мала місце у 55, ожиріння – у 45 пацієнтів. Ожиріння 1-го ступеня виявлено у 14 пацієнтів (ІМТ = 30,0–34,9 кг/м²), 2-го – у 22 (ІМТ = 35,0–39,9 кг/м²), 3-го ступеня – у 9 (ІМТ > кг/м²). Двадцять три пацієнти, обстежені на вміст 8-ізопростану, мали надмірну масу тіла, 11 пацієнтів – ожиріння 1, 2 та 3-го ступенів.

Після первинного обстеження було призначено різні схеми антигіпертензивного лікування, в залежності від яких пацієнтів було розподілено на три клінічні групи:

1-ша – пацієнти (48 – для визначення активності СОД і каталази, з них 10 – для визначення рівня 8-ізопростану), яким була призначена комбінація β-адреноблокатора (БАБ) і діуретика: бісопролол 2,5–10 мг/добу з індапамідом 1,5–2,5 мг/добу;

2-га – пацієнти (30 – для визначення активності СОД і каталази, з них 14 для визначення рівня 8-ізопростану), що отримували антагоніст рецепторів ангіотензину II (АРА II) в комбінації з антагоністом кальцію: кандесартан 4–8 мг/добу з лацидипіном 2–4 мг/добу;

3-тя – пацієнти (22 – для визначення активності СОД і каталази, з них 10 для визначення рівня 8-ізопростану), що отримували комбінацію інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) з діуретином: фозиноприл натрію 20 мг/добу з гідрохлортіазидом 12,5 мг/добу.

Всі пацієнти на ГХ з надмірною масою тіла й ожирінням були обстежені в динаміці на тлі однієї із схем комбінованої антигіпертензивної терапії за період лікування в стаціонарі (14–18 діб). Група хворих з 29 осіб (10 – 1-ї, 10 – 2-ї та 9 – 3-ї) були також обстежені протягом 2 місяців від початку лікування.

Активність СОД і каталази визначали біохімічним методом [18, 19]. Рівень 8-ізопростану (8-iso-PgF_{2α}) у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням наборів реагентів Isoprostane (8-iso-PgF_{2α}) Serum, Tissue ELISA Kit, Bio Assay™ (виробництво «US Biological», США). Отримані дані статистично обробили з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона (r), t-тесту Стьюдента. Різницю між сукупностями порівнюваних даних визнавали достовірною при p<0,05.

Результати та їх обговорення. У обстежених хворих було виявлено достовірне зниження активності СОД більше ніж у 1,17 раза (або на 15 %) порівняно з такою в контрольній групі. Змін активності каталази у обстежених хворих порівняно з такою у нормотензивних осіб виявлено не було.

У хворих із різними ступенями АГ була встановлена тенденція до зниження активності СОД: у пацієнтів 1-го ступеня на 13 % (p>0,05), у пацієнтів 2-го та 3-го ступенів на 16,7 та 14,8 % відповідно порівняно з показниками групи контролю (p<0,05).

Вірогідних розбіжностей в показниках активності каталази у хворих по ступеням АГ порівняно з показниками групи контролю не виявлено, але встановлена тенденція до її зниження у пацієнтів з АГ 3-го ступеня на 3,6 % (p>0,05), табл. 1.

Таблиця 1. Активність СОД і каталази у пацієнтів з різним ступенем АГ, (M±SD) мккат/л

Група пацієнтів з АГ (n)	СОД	Каталаза
Контроль (16)	0,54±0,05	3,388±0,39
1-го ст. (18)	0,47±0,22	3,389±1,54
2-го ст. (27)	0,45±0,13*	3,53±2,02
3-го ст. (55)	0,46±0,12*	3,54±1,57
Усі пацієнти з АГ (100)	0,46±0,14*	3,26±1,35

Примітка. * p<0,05.

Щодо активності досліджуваних показників в залежності від ІМТ, то у пацієнтів на ГХ з ожирінням активність СОД характеризувалася достовірним зниженням у 1,22 раза (або на 18,6 %) порівняно з показником в групі контролю (p<0,05). В групі хворих на ГХ з ожирінням 1-го ступеня спостерігалось достовірне зменшення активності СОД на 13 %, з ожирінням 2-го й 3-го ступенів – на 22,3 % у порівнянні з показниками групи контролю (p<0,05), табл. 2.

Вірогідних розбіжностей в показниках активності каталази в групі хворих як з надмірною масою тіла, так і з ожирінням не було. Тенденцію до підвищення активності каталази у хворих на ГХ 1-го та 2-го ступенів з надмірною масою тіла та ожирінням 1-го ступеня в порівнянні з показниками групи контролю можна пояснити активацією антиоксидантного захисту на тлі вираженої напруги оксида-

Таблиця 2. Активність СОД і каталази у пацієнтів на ГХ залежно від підвищення маси тіла, (M±SD) мккат/л

Група пацієнтів з ГХ (n)	СОД	Каталаза
Контроль	0,54±0,05	3,388±0,39
3 надмірною МТ (55)	0,47±0,17	3,45±1,63
3 ожирінням (45)	0,44±0,11*	3,31±1,44
3 ожирінням 1-го ст. (14)	0,47±0,11*	3,45±1,33
3 ожирінням 2-го ст. (22)	0,42±0,12*	3,36±1,59
3 ожирінням 3-го ст. (9)	0,42±0,10*	2,96±1,32

Примітка. * p<0,05.

тивного стресу. Але у хворих на ГХ 3-го ступеня з ожирінням 3-го ступеня при максимальному підвищенні рівня 8-ізопростану як чутливого маркера оксидативного стресу спостерігалось виснаження активації антиоксидантного захисту.

Отже, у хворих на ГХ з ожирінням мало місце зниження активності антиоксидантної системи.

Під час аналізу оксидативного стресу відмічалось достовірне збільшення рівня 8-ізопростану в сироватці крові хворих на ГХ з надмірною масою тіла й ожирінням порівняно з групою контролю: (17,15±3,12) та (1,41±0,81) пг/мл відповідно (p<0,05). При цьому рівень 8-ізопростану у хворих на ГХ в 12,16 раза перевищував показник групи контролю. Рівень 8-ізопростану в сироватці крові обстежених хворих з різним ступенем АГ і осіб контрольної групи показаний в табл. 3.

Як видно із даних табл. 3, рівень 8-ізопростану достовірно збільшився в 3,17 раза у

Таблиця 3. Рівень 8-ізопростану у хворих на ГХ з різним ступенем АГ, (M±SD) пг/мл

Група пацієнтів з АГ різного ступеня	n	8-ізопростан
Контроль	10	1,41±0,81
1-го ст.	8	4,48±1,56*
2-го ст.	8	10,02±2,80*#
3-го ст.	18	25,94±12,20*#v

Примітка. p<0,001; * достовірність порівняно з показниками контрольної групи; # порівняно з показниками пацієнтів, хворих на АГ 1-го ступеня; v p<0,01 порівняно з показниками пацієнтів на АГ 2-го ступеня.

хворих з АГ 1-го ступеня, в 7,1 раза у хворих з АГ 2-го ступеня та в 18,4 раза у осіб з АГ 3-го ступеня порівняно з показниками контрольної групи (p<0,001).

Рівень 8-ізопростану достовірно підвищувався як у хворих на ГХ з надмірною масою тіла (n=23), так і з ожирінням (n=11) порівняно з показниками групи контролю у 8,6 та 19,6 раза відповідно і складав (12,13±9,05) і (27,63±14,4) пг/мл відповідно (p<0,001).

Отримані дані про підвищення рівня 8-ізопростану у сироватці крові можуть трактуватися як формування при ГХ стану оксидативного стресу.

Під час лікування хворих на ГХ з надмірною масою тіла та ожирінням з використанням обраних схем антигіпертензивної терапії спостерігались зміни активності як СОД, так і каталази (табл. 4)

Таблиця 4. Активність СОД і каталази на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії, (M±SD) мккат/л

Група хворих	СОД			Каталаза		
	до лікування	період стаціонарн. лікування	через 2 міс. лікування	до лікування	період стаціонарн. лікування	через 2 міс. лікування
1-ша	n=48 0,475±0,170	n=48 0,602±0,200*	n=10 0,595±0,110*	n=48 3,31±1,57	n=48 4,48±1,35*	n=10 4,14±1,29*
2-га	n=30 0,417±0,110	n=30 0,532±0,150*	n=10 0,559±0,124*	n=30 3,50±1,70	n=30 4,45±1,38*	n=10 4,26±1,65#
3-тя	n=22 0,485±0,110	n=22 0,570±0,110*	n=9 0,572±0,140	n=22 3,66±1,20	n=22 4,76±1,04*	n=9 4,70±1,21

Примітка. * p<0,001; # p=0,05; v p=0,44; достовірність різниці порівняно з показниками групи до лікування.

Так, активність СОД за період лікування у стаціонарі достовірно збільшувалася на 26,73 % у пацієнтів 1-ї групи, на 27,57 % у пацієнтів 2-ї групи та на 17,5 % у пацієнтів 3-ї групи порівняно з групою пацієнтів до лікування ($p < 0,05$). Активність СОД продовжувала збільшуватися через 2 місяці лікування на 46,9 % ($p < 0,001$) у пацієнтів, які приймали бісопролол з індапамідом, на 36,34 % ($p < 0,05$) у пацієнтів, які приймали лацидипін з кандесартаном та на 9,7 % ($p > 0,05$) у пацієнтів, які приймали фозиноприл з гідрохлортіазидом.

Слід відмітити, що протягом лікування у стаціонарі відсоток підвищення активності СОД у пацієнтів 1-ї й 2-ї груп був практично однаковим: перевищував такий у хворих 3-ї групи. Під час лікування протягом двох місяців у хворих 1-ї групи підвищення СОД було максимальним – 48,38 %, на відміну від пацієнтів 2-ї та 3-ї груп, де воно складало 26,78 і 20,50 %.

За період лікування у стаціонарі також достовірно підвищилась активність каталази у хворих 1-ї групи на 35,34 %, $p < 0,05$; у хворих 2-ї групи на 27,14 %, $p < 0,05$; у хворих 3-ї групи на 30 %, $p < 0,01$. Через 2 місяці від початку лікування також достовірно підвищився рівень каталази у хворих 1-ї групи на 48,38 %, $p < 0,05$, у хворих 2-ї групи на 26,78 %, $p = 0,05$, та на 20,5 % у пацієнтів 3-ї групи, $p < 0,001$. Таким чином, під час лікування бісопрололом з індапамідом (1-ша група) протягом усього періоду обстеження спостерігалось найбільш вірогідне підвищення активності каталази.

За період лікування у стаціонарі рівень 8-ізопростану у сироватці крові зменшився на 28,07 % при лікуванні бісопрололом з індапамідом (1-ша група, $n = 10$) на 25 % при лікуванні кандесартаном з лацидипіном (2-га група) та на 40 % при лікуванні фозиноприлом з гідрохлортіазидом (3-тя група), табл. 5.

Отже, комбінація фозиноприлу натрію з гідрохлортіазидом виявилась кращою з пере-

лічуваних у відношенні зменшення проявів оксидативного стресу на підставі зменшення рівня 8-ізопростану протягом лікування у стаціонарі. При комбінованій терапії хворих 1-ї та 2-ї груп динаміка зниження рівня 8-ізопростану за період лікування у стаціонарі мала аналогічну тенденцію.

При аналізі отриманих даних у невеликої кількості хворих через 2 місяці від початку лікування за 3-ю схемою рівень 8-ізопростану у сироватці крові зменшився на 63,98 % – до $(10,16 \pm 7,61)$ пг/мл від початкового рівня і відповідно у 2,8 раза став нижчим; при лікуванні за 2-ю схемою рівень 8-ізопростану зменшився на 78,68 % – до $(2,42 \pm 1,49)$ пг/мл порівняно з початковим рівнем і в 4,7 раза став нижчим. При лікуванні за 1-ю схемою рівень 8-ізопростану продовжував зменшуватися на 58,35 % від початкового рівня – до $(12,3 \pm 7,27)$ пг/мл, тобто став у 2,4 раза нижчим.

Під впливом лікування пацієнтів трьома схемами комбінованої антигіпертензивної терапії відмічалось поліпшення самопочуття, зменшення інтенсивності й частоти виникнення головного болю, запаморочення, болю в ділянці серця, втомлюваності, збільшення толерантності до фізичних навантажень. Всі пацієнти, які отримували лікування за однією із схем, були виписані із стаціонара в задовільному стані.

Висновки

1. В процесі лікування хворих на гіпертонічну хворобу з надмірною масою тіла та ожирінням різними схемами комбінованої антигіпертензивної терапії зменшується напруга оксидативного стресу, що проявляється зниженням рівня 8-ізопростану і підвищенням активності СОД і каталази.

3. Встановлено, що в лікуванні гіпертонічної хвороби у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням перевагу слід надати комбінації

Таблиця 5. Динаміка рівня 8-ізопростану у сироватці крові на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ з надмірною масою тіла та ожирінням, ($M \pm SD$) пг/мл

Група хворих	До лікування	Період стаціонарн. лікування	Через 2 міс лікування
1-ша	20,49 17,3	14,74±13,40	12,30±7,28
2-га	12,67±9,63	9,51±7,42	2,42±1,49
3-тя	20,20±11,97	12,12±5,37	10,16±7,61

Примітка. $p \leq 0,05$.

бісопрололу з індапамідом завдяки присутності антиоксидантних властивостей у індапаміді.

4. Для лікування гіпертонічної хвороби у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням з наявністю оксидативного стресу рекомендується використовувати комбінацію пре-

паратів із групи антагоністів рецепторів ангіотензину II та антагоністів кальцію, яка мала перевагу в порівнянні з лікуванням комбінацією β -адреноблокатора і діуретика на підставі зниження рівня 8-ізопростану протягом двох місяців лікування.

Список літератури

1. *Ruilope L.M.* Reducing cardiovascular risk in hypertension patients / L.M. Ruilope. 2007. – P. 53.
2. *Сіренко Ю.М.* Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю.М. Сіренко. – Донецьк: Видавець О.Ю. Заславський, 2010. – 384 с.
3. ACCF/ AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents / S. Aronow, J. Fleg, C. Pepine [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 2434–2506.
4. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* / ed. by J. Cammy, T. Luscher, P. Serruys. – N.Y.: Oxford University Press Inc., 2009. – 1424 p.
5. *Коваленко В.Н.* Проблемы диагностики и ведения больных с метаболическим синдромом / В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукат, А.Ю. Яковенко // *Укр. кардиол. журнал*. – 2006. – № 4. – С. 98–105.
6. Оксидативный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Менщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков [и др.]. – М.: Слово, 2006. – 553 с.
7. *Brunton L.* The pharmacological basis of therapeutics / L. Brunton, B. Chabner, B. Kholman. – McGraw-Hill, 2011. – 1808 p.
8. Combination therapy in hypertension / A. Gradman, J. Basile, B. Carter, G. Bakris // *J. Am. Society of Hypertension*. – 2010. – Vol. 4. – P. 42–50.
9. *Верткин А.Л.* Лечение артериальной гипертензии: комбинация лекарственных средств и комбинированные препараты / А.Л. Верткин, А.В. Тополянский // *Рус. мед. журн.* – 2010. – № 18. – С. 708–710.
10. *Morris M.Y.* Cardiovascular and metabolic effects of obesity / M.Y. Morris // *Clin. and Exp. Pharmacology and Physiology*. – 2008. – Vol. 35. – P. 416–419.
11. The effect of physical activity and body mass index on cardiovascular, cancer and all-cause mortality among 47212 middle-aged Finnish men and women / G. Hu, J. Tuomilehto, K. Silventoinen [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disor.* – 2005. – Vol. 29. – P. 894–902.
12. Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертензии: документ рабочей группы Европейского общества гипертензии / *Артериальная гипертензия*. – 2010. – № 1 (9). – С. 63–105.
13. 2007 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension / *J. Hypertension*. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
14. *Kahn R.* Metabolic syndrome what is the clinical usefulness / R. Khan // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 1892–1893.
15. *Zidek W.* Blood pressure control and components of the metabolic syndrome: the GOOD survey / W. Zidek, L. Naditch-Brule, S. Perlini [et al.] // *J. Cardiovascular Diabetology*. – 2009. – Vol. 8. – P. 51.
16. *Zayika M.N.* 8-isoprostane as a marker of oxidative stress at the patients with chronic heart failure / M.N. Zayika, O.N. Kovalyova // *Sixteen Europ. Meeting on Hypertension*. – Madrid (Spain), 2006. – P. 341.
17. Reduction in molecular synthesis or enzyme activity of superoxidesmutases and catalase contributes to oxidative stress and neurogenic hypertension in spontaneously hypertensive rats / S.H.H. Chan, M.H. Tai, C.Y. Li [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2006. – Vol. 40. – P. 2028–2039.
18. *Арутюнян А.В.* Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина. – СПб., 2000. – С. 44–49.
19. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2 т. / В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2002. – Т. 1. – 400 с.

О.Н. Ковалёва, Н.Н. Герасимчук, Н.А. Сафаргалина-Корнилова

УРОВЕНЬ 8-ИЗОПРОСТАНА И АКТИВНОСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ И КАТАЛАЗЫ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

В процессе лечения больных гипертонической болезнью с избыточной массой тела и ожирением по разным схемам комбинированной антигипертензивной терапии уменьшается напряжение оксидативного стресса, что проявляется снижением уровня 8-изопростаана и повышением активности супероксиддисмутазаы и каталазаы. Установлено, что с целью влияния на оксидативный стресс предпочтение в лечении больных гипертонической болезнью с избыточной массой тела и ожирением рекомендуется отдать комбинации β -адреноблокатора (бисопролола) с диуретиком индапамидом в связи с наличием у последнего антиоксидантных свойств. С учётом снижения уровня 8-изопростаана, как главного маркера оксидативного стресса, на протяжении двух месяцев лечения у больных с избыточной массой тела и ожирением рекомендуется использовать комбинацию препаратов из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II (кандесартана) и антагонистов кальция (лацидипина), которая имела преимущества в сравнении с лечением больных комбинацией бисопролола с индапамидом и комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) фозиноприла с диуретиком (гидрохлортиазидом).

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, оксидативный стресс, 8-изопростаан, супероксиддисмутаза, каталаза, кандесартан, лацидипин, бисопролол, индапамид, фозиноприл, гидрохлортиазид.

O.N. Kovaleva, N.N. Gerasimchuk, N.A. Safargalina-Kornilova

LEVEL OF THE 8-ISOPROSTAN AND ACTIVITY OF THE SUPEROXIDEDYSMUTASE AND KATALASE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION WITH OVERWIGHT AND OBESITY BY COMBINATION ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

In the treatment of the patients with essential hypertension with overweight and obesity by different combination antihypertensive therapy reduces oxidative stress, which is manifested by decreased levels of 8-isoprostane and increased activity of superoxidedismutase and katalase. In order to impact on the environment by increasing the activity of SOD and catalase should be preferred in the treatment of the patients with EH with overweight and obesity by combination β -adrenoblocker Bisoprolol with a diuretic Indapamide, thanks to the antioxidant properties of Indapamide. Based by decreased levels of 8-isoprostane, such us main marker of oxidative stress for two months of treatment in patients with overweight and obesity should use a combination of drugs from the group of angiotensin II receptors antagonists Candesartan with calcium antagonists lacidipine, which had advantages as compared with the treatment of patients by combination of Bisoprolol and Indapamide, by combination of angiotensin converting enzyme inhibitors Fosinopril and diuretic Hydrochlorothiazide.

Key words: hypertension, oxidative stress, 8-isoprostane, superoxidedysmutase, katalase, Candesartan, Lacidipine, Bisoprolol, Indapamide, Fosinopril, Hydrochlorothiazide.

Поступила 18.03.13

УДК 616.12-008.331.1-056.52:616.124.3-007.6

О.В. Гончарь, О.М. Щедров, В.Т. Хмара*, А.Т. Хмара**

Харківський національний медичний університет

**КЗОЗ «Харківська міська лікарня № 3»*

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ОЖИРІННЯМ

Досліджено особливості геометрії лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності і ступеня ожиріння. Виявлена тенденція до збільшення абсолютної і відносної товщини стінок, маси міокарда, а також до зменшення індексу сферичності лівого шлуночка по мірі збільшення індексу маси тіла. У хворих із ожирінням виявлено переважання концентричних патернів ремоделювання внаслідок зменшення доли пацієнтів із ексцентричною гіпертрофією і нормальною геометрією лівого шлуночка.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, гіпертонія міокарда, кардіоваскулярне ремоделювання.

Метаболічний синдром (МС) – це комплекс обмінних порушень, що обумовлений зниженням чутливості тканин до інсуліну (інсулінорезистентністю). Діагноз МС встановлюється при поєднанні абдомінального ожиріння з артеріальною гіпертензією (АГ), дисліпідемією, гіперглікемією натщесерце, порушенням толерантності до глюкози [1, 2]. За даними експертів ВООЗ, ми маємо справу з пандемією ХХІ ст.: в розвинених країнах серед населення вікової категорії понад 30 років поширеність МС становить приблизно 10–20 %, і в найближчі 25 років очікується збільшення темпів його зростання на 50 % [1, 3]. Встановлено, що наявність МС є передумовою швидкого розвитку і несприятливого прогнозу захворювань серцево-судинної системи, які є основною причиною смертності та інвалідизації населення в усіх розвинених країнах світу, в тому числі і в Україні [4–7]. При цьому АГ – один із головних компонентів МС, є провідним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця й цереброваскулярних захворювань, які на 88,1 % визначають рівень смертності від патології системи кровообігу [1, 5, 8].

Одним із найбільш ранніх уражень органів-мішеней, що майже завжди супроводжує перебіг і значною мірою обумовлює прогноз гіпертонічної хвороби (ГХ), є структурно-функціональна перебудова лівого шлуночка (ЛШ) серця [1, 8, 9]. Тенденцією сьогодення у визначенні цього процесу є поступова відмова від терміну

«гіпертрофія» як такого, що не повною мірою відображує сутність змін у міокарді, на користь більш змістовного – «ремоделювання» [10].

У зв'язку з викладеним актуальним є визначення характеру змін геометрії ЛШ у хворих на ГХ із ожирінням як групи, що має ризик несприятливого перебігу захворювання з раннім розвитком ускладнень.

Мета роботи – вивчити особливості ремоделювання міокарда ЛШ у пацієнтів із АГ і ожирінням.

Матеріал і методи. Обстежено 82 пацієнта з ГХ (34 чоловіки і 48 жінок). Хворі були розподілені на три групи: 1-ша – пацієнти з нормальною масою тіла і передожирінням ($IMT < 30$ кг/м², $n=26$, у тому числі 12 чоловіків і 14 жінок), середній вік 57,5 (51,0; 62,0) років; 2-га – хворі на АГ із ожирінням I ст. ($30 \leq IMT < 35$ кг/м², $n=30$, 14 чоловіків, 16 жінок), середній вік 59,0 (52,0; 67,0) років; 3-тя – пацієнти з ожирінням II–III ст. ($IMT \geq 35$ кг/м², $n=26$, 8 чоловіків, 18 жінок), середній вік 60,0 (57,0; 63,0) років. Звертає на себе увагу переважання жінок (69,2 % проти 30,8 % чоловіків, $p=0,009$) у групі хворих із ожирінням II–III ст. Вірогідних міжгрупових відмінностей у віці обстежених виявлено не було.

Верифікацію діагнозу ГХ проводили згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів [9]. Діагноз ожиріння встановлювали відповідно до класифікації ВООЗ [1, 3]. Критеріями виключення хворих з дослідження були

© О.В. Гончарь, О.М. Щедров, В.Т. Хмара, А.Т. Хмара, 2013

наявність нестабільної стенокардії, постійної форми фібриляції передсердь, ниркової недостатності, декомпенсованих захворювань печінки (підвищення рівня трансаміназ більше ніж у 3 рази, загального білірубину – більше ніж у 2 рази), гіпер- або гіпофункції щитовидної залози, онкопатології.

Обстеження пацієнтів проводили за стандартним протоколом згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів, включаючи ультразвукове дослідження (УЗД) серця у М- та В-режимах. Тип ремоделювання ЛШ визначали за класифікацією A. Ganau (1992) [11].

Статистичну обробку даних виконано з використанням непараметричних критеріїв Манна–Уїтні (U) та Пірсона (χ^2) внаслідок особливостей розподілу, що відрізнявся від нормального хоча б у одній групі хворих для переважної більшості параметрів. Результати подані як Me (LQ; UQ), де Me – медіана ознаки, LQ – нижній квартиль, UQ – верхній квартиль.

Результати та їх обговорення. З метою більш детального вивчення впливу наявності і ступеня ожиріння на особливості геометрії ЛШ, а також докладнішої характеристики обстежених пацієнтів проаналізували антропометричні показники хворих, які були включені в дослідження (табл. 1).

Як видно із даних табл. 1, не тільки ІМТ, але й маса тіла, окружність талії (ОТ) і стегон (ОС) вірогідно збільшувалися по мірі прогресування ожиріння. Привертає увагу тенденція до зниження співвідношення ОТ/ОС – класичного маркера абдомінального ожиріння – у 3-й групі обстежених. Можливим поясненням цього, а також більш низького зросту хворих названої групи є переважання в ній жінок, які у порівнянні з чоловіками більш схильні до накопичення жирової тканини в ділянці стегон.

Аналіз морфологічних параметрів ЛШ, отриманих при УЗД серця в М-режимі, також виявив ряд закономірностей (табл. 2).

Привертає увагу недостатнє у порівнянні з площею тіла збільшення по мірі прогресування ожиріння кінцево-діастолічного об'єму (КДО) ЛШ, що проявлялося тенденцією до зменшення кінцево-діастолічного індексу (КДІ) від групи до групи. Кінцево-систоличний індекс (КСІ) ЛШ також зменшувався, проте міжгрупові відмінності не досягали рівня значущості. Більш вірогідним було зниження ударного індексу (УІ) ЛШ, оскільки по мірі прогресування ожиріння зменшувався не тільки індексований показник, але й безпосередньо ударний об'єм (УО) ЛШ.

Таблиця 1. Антропометричні показники обстежених пацієнтів

Показник	Хворі на АГ без ожиріння (n=26)	Хворі на АГ з ожирінням I ст. (n=30)	Хворі на АГ з ожирінням II–III ст. (n=26)
Зріст, см	165,5 (160; 174)	170 (163; 180) p* > 0,05	164 (159; 170) p* > 0,05 p# = 0,025
Маса тіла, кг	73,35 (67,4; 80,0)	94,75 (82,0; 102,5) p* < 0,001	104,4 (98,0; 112,0) p*# < 0,001
ІМТ, кг/м ²	27,2 (26,0; 28,3)	31,4 (30,7; 33,2) p* < 0,001	38,6 (35,8; 40,8) p*# < 0,001
ОТ, см	100 (97; 103)	112,5 (106; 115,5) p* < 0,001	121 (116; 126) p*# < 0,001
ОС, см	104 (101; 107)	113,5 (109; 120) p* < 0,001	126 (120; 131) p*# < 0,001
ОТ/ОС	0,96 (0,93; 0,98)	0,96 (0,91; 1,02) p* > 0,05	0,94 (0,91; 1,04) p*# > 0,05

Примітка. p* – у порівнянні з групою хворих на АГ без ожиріння; p# – у порівнянні з групою хворих на АГ з ожирінням I ст.

Тут і в табл. 2.

Таблиця 2. Морфологічні параметри лівого шлуночка серця у хворих на АГ у залежності від наявності і ступеня ожиріння

Показник	Хворі на АГ без ожиріння (n=26)	Хворі на АГ з ожирінням I ст. (n=30)	Хворі на АГ з ожирінням II-III ст. (n=26)
Кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ, мл	126,1 (114,4; 149,9)	129,8 (121,0; 154,3) p* > 0,05	140,7 (113,4; 158,8) p** > 0,05
Кінцево-діастолічний індекс (КДІ) ЛШ	69,4 (63,4; 78,9)	66,1 (60,1; 74,9) p* = 0,061	65,2 (49,3; 76,0) p* = 0,081 p# > 0,050
Кінцево-систолічний об'єм (КСО) ЛШ, мл	42,7 (28,8; 50,9)	41,9 (24,6; 54,4) p* > 0,05	40,9 (32,2; 47,1) p** > 0,05
Кінцево-систолічний індекс (КСІ) ЛШ	23,7 (15,6; 27,5)	20,6 (13,5; 25,4) p* > 0,05	19,4 (15,2; 23,3) p** > 0,05
Ударний об'єм (УО) ЛШ, мл	90,2 (81,7; 98,6)	92,6 (79,7; 111,4) p* > 0,05	96,2 (74,1; 119,6) p** > 0,05
Ударний індекс (УІ) ЛШ	50,5 (42,6; 55,1)	45,3 (37,5; 53,1) p* = 0,055	41,9 (33,1; 55,3) p** = 0,053 p# = 0,050
Міжшлуночкова перегородка, мм	12,3 (10,3; 13,6)	14,1 (12,0; 16,7) p* = 0,003	13,6 (11,7; 16,0) p* = 0,018 p# > 0,050
Задня стінка ЛШ, мм	11,2 (10,0; 12,4)	12,9 (11,3; 14,0) p* = 0,003	11,7 (10,7; 13,3) p* = 0,073 p# > 0,050
Відносна товщина стінок (ВТС) ЛШ	0,429 (0,408; 0,484)	0,512 (0,443; 0,601) p* = 0,001	0,487 (0,431; 0,560) p* = 0,029 p# > 0,050
Індекс сферичності ЛШ у діастолу (I _{сфд})	0,690 (0,645; 0,766)	0,668 (0,580; 0,728) p* = 0,083	0,671 (0,626; 0,784) p** > 0,05
Індекс сферичності ЛШ у систолу (I _{сфс})	0,516 (0,451; 0,556)	0,460 (0,402; 0,497) p* = 0,011	0,483 (0,459; 0,576) p** > 0,05
Маса міокарда (ММ) ЛШ, г	248,3 (203,0; 296,6)	275,7 (234,0; 375,7) p* = 0,016	284,0 (223,5; 337,0) p* = 0,055 p# > 0,050
Індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ, г/м ²	136,3 (118,5; 155,5)	145,4 (116,9; 166,2) p* > 0,05	128,9 (112,7; 160,2) p** > 0,05
Фракція викиду ЛШ, %	69,6 (66,4; 74,9)	68,8 (64,1; 77,3) p* > 0,05	67,9 (64,7; 72,8) p** > 0,05

Індекс сферичності ЛШ, що розраховувався як відношення поперечного розміру ЛШ до поздовжнього, зменшувався у хворих із ожирінням, також досягаючи мінімальних значень у обстежених 2-ї групи. Даний факт був розцінений як відображення характерних змін геометрії ЛШ, що супроводжували збільшення

ІМТ серед масиву включених до дослідження хворих. Так, вірогідно збільшувалися разом із ІМТ товщина міжшлуночкової перегородки і задньої стінки, а також відносна товщина стінок ЛШ, досягаючи максимуму в групі пацієнтів із I ступенем ожиріння. Деяко менші значення названих показників спостерігались

у обстежених 3-ї групи. Можливим поясненням цього феномену була виявлена тенденція до незначного зниження діастолічного і середнього АТ у хворих із II–III ступенями ожиріння: 80 (80; 90) проти 90 (80; 95) мм рт. ст. у обстежених 2-ї групи, $p > 0,05$, і 101,7 (96,7; 110,0) мм рт. ст. проти 107,7 (96,7; 118,3) мм рт. ст. у групі хворих на ГХ із ожирінням I ступеня відповідно, $p > 0,05$.

Маса міокарда ЛШ також характеризувалася вірогідним збільшенням від 1-ї до 3-ї групи обстежених, досягаючи максимальних значень у хворих на ГХ із ожирінням II–III ступеня. Звертає на себе увагу той факт, що індекс маси міокарда не виявив залежності від ІМТ: дещо підвищившись у хворих 2-ї групи, у пацієнтів 3-ї групи він був навіть нижчим, ніж у хворих на АГ без ожиріння ($p > 0,05$).

При аналізі фракції викиду ЛШ, незважаючи на наявну тенденцію до незначного зниження показника по мірі прогресування ожиріння, вірогідних відмінностей між групами обстежених також не було виявлено.

Враховуючи виявлені характерні зміни в абсолютній і відносній товщині стінок, а також показниках маси ЛШ, проаналізували розподіл різних типів геометрії ЛШ (за класифікацією A. Ganaou) в залежності від наявності і ступеня ожиріння (табл. 3).

Як видно із даних табл. 3, у обстежених пацієнтів приєднання ожиріння до ГХ асоціювалося з вірогідним підвищенням питомої ваги пацієнтів з концентричними патернами ремоделювання ЛШ ($p = 0,011$ для групи хворих із ожирінням I ступеня, $p = 0,029$ для групи хворих із ожирінням II–III ступеня). При цьому найбільш вираженим було підвищення кількості пацієнтів із концентричною гіпертрофією ЛШ перш за все за рахунок зменшення кількості хворих із ексцентричною гіпертрофією, які склали абсолютну більшість серед обстежених 1-ї групи. Зменшувалася також питома вага хворих із нормальною геометрією ЛШ, досягаючи мінімального значення серед пацієнтів із ожирінням II–III ступеня. Хворі з гіпертрофією ЛШ склали статистично значущу більшість у всіх групах обстежених, при цьому серед хворих із ожирінням вірогідно більше було тих, що мали концентричну гіпертрофію ЛШ порівняно з тими, що мали ексцентричну.

Висновки

Для хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім ожирінням у порівнянні з групою ізольованої АГ характерним було переважання концентричної гіпертрофії лівого шлуночка за рахунок зменшення кількості пацієнтів із ексцентричною гіпертрофією та нормальною гео-

Таблиця 3. Розподіл типів геометрії лівого шлуночка серця у хворих на АГ у залежності від наявності та ступеня ожиріння

Показник	Хворі на АГ без ожиріння (n=6)	Хворі на АГ з ожирінням I ст. (n=30)	Хворі на АГ з ожирінням II–III ст. (n=26)
Нормальна геометрія ЛШ, абс. (%)	5 (19,2) $p^{\#} > 0,05$	3 (10,0) $p^* > 0,050$ $p^{\wedge} < 0,001$	2 (7,7) $p^* > 0,050$ $p^{\wedge} = 0,002$
Концентричне ремоделювання (КР ЛШ), абс. (%)	2 (7,7) $p^{\wedge} = 0,041$ $p^{\#} = 0,011$	3 (10,0) $p^* > 0,050$ $p^{\wedge} < 0,001$	5 (19,2) $p^* > 0,050$ $p^{\wedge} = 0,023$
Концентрична гіпертрофія (КГ ЛШ), абс. (%)	8 (30,8) $p^{\#} > 0,05$	19 (63,3) $p^* = 0,017$ $p^{\#} < 0,001$	13 (50,0) $p^* > 0,050$ $p^{\#} = 0,049$
Ексцентрична гіпертрофія (ЕГ ЛШ), абс. (%)	11 (38,5) $p^{\wedge} > 0,05$	4 (13,3) $p^* = 0,035$ $p^{\wedge} < 0,001$	6 (23,1) $p^* > 0,050$ $p^{\wedge} = 0,049$

Примітка. p^* – у порівнянні з хворими на АГ без ожиріння; p^{\wedge} – з хворими з КГ ЛШ та $p^{\#}$ – з хворими з ЕГ ЛШ.

метрією лівого шлуночка. Збільшувалась також кількість хворих із концентричним ремоделюванням. Зростання у групах обстежених із ожирінням питомої ваги концентричних патернів ремоделювання лівого шлуночка відображалося у збільшенні абсолютної та відносної товщи-

ни стінок, маси міокарда, а також у зменшенні індексу сферичності лівого шлуночка.

Перспективою подальших досліджень є поглиблене вивчення діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням.

Список літератури

1. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные клинические рекомендации. – М., 2009. – 392 с.
2. Alberti K.G. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Diabet Med. – 2006. – № 23 (5). – С. 469–80.
3. Ожирение и избыточный вес: Информ. бюллетень ВОЗ. – № 311, май 2012 г. // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
4. Населення. Статистична інформація // <http://www.ukrstat.gov.ua>
5. Основні причини високого рівня смертності в Україні. – К.: ВЕРСО-04, 2010 р. – 60 с.
6. Impact of obesity on total and cardiovascular mortality – fat or fiction? / B. Cepeda-Valery, G.S. Pressman, V.M. Figueredo, A. Romero-Corral // Nat. Rev. Cardiol. – 2011. – № 8 (4). – С. 233–237.
7. A systematic review of the literature concerning the relationship between obesity and mortality in the elderly / L.M. Donini, C. Savina, E. Gennaro [et al.] // J. Nutr. Health Aging. – 2012. – № 16 (1). – С. 89–98.
8. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія. – Донецьк, 2010. – 384 с.
9. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік) / Робоча група з артеріальної гіпертензії УАК // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – № 1 (21). – С. 96–152.
10. Towards a re-definition of cardiac hypertrophy through a rational characterization of left ventricular phenotypes: a position paper of the Working Group «Myocardial Function» of the ESC / R. Knoll, G. Iaccarino, G. Tarone [et al.] // Eur. J. Heart Failure. – 2011. – № 13. – С. 21–30.
11. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – № 19. – С. 1550–1558.

О.В. Гончарь, О.М. Щедров, В.Т. Хмара, А.Т. Хмара

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ОЖИРЕНИЕМ

Исследованы особенности геометрии левого желудочка у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия и степени ожирения. Выявлена тенденция к увеличению абсолютной и относительной толщины стенок, массы миокарда, а также к уменьшению индекса сферичности левого желудочка по мере увеличения индекса массы тела. У больных с ожирением выявлено преобладание концентрических паттернов ремоделирования в результате уменьшения доли пациентов с эксцентрической гипертрофией и нормальной геометрией левого желудочка.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, гипертрофия миокарда, сердечно-сосудистое ремоделирование.

O.V. Honchar, O.M. Shchedrov, V.T. Hmara, A.T. Hmara

PECULIARITIES OF LEFT VENTRICULAR REMODELLING IN OBESE PATIENTS WITH HYPERTENSION

Peculiarities of left ventricular geometry in hypertensive patients depending on the presence and degree of obesity have been investigated. The tendency to increase in absolute and relative wall thickness, myocardial mass and decrease in left ventricular sphericity index along with increase in the body mass index has been revealed. The prevalence of concentric remodelling patterns was observed in obese patients due to reducing the number of patients with excentric hypertrophy and normal left ventricular geometry.

Key words: essential hypertension, obesity, myocardial hypertrophy, cardiovascular remodelling.

Поступила 26.02.13

УДК 616.24-007.271-036.12-057-092-018.2-007.17

В.А. Капустник, А.Я. Меленевич

Харьковский национальный медицинский университет

РОЛЬ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЁГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Проведён анализ возможной взаимосвязи между наследственными нарушениями соединительной ткани и хроническим обструктивным заболеванием лёгких. Высказывается мнение, что на основе дальнейшего изучения роли наследственных нарушений соединительной ткани в формировании хронического обструктивного заболевания лёгких возможно создание эффективных целенаправленных методов ранней профилактики, лечения и реабилитации.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, дисплазия, фиброз, хроническое обструктивное заболевание лёгких.

За последние 20–25 лет изменилось классическое клиническое течение многих известных болезней, наблюдаются прогрессирующее увеличение в популяции количества лиц с диспластическим фенотипом, рост аллергических и аутоиммунных заболеваний, учащаются случаи внезапной смерти среди населения разных возрастных групп [1, 2]. Данные явления рассматриваются как результат воздействия новых мутагенных факторов социального, техногенного и экологического характера, которые формируют увеличение так называемого генетического груза [2]. С начала 90-х годов прошлого века публикуются работы, объясняющие масштабность патоморфоза многих болезней дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Из-за полиорганности и полисистемности поражений при ДСТ возникает необходимость изучения данной проблемы с привлечением учёных различных специальностей [1–4].

Точные статистические данные о распространённости ДСТ отсутствуют, что связано с различными терминологическими, классификационными и диагностическими подходами, а также с возрастными, половыми и этническими особенностями распределения отдельных признаков. По данным различных авторов, частота ДСТ составляет от 9 до 85 % [1–6].

ДСТ – наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ), связанные с дефектами

синтеза и/или распада белков экстрацеллюлярного матрикса, объединённые в синдромы и фенотипы на основе общности фенотипических и клинических проявлений [7].

Соединительная ткань составляет более 50 % массы человеческого тела и выполняет в организме многочисленные функции: трофическую, оксигенирующую, защитную, опорную, механическую, гомеостатическую, структурообразующую. Системность поражения при патологии соединительной ткани во многом связана со всеобъемлющим распространением её в организме человека [1, 8]. Собственно соединительная ткань представлена рыхлой и плотной соединительной тканью. Рыхлая соединительная ткань представлена в организме повсеместно: составляет строму органов, окружает кровеносные сосуды, нервы, мышцы, фасции, образует базальную мембрану клеток, артерии мышечного типа, артериолы и состоит из клеток и внеклеточного матрикса. В организме происходит постоянное обновление компонентов рыхлой соединительной ткани: клеток (фибробласты, тучные, плазматические, эндотелиальные клетки, а также клетки крови), межклеточного вещества (внеклеточный матрикс). Межклеточное вещество – полужидкий, вязкий гель, в котором располагаются клетки и волокна соединительной ткани (коллагеновые, эластические и ретикулярные). Фибро-

© В.А. Капустник, А.Я. Меленевич, 2013

бласты участвуют в синтезе волокон соединительной ткани, протеогликанов, гликозаминогликанов, липидов, простагландинов, циклических нуклеотидов. Тучные клетки синтезируют гепарин, протеолитические ферменты, мукополисахариды, при их деградации образуются гистамин, серотонин, эозинофильный фактор. Коллагеновые волокна состоят из фибриллярных белков коллагенов – основного компонента экстрацеллюлярного матрикса. Коллагенами обеспечивается поддержание структурной целостности тканей, агрегации тромбоцитов, хемотаксис, участие в онто- и органогенезе. Эластические волокна — компоненты внеклеточного матрикса, поддерживают упругость тканей (легко растягиваются и сокращаются). Потеря эластических волокон сопровождает процесс старения и приводит к развитию тяжёлых состояний (эмфизема лёгких и др.). Ретикулярные волокна располагаются в строме органов, где рыхлая соединительная ткань связана с капиллярами, нервными и мышечными волокнами, в кроветворных тканях. Плотная соединительная ткань подразделяется на плотную неоформленную и плотную оформленную. Плотная неоформленная соединительная ткань состоит из коллагеновых волокон, лежащих либо в одной плоскости, либо в разных направлениях, либо беспорядочно, что позволяет выдерживать большое растяжение в направлении хода волокон (апоневрозы, сетчатый слой дермы, капсулы и оболочки селезёнки, лимфатических узлов, мышц, нервов). Плотная соединительная ткань состоит из определённо направленных и строго упорядоченных в одной плоскости коллагеновых волокон, что придает ткани особую прочность на разрыв. Плотная оформленная соединительная ткань образует связки, сухожилия, хрящи, кости. Принципиальное отличие соединительной ткани от любого типа ткани – избыток внеклеточной матрицы при сравнительно небольшом числе клеток, составляющих ткань. В молекулярной биологии внеклеточная матрица определена как сложная сеть, сформированная многочисленными структурными макромолекулами (протеогликанами, коллагенами, эластином). Взаимодействуя друг с другом и с клетками, они поддерживают целостность тканей. Матрица обеспечивает среду, в которой мигрирующие клетки могут перемещаться и взаимодействовать друг с другом. Гелеобразная

среда формируется протеогликанами, основными из которых являются хондроитинсульфат протеогликан и гепарансульфат протеогликан. Эти протеогликаны включены в образование основной структуры геля. Мутации в хондроитинсульфат протеогликанах могут приводить к скелетной дисплазии. Гепарансульфат протеогликан участвует в клеточной адгезии, обладает ангиогенными свойствами, генетические дефекты в гене могут вызывать не только скелетную дисплазию, но и хроническую миотонию. Коллагеновые волокна придают соединительной ткани прочность и долговечность. Коллагены – одни из наиболее обильных белков во внеклеточной матрице и в соединительной ткани. В геноме человека около 50 генов, кодирующих различные виды коллагенов, и продукты этих генов образуют более 20 типов коллагеновых волокон [1]. Ремоделирование (деградация или протеолиз) коллагеновых волокон внеклеточной матрицы производится посредством матриксных металлопротеиназ [1, 8]. Несбалансированный протеолиз компонентов внеклеточной матрицы, порождаемый избыточной активностью матриксных металлопротеиназ, деградирующей большинство компонентов внеклеточной матрицы, связан с формированием фиброза, атеросклероза, аневризмой аорты. Активность матриксных металлопротеиназ – один из основных предполагаемых механизмов развития ДСТ с разрушением коллагеновых волокон. Стромелизины, кодируемые генами матриксных металлопротеиназ, способны деградировать протеогликаны, фибронектин, ламинин, коллагены IV типа. В базальных эпителиальных клетках стромелизины активируют экспрессию матрилизина и вместе участвуют в репарации ткани. Нарушение функции этих белков ассоциировано с фиброзом лёгочной и других тканей. Ионы магния, кальция, цинка, железа, меди, а также аскорбиновая кислота, витамин B6 являются специфическими факторами, влияющими на синтез коллагена, эластина [1, 9–11]. Известно, что дефицит магния приводит к увеличению суммарной активности матриксных металлопротеиназ и более агрессивной деградации коллагеновых волокон, что также ухудшает механическую прочность соединительной ткани [12, 13].

Доказана роль в развитии фиброза многих органов, в том числе и в лёгких, эпителиаль-

но-мезенхимальной трансформации. Эпителиально-мезенхимальная трансформация – сложный многоступенчатый процесс, характеризующийся потерей эпителием его фенотипических особенностей (Е-кадгерина, обеспечивающего клеточно-клеточную адгезию и полярность клеток, экспрессию цитокератинов) и приобретением свойств мезенхимальных клеток (фибробластоподобную форму, экспрессию виментина, альфа-гладкомышечного актина, способности к инвазии и выработке экстрацеллюлярного матрикса) [14].

Ведущую роль в формировании необратимого компонента бронхиальной обструкции при хроническом обструктивном заболевании лёгких (ХОЗЛ) играют процессы ремоделирования стенок бронхов и формирование пневмофиброза вследствие повышения активности коллагенообразования и отсутствия эффективной резорбции соединительной ткани. Процесс ремоделирования стенок бронхов и формирование пневмофиброза зависят от многих факторов, главным образом от выраженности и длительности воспаления. Хронический воспалительный процесс в бронхолёгочном аппарате стимулирует опосредованные различными цитокинами и другими факторами процессы накопления фибрина в просвете альвеол и мелких бронхов, сопровождающиеся повышением коллагенообразования в лёгких [15].

ДСТ – полигенно-мультифакториальное состояние, проявляющееся внешними и внутренними фенотипическими признаками и клинически значимыми диспластикозависимыми нарушениями функций органов и систем с прогрессирующим течением [1, 16].

Фенотипические признаки ДСТ многообразны. Используется практическая классификация ДСТ: диспластикозависимые изменения органов и систем и состояния, ассоциированные с ДСТ.

Если диспластикозависимые изменения соответствуют одному из классифицируемых ННСТ, то ставят нозологический диагноз. Если же имеющиеся изменения не укладываются ни в один уже известный диспластический синдром, то такой тип ННСТ относят к неклассифицируемому или недифференцированному ДСТ [7, 17–19].

Следует отметить, что в Международной классификации болезней (МКБ-10) недифференцированные варианты ДСТ не выделены в

отдельную рубрику, что, несомненно, затрудняет работу практического врача. Проявления ДСТ можно найти почти во всех разделах МКБ-10. При внимательной работе с классификацией можно найти соответствующий код для любого проявления ДСТ. Например, диагноза «I34.1. Пролапс митрального клапана», «I71.2. Аневризма и расслоение аорты», «I83. Варикозное расширение вен нижних конечностей» в рубрике I00–99 «Болезни системы кровообращения» отчётливо характеризуются нарушениями структуры соединительной ткани. Другие примеры: «H52.1. Миопия», «H27.1. Подвывих (вывих) хрусталика», «K07. Аномалии прикуса», «K40. Паховая грыжа», «K41. Бедренная грыжа» и т. д. [12, 19].

На основании клинической и фенотипической общности можно выделять следующие весьма распространённые диспластические синдромы и фенотипы: 1. Первичный пролапс митрального клапана. 2. Марфаноидная внешность. 3. Марфаноподобный фенотип. 4. Элерс-подобный фенотип. 5. Смешанный фенотип. 6. Синдром гипермобильности суставов. 7. Неклассифицируемый фенотип. Помимо перечисленных синдромов и фенотипов необходимо включить в перечень возможных проявлений ДСТ два недиагностических заключения. К ним относятся «повышенная диспластическая стигматизация» и «повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация» [7, 19].

Установлена тесная взаимосвязь между степенью выраженности внешних диспластических изменений и изменениями соединительнотканного каркаса внутренних органов – внутренними фенотипическими признаками с формированием полиорганной патологии [7].

Чем большее число признаков ДСТ имеется у конкретного индивидуума, чем раньше они проявляются, тем достовернее диагноз ДСТ и хуже прогноз. Если в детском возрасте ДСТ выступает преимущественно как ведущая причина патологии, то в среднем возрасте может выступать и как ведущая причина, и как фактор, изменяющий течение «классических» заболеваний. В старшей возрастной категории преобладает влияние ДСТ на течение основной патологии [6, 17].

К бронхолёгочным проявлениям ННСТ относятся трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный коллапс трахеи и крупных брон-

хов); трахеобронхомалія і трахеобронхомегалія; легочна гіпертензія; полікістоз легких; апікальні буллі, підтверджені рентгенографічно; спонтанний пневмоторакс, вентиляційні порушення (обструктивні, рестриктивні, змішані) [1, 17, 20, 21]. Деякі автори описують бронхолегочні зміни при ДСТ як генетично обумовлені порушення архітекtonіки легочної тканини в формі деструкції межальвеолярних перегородок, недорозвитку еластических і м'язових волокон в малих бронхах і бронхіолах, що призводить до підвищенню пружимості і зниженню еластичності легочної тканини [20].

З урахуванням аналізу причинно-слідствених зв'язів ураження органів дихання при ДСТ можна розділити на дві групи. Перша – диспластикозалежні зміни, детерміновані порушенням обмінних процесів в з'єднательній тканині. Ці зміни охоплюють усе трахеобронхіальне дерево і лежать в основі окремих патологічних синдромів: вроджена трахеобронхомалія і трахеобронхомегалія, синдром Вільямса – Кемпбелла. Друга зв'язана з виникненням патологічних процесів, асоційованих з ДСТ. В результаті морфологічних змін в стінці бронхів вроджена слабкість з'єднательнотканних структур легочної тканини сприяє розвитку вегетативних порушень регуляції дихання, а також порушенню механіки дихання, найбільш яскравим прикладом чого є трахеобронхіальна дискінезія [20]. Вроджений морфологічний дефект хрящового і з'єднательнотканного каркаса трахеї і бронхів («розм'ягчення») призводить до підвищеної подвижності трахеї і бронхів, сприяючи виникненню бронхоектазов, пневмосклеротических змін. Виявлено підвищення подвижності трахеї і бронхів в час дихальних маневрів — трахеобронхіальна дискінезія з надмірною інвагінацією мембранозної стінки (експіраторний пролапс) з високою частотою розвитку бронхоспазму периферических бронхів. ДСТ сприяє прогресуванню фіброзу легочної тканини. Порушення функції з'єднательної тканини не тільки змінює перебіг легочних захворювань, але і призводить до невідворотних змін, формують важкі ускладнення, погіршує прогноз хвороби [22].

При ДСТ має місце порушення формування еластического каркаса легких, що обумовлює клапанний механізм бронхіальної обструкції і утворення емфізематозних булл, наслідком яких може бути спонтанний пневмоторакс. Вроджений дефект хрящового і з'єднательнотканного каркаса трахеї і бронхів призводить до підвищеної їх подвижності, виникненню бронхоектазов, пневмосклероза. Трахеобронхіальна дискінезія сприяє розвитку бронхіальної обструкції і хроніческого кашлю, а за допомогою механізму гіпервентиляції і локального запалення призводить до розвитку емфіземи легких, хроніческого бронхіту і легочного серця [7, 20].

З віком на фоні посилення вираженості деформацій скелета може страждати і бронхолегочна система. При розвитку тугоподвижності в реберно-позвоночно-грудинних з'єднаннях починає страждати торакодіафрагмальний апарат. Останнє сприяє рестриктивним порушенням функції зовнішнього дихання, які вважаються специфічною формою диспластикозалежних порушень механіки дихання у осіб з ДСТ [6, 17].

Крім того, при ДСТ відбувається порушення функції мукоциліарного кліренсу, що сприяє погіршенню елімінації патогенних агентів в умовах зміненої імунної реактивності і сприяє тривалій персистенції інфекційних агентів [1].

Бронхолегочна патологія на фоні ННСТ відрізняється особливо важким перебігом, схильністю до хронізації запалительного процесу, практично невідворотними обструктивними змінами в легких з клінічними проявленнями бронхоспазму [2].

Предпосылки для виникнення дисплазії складаються в внутрішньому періоді, однак клінічне значення вона може придбати в різні періоди життя людини. Важливу стимулюючу роль в такій «клінічній реалізації» пороку розвитку можуть зіграти різні фактори зовнішньої і внутрішньої середовища, в тому числі і несприятливі виробничі умови [23].

Клініко-діагностическі симптоми захворювань дихальної системи у працюючих в несприятливих умовах зовнішньої середовища (вплив виробничої пилі і т. п.) при наявності дисплазії з'єднательної тканини

реєструються статистично достовірно чаще і формуються при значимо меншому стажі: бронхіт від пилу хризотил-асбеста – на 7 років, силікоз – на 4 роки, токсико-пилевої бронхіт і пневмоконіоз від впливу сумішної пилу – на 3,5 роки, асбестоз – на 2,5 роки [23]. У хворих з ознаками дисплазії з'єднаної тканини достовірно раніше настає декомпенсація захворювань легких. Данню категорію пацієнтів слід розглядати як групу ризику по ранньому формуванню пилевої патології. В умовах впливу виробничої пилу у пацієнтів з проявами дисплазії з'єднаної тканини достовірно частіше реєструються силікоз і професійний токсико-пилевої бронхіт [23].

Вплив тютюнокуріння реалізується в результаті активації нейтрофільного запалення і вираженого дисбалансу в системі «оксиданти–антиоксиданти» і «протеази–антипротеази» за рахунок зниження загальної антиоксидантної здатності сироватки крові і розвитку відносного дефіциту α 1-антитрипсину. Відмічено підвищення нейтрофільної еластази в мокроті курячих з ДСТ [24]. Статистично достовірно мало місце перевищення показників антител до еластази нейтрофілів тільки у 40 % пацієнтів з ХОЗЛ, причём в групі пацієнтів з ХОЗЛ з нормальними показниками присутствовали представники всіх ступенів тяжкості захворювання, а серед хворих патологічної групи спостерігався рівень, перевищує норму в 2,1 і навіть в 3,3 рази ($p < 0,05$), у пацієнтів з середньтяжким і тяжким перебігом захворювання. Очевидним є розвиток аутоімунної агресії проти з'єднаної тканини у ряду пацієнтів з ХОЗЛ, що, можливо, обумовлено впливом несприятливих факторів (куріння, інфекційні агенти, промислові поллютанти і др.) на фоні індивідуальної генетичної схильності. Подібні зміни спотворюють функцію фібробластів, що веде до розвитку фіброзу, емфізему легких і, як наслідок, незворотних органічних змін [25].

Розроблено діагностичний алгоритм недиференційованих ДСТ, включаючий:

- аналіз клініко-анамнестических даних: збір анамнезу; порівняння з клінічеськи-

ми даними об'єктивного огляду (зовнішні фенотипіческі ознаки ДСТ);

- лабораторну діагностику: біохіміческі (визначення порушень метаболізму колагену: рівень гідроксипроліну і глікозаміногліканів в біологічних рідинках – крові і сечі, а також рівень магнію в еритроцитах (значимо знижений при ДСТ)), генетическі дослідження;

- інструментальні діагностическі методи: рентгенографію органів грудної клітки, електрокардіографію, доплер-ехокардіографію, холтеровське моніторингування, реопульмонографію, спірографію, комп'ютерну томографію (по показанням), а також УЗІ органів брюшної порожнини, фіброгастроуденоскопію (по показанням) і др. К рентгенологіческім ознакам ДСТ відносять зменшення площі легких, високе стояння діафрагми, зміщення середостення в бік патології, деформацію легочного малюнка [1, 4, 26].

На основі аналізу сукупності проявів ДСТ можна прогнозувати тяжкість перебігу основного захворювання [27].

Лікувально-профілактическі заходи при ДСТ розділяють на недиференційовані (загальні) – використовують для всіх пацієнтів з ДСТ з метою запобігання розвитку характерних симптомів і їх ускладнень, а також диференційовані – в залежності від переважаючих симптомів і сформованих ускладнень [1, 19, 20].

При аналізі причин смерті хворих з ДСТ на першому місці стоїть патологія легких і туберкульоз [21], що підтверджує необхідність своєчасної діагностики ДСТ, а також диспластикозалежних і асоційованих станів.

Таким чином, спадкові порушення з'єднаної тканини широко поширені, часто зустрічаються в практиці лікарів різних профілей, служать основою формування різних хроніческіх захворювань, в тому числі хроніческіх обструктивного захворювання легких [18, 23, 27, 28]. Крім того, спадкові порушення з'єднаної тканини змінили клініческі симптоми багатьох захворювань і сприяють формуванню тяжких ускладнень з залученням диспластикозалежних органів. В зв'язі

с этим важно диагностировать данные состояния как можно раньше с последующим проведением комплекса реабилитационно-профилактических мероприятий. Дальнейшее изучение роли и механизма участия наследственных

нарушений соединительной ткани в формировании хронического обструктивного заболевания лёгких откроет новые возможности эффективных целенаправленных методов раннего предупреждения и лечения этого заболевания.

Список литературы

1. *Нестеренко З.В.* Дисплазия соединительной ткани – медико-социальный феномен XXI века / З.В. Нестеренко // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – № 1 (05). – С. 19–25.
2. *Назаренко Л.Г.* Дисплазія сполучної тканини: роль в патології людини і проблемах гестаційного періоду (Огляд) / Л.Г. Назаренко // Жіночий лікар. – 2010. – № 1. – С. 42–48.
3. *Сорокман Т.В.* Епідеміологія та структура дисплазій сполучної тканини в дітей / Т.В. Сорокман, І.В. Ластівка // Здоровье ребенка. – 2009. – № 1 (16). – С. 57–61.
4. *Капустина Л.В.* Патологический гастроэзофаг, рефлюкс и недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей / Л.В. Капустина., С.Ф. Гнусаев, И.И. Иванова / Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. – Тверь, 2011. – Вып. 2. – С. 189–195.
5. *Охапкина О.В.* Регіональні особливості проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини в дитячій популяції Харківського регіону / О.В. Охапкина, Т.В. Фролова // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – № 1 (05). – С. 26–29.
6. Проявления неклассифицированной дисплазии соединительной ткани в зависимости от возраста: прогноз / Н.Я. Доценко, Л.В. Герасименко, С.С. Боев [и др.] // Укр. ревматол. журн. – 2012. – Т. 47 (1). – С. 19–23.
7. Алгоритмы диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов. Теоретические подходы и практическое применение классификации / Э.В. Земцовский, С.В. Реева, Э.Г. Малев [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 2. – С. 162–165.
8. *Капустник В.А.* Патогенетические аспекты вибрационной болезни и заболеваний легких пылевой этиологии (обзор литературы) / В.А. Капустник, О.Л. Архипкина // Медицина сьогодні і завтра. – 2008. – № 4. – С. 91–95.
9. *Нестеренко З.В.* Феномен дисплазии соединительной ткани сердца. Миксоматоз сердечных клапанов / З.В. Нестеренко // Укр. мед. альманах. – 2010. – № 4. – С. 139–144.
10. *Нестеренко З.В.* Социосфера и формирование человека / З.В. Нестеренко // Укр. мед. альманах. – 2010. – № 1. – С. 86–90.
11. *Шостак Н.А.* Гипермобильный синдром: взгляд интерниста / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.А. Котлярова // Совр. ревматология. – 2012. – № 1. – С. 24–29.
12. Нарушения формирования соединительной ткани у детей как следствие дефицита магния / А.Г. Калачева, О.А. Громова, Н.В. Керимкулова [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 3. – С. 59–64.
13. Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters / V. Pinto-Plata, J. Toso, K. Lee [et al.]. – Thorax. – 2007. – Vol. 62. – 595–601.
14. *Моногарова Н.Е.* Роль эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) в патогенезе идиопатического фиброзирующего альвеолита (обычной интерстициальной пневмонии) / Н.Е. Моногарова, И.В. Василенко // Патологія. – 2010. – № 1. – С. 80–83.
15. *Коваленко С.В.* Деякі показники стану сполучної тканини у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / С.В. Коваленко / Укр. терапев. журн. – 2006. – № 4. – С. 54–56.
16. *Яковлев В.М.* Соединительнотканная дисплазия митрального клапана / В.М. Яковлев, Р.С. Карпов, Е.В. Швецова. – Томск: Сиб. изд. дом, 2003. – 144 с.
17. *Земцовский Э.В.* Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. Российские национальные рекомендации. – М., 2009. – 31 с.
18. *Рудой А.С.* Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани: По материалам проекта первых российских национальных рекомендаций / А.С. Рудой, Т.А. Нехайчик. – СПб., 2008. – Сообщение 1. – С. 1–7.

19. *Марушко Ю.В.* Дисплазії сполучної тканини / Ю.В. Марушко // Здоров'я України. – 2012. – № 2–3. – С. 33–35; 48–49.
20. *Борткевич О.П.* Дисплазія сполучної тканини / О.П. Борткевич // Здоров'я України. – 2010, листопад. – Тематичн. номер. – С. 53–55.
21. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани / И.А. Викторова, Г.И. Нечаева, В.П. Конев [и др.] // Российские медицинские вести. – 2009. – № 1. – С. 76–85.
22. *Нестеренко З.В.* Дисплазия соединительной ткани и интерстициальные болезни легких у детей / З.В. Нестеренко // Перинатология и педиатрия. – 2011. – № 4 (48). – № 95–98.
23. *Бугаева И.В.* Клинико-функциональное значение дисплазии соединительной ткани и ее влияние на течение заболеваний, вызванных воздействием факторов внешней среды : автореф. дис. ... докт. мед. наук // И.В. Бугаева. – Тюмень, 2010. – 29 с.
24. Патогенетические аспекты возникновения спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани в зависимости от факта табакокурения / С.Е. Говорова, М.В. Вершинина, В.М. Гершевич [и др.] // Кубанск. научн. мед. вестник. – 2009. – № 6. – С. 41–44.
25. *Агапова Ю.Р.* Антитела к эластазе – предиктор прогрессии дисплазии соединительной ткани при ХОБЛ / Ю.Р. Агапова, А.В. Гулин, Е.В. Малышева // Матер. XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2012. – 124 с.
26. *Суханова Л.А.* Рентгенологічні і комп'ютерно-томографічні ознаки дисплазії сполучної тканини у хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень / Л.А. Суханова, О.П. Шармазанова // Укр. радіол. журн. – 2009. – № 17. – С. 152–156.
27. *Цимбаліста О.Л.* Клінічна характеристика бронхіальної астми у дітей на тлі сполучно-тканинної дисплазії / О.Л. Цимбаліста, В.Б. Дехтяр-Сем'янчук // Астма та алергія. – 2010. – № 1–2. – С. 110.
28. *Алексеевко Е.Ю.* Фенотипический симптомокомплекс дисплазий соединительной ткани у больных первичным остеоартрозом / Е.Ю. Алексеевко // Забайкальск. мед. вестник. – 2011. – № 1. – С. 57–61.

В.А. Капустник, А.Я. Меленевич

РОЛЬ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ФОРМУВАННІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Проведений аналіз можливого взаємозв'язку між спадковими порушеннями сполучної тканини і хронічним обструктивним захворюванням легень. Висловлено думку, що на основі подальшого вивчення ролі спадкових порушень сполучної тканини у формуванні хронічного обструктивного захворювання легень можливе створення ефективних цілеспрямованих методів ранньої профілактики, лікування та реабілітації.

Ключові слова: спадкові порушення сполучної тканини, дисплазія, фіброз, хронічне обструктивне захворювання легень.

V.A. Kapustnyk, A.Ya. Melenevich

ROLE OF HERITABLE DISORDERS OF CONNECTIVE TISSUE IN FORMING OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (LITERATURE REVIEW)

It was dedicated the analysis of probable interrelationship between heritable disorders of connective tissue and chronic obstructive pulmonary disease. Authors come out with a suggestion about the possibility to elaborate a new effective methods of an early prevention, treatment and rehabilitation of chronic obstructive pulmonary disease on the basis of improvement our knowledge about the role of heritable disorders of connective tissue in forming of chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: heritable disorders of connective tissue, dysplasia, fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease.

Поступила 06.03.13

УДК 616.12.-099.72.-058.84-073

В.Н. Погорелов, В.В. Брек, С.В. Денисова, И.В. Волкова, Л.В. Кибенко

Харьковский национальный медицинский университет

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЁГКИХ

У 32 больных хроническим обструктивным заболеванием лёгких с лёгочной гипертензией, получавших антигипертензивный препарат Ко-Ирбесан, изучили показатели лёгочной гемодинамики, вентиляционной функции, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. У обследованных больных отмечались более выраженные антигипертензивный и противоотёчный эффекты, чем в группе сравнения.

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания лёгких, лёгочная гипертензия, Ко-Ирбесан.

В последнее десятилетие отмечается тенденция к росту заболеваний органов дыхания, особенно хронических обструктивных заболеваний лёгких (ХОЗЛ) [1, 2]. Прогрессирование ХОЗЛ неуклонно ведёт к формированию лёгочной гипертензии, которая является одной из причин развития сердечной недостаточности [3–5].

В настоящее время у больных ХОЗЛ доказана активация функции тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая оказывает нейрогуморальные влияния на механизмы регуляции артериального давления и водно-электролитного обмена [6]. Ангиотензин II (АП) является одним из основных медиаторов РААС, осуществляющим свои регуляторные влияния посредством взаимодействия с мембран-ассоциированными рецепторами миокарда и лёгких. Известные эффекты АП – системная и лёгочная вазоконстрикция, гипергемокоагуляция, стимуляция освобождения вазопрессина и альдостерона, модулирование симпатической активности, повышение ретенции натрия и воды в тубулярной системе почек, опосредуются его взаимодействием с АТ₁-рецепторами [7, 8]. Применение в клинической практике блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) II позволило целенаправленно воздействовать на РААС. Ирбесартан – высокоселективный блокатор АТ₁-рецепторов к АП. Максимальная концентрация его в плазме крови достигается в течение 1,5–2 часов, а пе-

риод полувыведения составляет 11–15 часов. Ирбесартан подвергается экскреции в неизменном виде через печень и почки. Уникальный спектр фармакокинетического и фармакодинамического эффектов делает его перспективным в лечении больных артериальной гипертензией [6, 9]. Являясь вазодилататором, он лишен таких побочных эффектов, как задержка натрия и жидкостей. В настоящее время появился комбинированный препарат БРА II – Ко-Ирбесан, то есть это ирбесартан в комбинации с гидрохлортиазидом. У больных ХОЗЛ нарастающая гиперкапния снижает периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к венозному застою и перемещению жидкости из сосудов непосредственно в ткани. Снижение эффективной циркуляции крови стимулирует продукцию ренина и повышает секрецию вазопрессина, что способствует задержке ионов натрия и воды, уменьшению диуреза и развитию отёчного синдрома. В связи с этим использование Ко-Ирбесана в терапии больных ХОЗЛ, на наш взгляд, своевременно [6, 9]. Положительное антигипертензивное действие, нормализация водно-электролитного обмена дали возможность применить Ко-Ирбесан в терапии больных ХОЗЛ с целью лечения лёгочной гипертензии и вторичной профилактики хронического лёгочного сердца [10].

Целью данной работы является оценка антигипертензивного эффекта Ко-Ирбесана у больных ХОЗЛ с лёгочной гипертензией.

© В.Н. Погорелов, В.В. Брек, С.В. Денисова и др., 2013

Матеріал і методи. Під наглядом знаходились 52 хворих ХОЗЛ з легочною гіпертензією в віці (53 ± 7) років, переважно чоловіки трудоспособного віку. Всіх хворих розділили на дві групи. Хворі 1-ї групи (20 осіб) отримували за необхідності бронхолітики, фраксипарин, пентоксифілін і інші лікарські засоби. Хворі 2-ї групи (32 осіб) додатково був включений Ко-Ірбесан в суточній дозі 150 мг / 12,5 мг в сутки. Обидві групи були порівнянні за статтю, віком, клініко-функціональній формі і тяжкості захворювання. Клінічну ефективність проводимої терапії оцінювали за суточним моніторингом ЕКГ. Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали за допомогою ЕхоКГ, систолічний тиск в легочній артерії (СДЛА) в мм рт. ст. – за допомогою ДопЕхоКГ. Функцію зовнішнього дихання (ФВД) вивчали методом спірографії. Показателі РААС, рівень ендотеліну-1, циклічних нуклеотидів, про- і протизапальних цитокінів визначали імуноферментним методом [11].

Результати і їх обговорення. Після терапії з включенням Ко-Ірбесана у хворих 2-ї групи порівняно з хворими 1-ї відзначалося покращення загального стану: зникла одышка, слабкість, недомогання і набутки кінцівок. Зменшилися інтенсивність, тривалість і частота виникнення ангінального синдрому. Збільшився поріг переносимості фізичної навантаження без помітної одышки і прироста ЧСС. Показателі легочної гемодинаміки у хворих ХОЗЛ представлені на рис. 1.

Зміна гемодинаміки на фоні комплексної терапії з включенням Ко-Ірбесана супроводжувалося покращенням об'єму форсованого видиху за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) і газового складу крові (табл. 1). Покращення гемодинаміки, газового складу крові, $ОФВ_1$ сприяло зміні стану циклічних нуклеотидів і ендотеліну, що косовно підтверджує підвищення активності оксиду азоту, з яким пов'язана судинна релаксація в малому колі кровообігу (табл. 2).

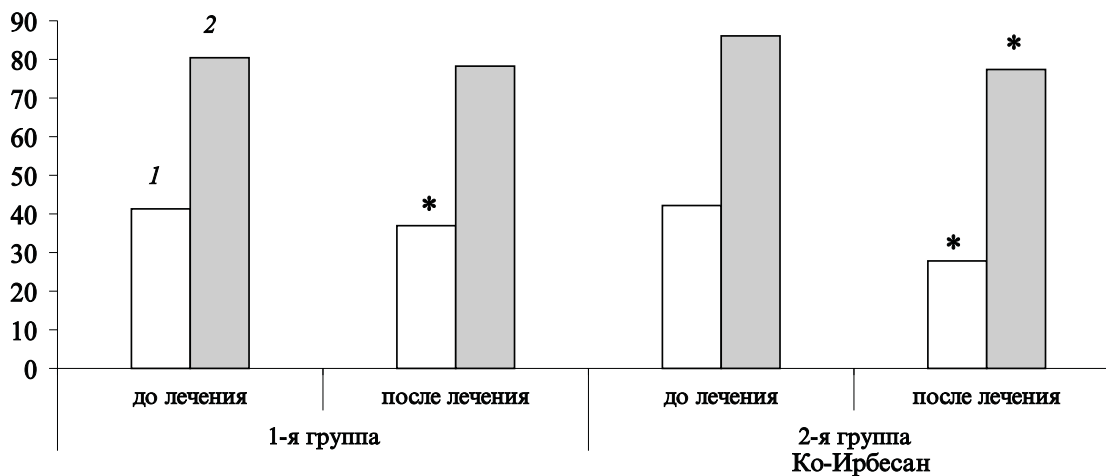


Рис. 1. Изменение показателей СДЛА (1) и ЧСС (2) под влиянием Ко-Ирбесана. * $p < 0,05$. Здесь и на рис. 2, 3.

Таблица 1. Показатели $ОФВ_1$ и газового состава крови у больных ХОЗЛ с лёгочной гипертензией под влиянием лечения Ко-Ирбесаном ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=32)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
$ОФВ_1$, % к должной	$51,80 \pm 3,27$	$70,30 \pm 3,84^*$	$51,10 \pm 2,03$	$76,70 \pm 2,46^*$
PO_2 , мм рт. ст.	$69,90 \pm 3,68$	$80,50 \pm 3,77^*$	$65,40 \pm 2,55$	$89,90 \pm 2,71^*$
PCO_2 , мм рт. ст.	$40,80 \pm 3,08$	$38,40 \pm 2,19$	$39,30 \pm 2,38$	$34,90 \pm 2,45^*$

Примечание. $p < 0,05$; *различия достоверны по сравнению со здоровыми; # с данными до лечения. Здесь и в табл. 2

Таблиця 2. Изменение состояния циклических нуклеотидов и эндотелина-1 в сыворотке крови больных ХОЗЛ с лёгочной гипертензией под влиянием лечения Ко-Ирбесаном ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые (n=15)	2-я группа (n=32)	
		до лечения	после лечения
цАМФ, нмоль/л	10,7±1,3	26,6±0,4*	30,3±0,4 [#]
цГМФ, нмоль/л	8,1±2,0	6,49±0,2*	6,0±0,6 [#]
Эндотелин-1, пг/мл	6,0±1,9	7,84±0,6*	7,6±0,2 [#]

Повышение уровня эндотелина-1 у больных по сравнению со здоровыми и его снижение под влиянием Ко-Ирбесана даёт основание утверждать, что этот препарат имеет патогенетическую направленность у больных ХОЗЛ с лёгочной гипертензией.

Показатели РААС и содержание ионов калия и натрия в сыворотке крови представлены в табл. 3 и на рис. 2. Изменение показателей РААС во 2-й группе на фоне терапии Ко-Ирбесаном свидетельствует о том, что свой эффект препарат реализует через влияние на РААС, где депрессорная роль АП является главной. Сни-

жение уровня АП и альдостерона, особенно во 2-й группе, есть тому подтверждение.

Улучшение клинко-функциональных проявлений заболевания вследствие снижения давления в лёгочной артерии сопровождалось изменением профиля цитокинов (рис. 3).

В сыворотке крови больных 1-й и 2-й групп до лечения был отмечен дисбаланс в профиле цитокинов. После проведённого лечения отмечалось достоверное снижение ИЛ-1 α , ФНП- α и повышение ИЛ-6 и ИЛ-4. Это свидетельствует о том, что проводимая терапия создала благоприятные условия для лёгочной гемо-

Таблиця 3. Показатели РААС и содержание калия и натрия в сыворотке крови больных ХОЗЛ с лёгочной гипертензией под влиянием Ко-Ирбесана ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=32)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ренин, нг·мл ⁻¹ ·ч ⁻¹	7,39 1,19	4,38 1,02*	8,43 1,12	4,12 1,25*
Ангиотензин II, нг/мл	17,90 2,30	12,00 51,90*	17,05 2,50	4,12 1,25*
Альдостерон, нг/мл	331,40 41,60	202,30 33,80*	338,20 32,40	189,20 30,30*
Натрий, ммоль/л	144,60 4,10	142,90 3,84	155,30 3,20	136,90 3,46
Калий, ммоль/л	4,11 0,18	4,19 0,23	3,79±0,27	3,27 0,25

Примечание. * $p < 0,05$; различия достоверны по сравнению с данными до лечения.

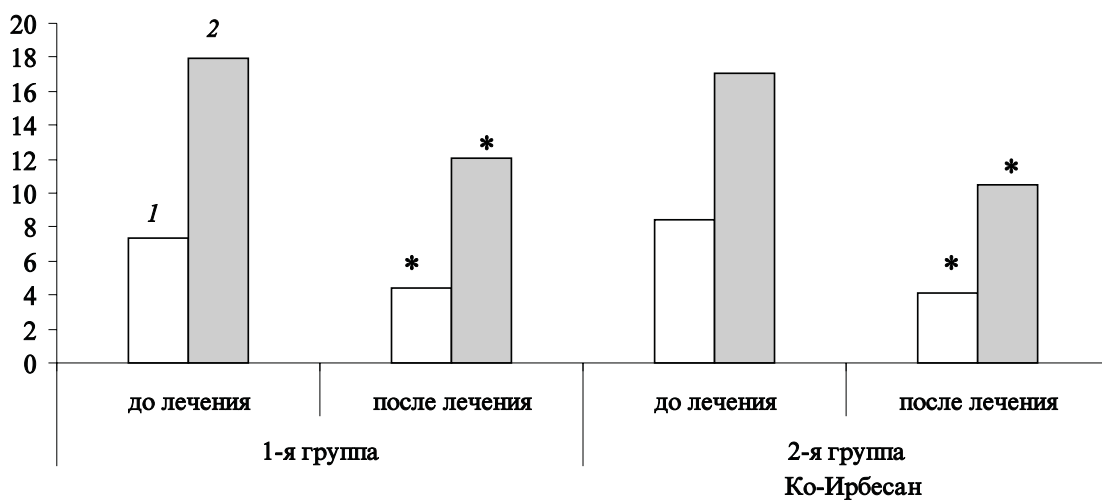


Рис. 2. Изменения показателей ренина (1) и ангиотензина II (2) в сыворотке крови больных ХОЗЛ с лёгочной гипертензией под влиянием Ко-Ирбесана

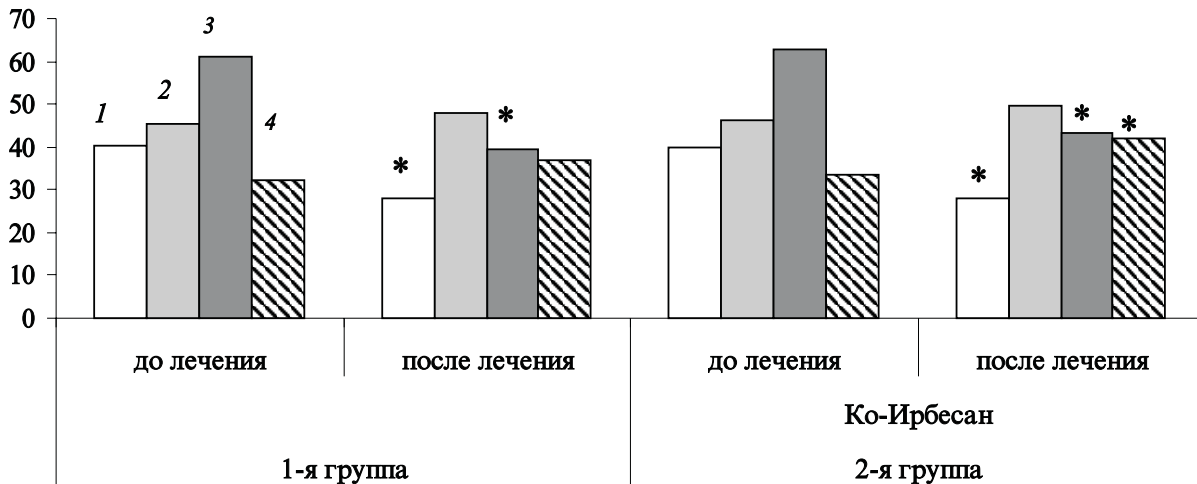


Рис. 3. Изменение ИЛ-1 β (1), ИЛ-6 (2), ФНП- α (3) и ИЛ-4 (4) больных ХОЗЛ с ЛГ под влиянием Ко-Ирбесана

динамики и способствовала подавлению иммуно-воспалительной активности у больных ХОЗЛ с лёгочной гипертензией.

Выводы

1. Включение Ко-Ирбесана в комплексную терапию больных ХОЗЛ с лёгочной гипертензией сопровождалось снижением активности ренина, ангиотензина II, альдостерона и эндотелина-1, что указывает на дополнительный механизм вазодилатации и уменьшение отёчности.

2. Применение Ко-Ирбесана в комплексной терапии больных ХОЗЛ с лёгочной гипертензией сопровождалось подавлением иммуно-воспалительной активности в бронхах и ткани лёгких, что способствовало снижению давления в лёгочной артерии и улучшению лёгочной гемодинамики.

3. Ко-Ирбесан является важным и необходимым дополнением к общепринятым схемам лечения больных ХОЗЛ с лёгочной гипертензией в качестве средства сдерживания формирования хронического лёгочного сердца у этой категории больных.

Список литературы

1. Бойко Д.М. Модель хронічного обструктивного захворювання легень / Д.М. Бойко, М.Г. Бойко, О.С. Бойко // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип. 2, Т. 1. – С. 109–112.
2. Корж А.Н. Проблема сердечно-сосудистой патологии при хроническом обструктивном заболевании легких / А.Н. Корж // Внутрішня медицина. – 2009. – № 3 (15). – С. 50–56.
3. Сиренко Ю.Н. Лёгочная гипертензия. Классификация. Патогенез. Клиника. Диагностика / Ю.Н. Сиренко // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 2 (4). – С. 7–15.
4. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность и хроническое обструктивное заболевание лёгких / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2010. – № 1. – С. 12–19.
5. Приходько В.Ю. Диуретики в терапевтической практике: место торасемида / В.Ю. Приходько // Серцева недостатність. – 2011. – № 2. – С. 133–137.
6. Влияние ирбесартана на геморенальные показатели и вентиляционную функцию лёгких у больных с нефрогенной гипертензией / В.Н. Погорелов, И.К. Латогуз, О.Д. Кучеренко [и др.] // Врачебная практика. – 2001. – № 2. – С. 70–75.
7. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease / G.B. Mancini, M. Etminan, B. Zhang [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – № 47 (12). – P. 2554–2560.

8. Sin D.D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D.D. Sin, S.F. Man // *Circulation*. – 2003. – № 107 (11). – P. 1514–1519.

9. Сиренко Ю.Н. Сартаны в лечении артериальной гипертензии: время оценки реальных результатов / Ю.Н. Сиренко // *Здоров'я України*. – 2012. – № 3–4 (23–24). – С. 49–50.

10. Хронічне легеневе серце і терапія набрякового синдрому / С.В. Денисова, І.О. Ярошенко, В.М. Погорєлов [та ін.] // *Медицина транспорту України*. – 2009. – № 2 (30). – С. 43–46.

11. Погорєлов В.М. Серцева недостатність у хворих хронічним легенеvim серцем і її терапія / В.М. Погорєлов, В.В. Брек, С.В. Денисова [та ін.] // *Укр. мед. альманах*. – 2012. – Т. 15, № 4. – С. 126–128.

В.М. Погорєлов, В.В. Брек, С.В. Денисова, І.В. Волкова, Л.В. Кибенко

АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ

У 32 хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень з легеневою гіпертензією, що отримували антигіпертензивний препарат Ко-Ірбесан, вивчали показники легеневої гемодинаміки, вентиляційної функції, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. У цих хворих відзначалися більш виражені антигіпертензивний і протинабряковий ефекти, ніж в групі порівняння.

Ключові слова: хронічні обструктивні захворювання легень, легенева гіпертензія, Ко-Ірбесан.

V.N. Pogorelov, V.V. Brek, S.V. Denisova, I.V. Volkova, L.V. Kibenko

ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

There were investigated 32 patients suffered from chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension, treated by Co-Irbesan. Pulmonary hemodynamic, ventilation function, renin-angiotensin-aldosterone rate of these patients were explored. There were discovered that more antihypertensive and antiedematous effects was in this group than in the comparative one.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, Co-Irbesan.

Поступила 22.03.13

УДК 616. 322-007.61-055.2:612.0171.018]-091.8

Б.А. Насибуллин, И.К. Тагунова, А.В. Андреев

*ГУ «УкрНИИ медицинской реабилитации и курортологии» МОЗ Украины, г. Одесса
Одесский национальный медицинский университет*

КОРРЕЛЯТЫ ИЗМЕНЕНИЙ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ЖИДКОСТИ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ С РАЗНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ГЛОТКИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

На мазках центрифугата жидкости полости рта изучали её клеточный состав у 61 женщины с различной патологией глотки (обострение хронического тонзиллита, гипертрофия язычной миндалины). Параллельно оценивали состояние основных показателей активности иммунной системы. Было установлено, что долевое содержание основных клеток жидкости полости рта изменяется при рассматриваемых патологиях, при этом часть изменений коррелирует с состоянием иммунной системы и близка при разных нозологиях. Часть изменений, а особенно их выраженность, коррелирует с характером патологического процесса. Сделан вывод, что исследование особенностей клеточного состава жидкости полости рта может использоваться в диагностике заболеваний ЛОР-органов.

Ключевые слова: жидкость полости рта, иммунная система, хронический тонзиллит, гипертрофия язычной миндалины.

Воспалительные и невоспалительные процессы в носо- и ротоглотке – одни из наиболее распространённых страданий, встречающихся в ЛОР-практике. Частые обострения, ранняя хронизация патологии, тяжёлые осложнения обуславливают медицинскую и социальную актуальность данной проблемы [1, 2]. Обязательным участником всех патологических процессов в носо- и ротоглотке является структурно-функциональное образование – кольцо Пирогова–Вальдейера. Лимфаденоидное кольцо Пирогова–Вальдейера представлено крупными скоплениями лимфоидной ткани, относящейся к периферическим вторичным органам иммуногенеза, которые функционируют в качестве участника лимфопозеза и одновременно в качестве иммунного барьера, обеспечивающего неспецифическую резистентность слизистых оболочек [3–6]. В состав кольца входят глоточная, язычная, тубарные и нёбные миндалины.

Язычная миндалина выглядит как плоское возвышение, придающее корню языка бугристость. Лакуны её представляют собой неглубокие щелевидные мешочки. От других

миндалин она отличается богатым кровоснабжением и обилием протоков слизистых желёз. Эпителиальный покров нёбных и язычной миндалин (многослойный плоский неороговевающий эпителий) образует инвагинаты (крипты), которые увеличивают площадь поверхности эпителия. В крипты язычной миндалины открываются протоки малых слюнных желёз. Глоточная и тубарные миндалины покрыты однослойным многорядным мерцательным эпителием респираторного типа с мерцательными и бокаловидными клетками. Бокаловидные клетки генерируют и выделяют слизь.

Лимфоидные образования глотки, осуществляя иммунный контроль, сопрягают патологический процесс в ней с системными и местными изменениями иммунитета. Используя для оценки иммуноцитокинетического статуса ротоглотки её секрет (слюна, носовая слизь, жидкость челюстной борозды), авторы [4–9] выявили существенные изменения его состава при хроническом тонзиллите и в состоянии после тонзиллэктомии. Авторы [10] показали, что клеточный состав жидкости полости рта меняется в процессе развития гипертрофии языч-

© Б.А. Насибуллин, И.К. Тагунова, А.В. Андреев, 2013

ной миндалины. Однако в литературе слабо освещён вопрос корреляции местного иммунитета в динамике патологических процессов в ротоглотке с состоянием системного иммунитета и влиянием дополнительных вредностей. При этом в качестве тестовой системы можно использовать состояние жидкости полости рта, так как она аккумулирует в себе клеточные и гуморальные компоненты защиты.

Целью данной работы было оценить изменения клеточного состава жидкости полости рта при воспалительных и гипертрофических процессах в глотке и выявить их корреляцию с особенностями состояния регуляторных систем.

Материал и методы. Материалом исследования служили данные, полученные при обследовании 61 женщины разных возрастов. Обследованных ранжировали на пять групп: 1-я (контрольная) – 13 женщин в возрасте от 20 до 45 лет, у которых не выявлено патологических процессов в ротоглотке; 2-я – 18 женщин в возрасте 14–24 года с обострением хронического тонзиллита; 3-я – 6 женщин старше 25 лет с таким же диагнозом; 4-я – 10 женщин до 39 лет с диагностированной гипертрофией язычной миндалины; 5-я – 14 женщин старше 40 лет с таким же диагнозом.

У всех женщин исследовали клеточный состав жидкости полости рта. Для этого собирали жидкость, накапливающуюся в подъязычной ямке на протяжении 4–5 мин, и центрифугировали её в течение 10 мин при $16,5 \text{ с}^{-1}$. Каплю полученного осадка наносили на предметное стекло и приготавливали мазок. Мазок высушивали в течение 2 часов на открытом воздухе, затем фиксировали не менее 60 мин в парах спирт-эфира. Препарат окрашивали гематоксилин-эозином и заключали в канадский бальзам под покровное стекло. Полученный препарат исследовали под световым микроскопом фирмы Carl Zeiss (модель Prima Star). В каждом препарате оценивали содержание лимфоцитов, нейтрофилов, эритроцитов, слущенных клеток эпителия, фибробластов, «голых ядер». Оценку проводили не менее чем в 5 полях зрения каждого препарата, обеспечивая не менее 150 клеток.

Исследовали основные показатели состояния иммунной системы – количество фагоцитов, фагоцитарный индекс, активность компонента, содержание циклических иммунных комплексов (ЦИК), концентрацию антител к ткани миндалин. Определение этих показа-

телей осуществляли в соответствии с методиками руководства [11]. У больных 4-й и 5-й групп в соответствии с методиками того же руководства определяли содержание в крови соматотропного гормона, пролактина, фолликулостимулирующего и лютеотропного гормонов. Полученные данные подвергали стандартной статистической обработке.

Результаты и их обсуждение. При клиническом обследовании у больных 2-й и 3-й групп выявлены следующие основные проявления патологического процесса: боль и першение в горле, гиперемия и отёчность слизистой оболочки передних и задних нёбных дужек, мягкого нёба; казеозный детрит в лакунах нёбных миндалин, увеличение переднешейных лимфоузлов.

Больные 4-й и 5-й групп жаловались на чувство инородного тела во рту, затруднение глотания, першение в горле. На корне языка при непрямой гипотарингоскопии определялись участки с увеличенным объёмом ткани в виде двух асимметричных узлов с неровной матовой поверхностью.

Исследование клеточного состава жидкости полости рта показало, что у больных хроническим тонзиллитом резко увеличилась доля лимфоцитов и «голых ядер» в клеточном содержимом (табл. 1). «Голые ядра» – остатки лизированных эпителиоцитов, разрушенных в результате аутоиммунных процессов. Одновременно резко уменьшилась доля сегментоядерных нейтрофилов и эпителиоцитов. Поскольку нейтрофилы обладают фагоцитарной активностью, уменьшение их содержания может свидетельствовать об угнетении местного иммунитета. Снижение доли эпителиоцитов в клеточной составляющей жидкости полости рта может свидетельствовать об угнетении процессов регенерации и изменении их адгезивных свойств. Оба состояния связаны с активностью регуляторных процессов, и, следовательно, изменение доли эпителиоцитов в клеточной составляющей является косвенным отражением состояния регуляторных механизмов.

Следует отметить, что описанные изменения носили одинаковый характер в обеих возрастных группах, но количественно они более выражены у лиц старших возрастов. Возможно, это связано с возрастными перестройками регуляции. Среди больных с гипер-

Таблица 1. Изменение клеточного состава жидкости полости рта больных хроническим тонзиллитом и гипертрофией язычной миндалины

Показатель	Содержание в группах								
	контроль, %	с обострением хронического тонзиллита				с гипертрофией язычной миндалины			
		< 40 лет		> 40 лет		< 40 лет		> 40 лет	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Лимфоциты	7,41	20,5±4,10	25,91	28,50±7,40	31,80	22,0±3,1	26,33	22,0±0,84	24,00
Нейтрофилы	18,45	5,9±1,9	7,65	9,60±3,70	10,70	10,0±1,5	12,25	13,00±0,60	19,94
Эритроциты	2,05	–	–	–	–	–	–	–	–
Эпителий	70,52	51,4±9,70	63,40	48,50±7,70	54,12	46,00±2,70	54,20	44,00±3,10	48,70
«Голые ядра»	0,47	2,85±0,37	3,65	3,00±0,50	3,38	6,00±1,00	6,85	11,00±0,30	12,40
Фибробласты	1,10	–	–	–	–	1,60±0,15	1,80	–	–

трофией язычной миндалины в клеточном содержимом жидкости полости рта независимо от возраста наблюдалось увеличение доли лимфоцитов, одновременно у лиц < 40 лет ещё снижалась (недостаточно) доля нейтрофилов. Возможно, различия связаны с большей устойчивостью местного иммунитета у лиц старших возрастов. Кроме того, наблюдалось одинаковое уменьшение доли эпителиоцитов в обеих группах, а в старшей группе ещё и отсутствие фибробластов в мазках. У последних, возможно, более выражено нарушение процессов регенерации. Одновременно определяется увеличение доли «голых ядер», т. е. активация аутоиммунных процессов среди больных моложе 40 лет.

Изменения клеточного состава жидкости полости рта коррелировали с изменениями некоторых показателей состояния иммунной системы (табл. 2).

Как видно из данных табл. 2, обострение хронического тонзиллита сопровождается снижением числа активных фагоцитов в крови, что коррелирует с уменьшением числа доли нейтрофилов в клеточном составе жидкости полости рта. Одновременно уменьшается величина фагоцитарного индекса, т. е. поглотительная функция этих клеток снижается. Выявленные изменения близки у представителей разных возрастных групп. Активность комплемента сохраняется в пределах нормы у представителей обеих возрастных групп. Содержание (ЦИК) находится на верхней границе нормы или недостаточно превышает её. Как и для других показателей, для разных возрастных групп особенностей этих изменений не выявлено. Определяются антитела к ткани миндалины.

При исследовании состояния иммунной системы у больных с гипертрофией язычной

Таблица 2. Динамика показателей состояния иммунной системы у больных разных групп

Показатель	Содержание в группах				
	контроль, %	с обострением хронического тонзиллита		с гипертрофией язычной миндалины	
		< 40 лет	> 40 лет	< 40 лет	> 40 лет
Фагоциты	60–80	52,55±2,90	53,00±1,00	443,30±4,70	53,00±5,00
Фагоцитарный индекс	3–4	2,50±0,20	2,30±0,10	2,00±0,30	2,40±0,50
Активность комплемента	50–70	67,08±1,90	66,12±1,60	42,60±7,40	60,60±6,90
ЦИК	4–6	5,73±0,70	6,56±0,72	7,42±0,59	5,69±0,90
Антитела к небной язычной миндалине*	0	1:20	1:20	1:40	1:40

Примечание. * И в крови, и в слюне одинаково.

миндалины также выявлены изменения оцениваемых показателей (табл. 2).

Прежде всего имеет место снижение числа фагоцитов в крови и ослабление фагоцитарного индекса, т. е. уменьшение поглотительной способности фагоцитов. При этом более выражены эти изменения у лиц моложе 40 лет. Возможно, это объясняется большей лабильностью функциональной активности данной системы у них. Кроме того, изменения фагоцитарного звена иммунной системы коррелировали со снижением доли нейтрофилов в жидкости полости рта, хотя снижение это менее значимое, чем у больных с обострением хронического тонзиллита. Изменения активности комплемента были различны в разных возрастных группах: у лиц моложе 40 лет активность комплемента была на нижней границе физиологической нормы или несколько меньше, а у лиц старше 40 лет она сохранялась в пределах нормы. Аналогично содержание ЦИК у лиц старше 40 лет сохранилось в границе нормы, а у лиц моложе 40 – достоверно превышало её. Что касается содержания антител к ткани миндалин, то оно превышало такой же показатель у больных с хроническим тонзиллитом, что позволяет полагать, что развитие гипертрофии язычной миндалины сопровождается более активными аутоиммунными реакциями.

Таким образом, результаты исследований показали, что развитие патологического процесса в глотке сопровождается изменениями клеточного состава жидкости полости рта. Об-

щим для воспалительных и гипертрофических процессов является уменьшение роли нейтрофилов, что можно рассматривать, как проявление снижения местной резистентности слизистых. Поскольку эти изменения коррелируют с изменениями фагоцитарного звена иммунной системы, можно полагать, что этот показатель (доля нейтрофилов в жидкости полости рта) может быть использован для косвенной оценки активности иммунной системы. Кроме того, в клеточном составе жидкости полости рта изменяется доля «голых ядер» – показатель состояния аутоиммунных процессов. При этом изменения этого показателя зависят от характера патологического процесса (при гипертрофии язычной миндалины он растёт, при воспалительных процессах – снижается до исчезновения) и возраста больных (у больных моложе 40 лет изменения этого показателя более выражены). Развитие патологического процесса в глотке влияет на размер доли эпителиоцитов в клеточном пуле жидкости полости рта. Более выражены эти изменения при гипертрофии язычной миндалины, т. е. при развитии процессов, связанных непосредственно с респираторными реакциями.

Результаты исследования изменений клеточного состава жидкости полости рта могут быть использованы в диагностике патологических процессов глотки, так как эти изменения связаны с характером процесса, состоянием иммунной системы и гуморальной регуляцией.

Список литературы

1. *Гофман В.Р.* Состояние иммунной системы при острых и хронических заболеваниях ЛОР-органов / В.Р. Гофман, В.С. Смирнов // Иммунодефицитные состояния / под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин. – СПб., 2000. – С. 163–187.
2. *Овчаренко Л.С.* Иммунная система слизистых оболочек и ассоциированная лимфоидная ткань: механизмы взаимодействия в норме и при патологии, пути коррекции / Л.С. Овчаренко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 4. – С. 25–30.
3. *Быкова В.П.* Четвертый международный симпозиум «Миндалины и аденоиды» / В.П. Быкова, Г.З. Пискунов // Российская ринология: научн.-практ. журн. – 2000. – № 1. – С. 43.
4. *Быкова В.П.* Морфофункциональная организация лимфоэпителиальных органов глотки человека / В.П. Быкова, Г.П. Сатдыкова / Изв. РАН. Серия биологическая. – 2002. – № 4. – С. 463–471.
5. *Быкова В.П.* Гистоархитектоника глоточной миндалины в возрастном аспекте. Морфометрическое и иммуногистохимическое исследование / В.П. Быкова, Д.В. Калинин // Архив патологии. – 2001. – № 1. – С. 14–18.
6. Иммуноморфологические лимфоцитарно-тканевые ассоциации в переднем отделе пищеварительной системы у плода человека / З.С. Хлыстова, Т.А. Минина, Д.А. Абдумуратова [и др.] // Архив патологии. – 2006. – № 1. – С. 28–30.

7. Мікробіологічні та цитологічні зрушення у ротоглотковому секреті хворих на алергічні захворювання з різним станом піднебних мигдаликів / О.Ф. Мельников, С.В. Тимченко, Л.В. Волосевич [и др.] // Журнал вушних, носових та горлових хвороб. – 2003. – № 3. – С. 148.

8. Защитные факторы ротоглоточного секрета у детей с кариесом и воспалительными заболеваниями лимфаглоточного кольца / О.Ф. Мельников, В.И. Шматько, А.И. Ямпольская, А.И. Каминская // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 2012. – № 3. – С. 149.

9. Журавлев А.С. Динаміка цитологічної картини слизової оболонки глотки, як критерій ефективності лікування хронічного гіпертрофічного фарингіту та гастроєзофагальної рефлюксної хвороби / А.С. Журавлев, Ю.М. Калашник // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2010. – № 3. – С. 78.

10. Davies S. Asymptomatic lingual tonsillar hypertrophy and difficult airway management: a report of three cases / S. Davies, C. Ananthanarayan, C. Castro // Can. J. Anesthesiology. – 2001. – № 48. – P. 1020.

11. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике: Справочное пособие (3-е изд., доп.). – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.

Б.А. Насибуллін, І.К. Тагунова, А.В. Андреев

КОРЕЛЯТИ ЗМІН КЛІТИННОГО СКЛАДУ РІДИНИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ХВОРИХ З РІЗНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ГЛОТКИ І ПОКАЗНИКІВ АКТИВНОСТІ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

На мазках центрифугату рідини порожнини рота вивчали її клітинний склад у 61 жінки з різними захворюваннями глотки (загострення хронічного тонзиліту, гіпертрофія язикового мигдалика). Оцінювали стан основних показників активності імунної системи. Було встановлено, що частковий вміст основних клітин рідини ротової порожнини змінюється при досліджуваних хворобах, при цьому частина змін корелює зі станом імунної системи і схожа при різних нозологіях. Частина змін, а особливо їхня визначеність корелює з характером патологічного процесу. Зроблено висновок, що дослідження особливостей клітинного складу рідини ротової порожнини можуть бути використані в діагностуванні захворювань ЛОР-органів.

Ключові слова: рідина ротової порожнини, імунна система, хронічний тонзиліт, гіпертрофія язикового мигдалика.

B.A. Nasibullin, I.K. Tagunova, A.V. Andreev

CORRELATES CHANGES OF CELLULAR COMPOSITION OF ORAL FLUID IN PATIENTS WITH DIFFERENT PATHOLOGY OF THROAT AND INDICATOR OF IMMUNE SYSTEM ACTIVITY

The authors studied in smears the centrifugate oral fluid change in its cellular composition in 61 patients women with various pathologies of the pharynx (exacerbation of chronic tonsillitis, lingual tonsil hypertrophy). Parallel estimates the state of core indicators of immune system activity. The authors found that share the content of the basic cells of oral fluid changes with this pathology, with some of the changes correlated with the state of the immune system and close at different nosology. Part of the changes, especially their severity, correlates with the nature of the pathological process. Thus the study of the features of cellular composition of oral fluid can be used for diagnostics of diseases of ENT organs.

Key words: oral cavity fluid, immune system, chronic tonsillitis, lingual tonsil hypertrophy.

Поступила 16.04.13

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616/23/24-053.37-056.76-055.1-055.2

*Г.С. Сенаторова, О.Л. Логвінова**Харківський національний медичний університет***ГЕНДЕРНІ ТА СІМЕЙНІ АСПЕКТИ
БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ У ДІТЕЙ**

Викладено сучасні погляди на етіологію бронхолегеневої дисплазії, проаналізовано гендерний ризик і сімейну схильність до розвитку даного захворювання. Визначено достовірно меншу частоту захворюваності на бронхолегеневу дисплазію у дітей жіночої статі, що, ймовірно, зумовлено особливостями жіночого гормонального статусу. Доведений сімейний ризик розвитку пневмонії в неонатальному періоді та розвитку респіраторного дистрес-синдрому в періоді новонародженості у сибсів дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію. Виявлено схильність до розвитку респіраторної патології в старшому віці у сибсів дітей з бронхолегеневою дисплазією доношених.

Ключові слова: діти, бронхолегенева дисплазія, спадковість.

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) починається в перинатальному періоді. Тривалий час етіологія БЛД розглядалася як вплив постнатальних факторів – гіпероксії, баротравми, волюмотравми. У зв'язку з цим терапевтичні заходи щодо виходжування новонароджених з респіраторними порушеннями були направлені на впровадження щадних методів вентиляції недоношених, що привело до підвищення показників виживання дітей з низькою й екстремально низькою масою тіла [1]. Разом з тим, відмічена тенденція до росту частоти виникнення БЛД внаслідок її «нової» форми у дітей з масою менше 1000 г (32 тижні гестації), в патогенезі якої провідну роль грає не фіброзування, а порушення альвеоляризації й ангіогенезу [2]. На сьогодні серед причин БЛД на перший план виходять затримка розвитку легень, генетична схильність, природжений дефіцит сурфактанта, гендерна і расова належність, внутрішньоутробна інфекція, метаболічні зсуви, патологія, асоційована з порушенням нейро-респіраторного драйву. Дослідження останніх років направлені на виявлення генетичних детермінант і спадковості в розвитку БЛД.

За показниками різних центрів, БЛД розвивається в середньому у 30 % новонароджених дітей, що знаходились на штучній вентиляції легень [2]. Відомо, що чоловіча стать вважається фактором ризику розвитку БЛД. Так, за даними Російського респіраторного суспільства, недоношені діти чоловічої статі страждають у 3 рази частіше на класичну форму БЛД і в 1,6 рази частіше на «нову» форму БЛД [2]. Американське торакальне суспільство теж наголошує більш часту реєстрацію класичної форми БЛД у новонароджених чоловічої статі [3]. В літературі даних про гендерні особливості БЛД у новонароджених в Україні, на жаль, знайти не вдалося.

Респіраторні розлади пов'язані як з факторами, що порушують процес народження (недоношеність, гіпероксія, баро- і волюмотравма), так і з проблемами адаптації зовнішнього дихання (сімейна схильність до респіраторних розладів, розвитку інфекції та затримки альвеолярного росту). Генетична характеристика сімейної схильності до респіраторних розладів, розвитку інфекції та затримки альвеолярного росту складна. Не виключені обмеження в ме-

© Г.С. Сенаторова, О.Л. Логвінова, 2013

жах однієї раси. Так, недоношені афроамериканської популяції мають менше випадків БЛД, ніж європейської [4].

Існує декілька функціональних категорій генів, необхідних для неонатальної адаптації, що прямо чи посередньо впливають на ризик БЛД через оточуючі чи конституційні фактори: по-перше, мутації генів, відповідальних за ліпіди, у тому числі і сурфактантна; по-друге, порушення синтезу сурфактантних протеїнів (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D); по-третє, онтогенез легень, який контролюють фактори росту і гормони; по-четверте, каталізатори іонного транспорту, що впливають на легеневий кровообіг і первинну запальну відповідь [4].

Науковці знаходяться тільки на першому кроці до розуміння генетичного впливу на схильність до БЛД. В даний час діагноз часто ставиться клінічно та, на жаль, патоморфологічно. А у школярів, що народилися недоношеними, часто відзначається субнормальна функція легенів. Згідно з сучасними уявленнями, гени можуть адитивно або синергічно сприяти пошкодженню тканин. Для кращого розуміння біологічних механізмів і фенотипу БЛД необхідне інтенсивне вивчення великої кількості алельних варіантів і сімейних особливостей респіраторної системи. Застосування кожного з них зможе наблизити настання нової ери в неонатальній пульмонології [5–7]. Однак досліджень гендерного і сімейного впливу на формування БЛД в Україні вкрай недостатньо.

Метою даної роботи було удосконалення діагностики чинників розвитку БЛД шляхом визначення впливу гендерного ризику БЛД у дітей та аналізу схильності до респіраторної патології сибсів, пробанди яких мають БЛД.

Матеріал і методи. В обласному центрі діагностики та лікування БЛД у дітей Харківської обласної дитячої лікарні було обстежено 98 дітей з БЛД і 123 сибси хворих на БЛД. Діагноз БЛД був встановлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду. Форма захворювання визначалася за класифікацією клінічних форм бронхолегеневих захворювань дітей Російського респіраторного суспільства (2009). Перший етап включав визначення гендерного ризику шляхом регресійного аналізу, на другому етапі були визначені фактори ризику розвитку респіраторної патології в сім'ях дітей, хворих на БЛД. Сибси – брати та сестри пробанда – спо-

стерігалися в основній групі. Групу порівняння склали 20 практично здорових дітей. Для вивчення сімейної схильності до респіраторної патології були використані методи виявлення ризику розвитку респіраторного дистрес-синдрому та/чи пневмонії в неонатальному періоді у сибсів дітей, хворих на БЛД, визначення схильності сибсів дітей з БЛД до рецидивуючої та хронічної патології нижніх дихальних шляхів у постнеонатальному періоді. Інформовану згоду батьки дітей підписували до початку дослідження. Гендерна оцінка проводилась непараметричним методом Манна–Уїтні, сімейний ризик оцінювався методом аналізу якісних ознак з використанням критерію Фішера.

Результати та їх обговорення. Для визначення гендерного ризику обстежено 98 дітей, хворих на БЛД. Із них 46 [(46,9±5,1) %] дітей з класичною БЛД; 36 [(37,7±4,9) %] – з «нвою» формою БЛД та 16 [(16,3±3,7) %] – з БЛД доношених.

В групі дітей з класичною формою БЛД виявлено в 1,8 раза більше пацієнтів чоловічої статі ($p < 0,01$). Розподіл жін.:чол. у хворих на «нову» форму БЛД складав 1:1,45 ($p < 0,01$). Дітей чоловічої статі з БЛД доношених було в 1,43 раза більше ($p < 0,01$). Отже, отримані результати свідчать про достовірно більшу частоту формування БЛД у новонароджених чоловічої статі. Не виключений вплив особливостей гормонального статусу у пацієнтів жіночої статі як протектора синтезу сурфактанта, стимулятора альвеолокапілярного росту, що потребує подальших досліджень.

Для реалізації другого етапу дослідження було обстежено 123 сибси дітей, хворих на БЛД. Із них 55 [(45,1±4,4) %] сибсів дітей з класичною БЛД; 42 [(35,5±4,3) %] сибси з «нвою» формою БЛД та 26 [(21,7±3,7) %] братів і сестер, хворих на класичну БЛД. Розподіл обстежених за нозологічними формами наведений в таблиці.

Респіраторний дистрес-синдром у неонатальному періоді виявлений у 2 [(3,6±2,5) %] сибсів дітей з класичною БЛД. При аналізі якісних ознак виявлено, що класична БЛД у пробандів не асоційована з ризиком розвитку респіраторного дистрес-синдрому у сибсів в неонатальному періоді ($p > 0,05$). Пневмонія в неонатальному періоді у сибсів визначена у 7 [(12,7±4,5) %] дітей основної групи та у 1 [(5,0±5,0) %] дитини групи порівняння.

Розподіл обстежених по групах і нозологічних формах

Нозологічна форма	Сибси дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію, основна група (n=123)						Сибси дітей групи порівняння (n=20)	
	n=55		n=42		n=26		абс. ч.	% (M±m)
	абс. ч.	% (M±m)	абс. ч.	% (M±m)	абс. ч.	% (M±m)		
Респіраторний дистрес-синдром новонароджених	2	3,6±2,5	16	38,1±7,5*	6	23,1±8,4*	1	5,0±5,0
Пневмонія в період новонародженості	7	12,7±4,5*	2	4,7±3,3	2	7,6±5,3	1	5,0±5,0
Рецидивуючий бронхіт	3	5,4±3,1	2	4,7±3,3	5	19,2±7,8*	–	–
Хронічний бронхіт	–	–	–	–	1	3,8±3,8	–	–
Пневмонії 2 та більше разів на рік	3	5,4±3,1	1	2,4±2,4	3	11,5±6,3	1	5,0±5,0
Хронічний бронхіоліт	1	1,8±1,8	–	–	–	–	–	–

Примітка. * p<0,05.

Ризик розвитку пневмонії в неонатальному періоді в основній групі складав 1,647, рівень значущості за критичними ознаками – 1,64–2,31 (p < 0,05), що може свідчити про асоціацію класичної БЛД у пробандів з ризиком пневмонії у сибсів в неонатальному періоді. Враховуючи значну роль адаптації зовнішнього дихання й інфекції в генезі пневмонії, у неонатальному періоді необхідно приділяти увагу пренатальній діагностиці ймовірних збудників і використанню щадних методів виходжування дітей, пробандам яких був встановлений діагноз класична БЛД.

Асоціації схильності сибсів до рецидивуючої респіраторної патології з наявністю у пробандів класичної БЛД не було виявлено (φ=1,065, рівень значущості 1,64–2,31; p > 0,05).

У пацієнтів з «новою» формою БЛД (36 дітей) було виявлено 42 сибси (основна група). Респіраторний дистрес-синдром неонатального періоду спостерігався достовірно частіше у сибсів дітей з «новою» формою БЛД, ніж у дітей групи порівняння (p<0,05), таблиця. Всі 16 [(38,1±7,5) %] дітей з респіраторним дистрес-синдромом в основній групі були недоношеними [термін гестації (34,33±1,66) тижня]. Виявлена тенденція до асоціації «нової» форми БЛД у пробандів з ризиком респіраторного дистрес-синдрому новонароджених (φ=1,196, рівень значущості 1,64–2,31, p > 0,05). Ризику пневмонії в неонатальному періоді у сибсів дітей, хворих на БЛД, виявлено не було (φ = 0,033, рівень значущості 1,64–2,31, p > 0,05). У дітей основної групи спостерігалася тенден-

ція до субнормальної функції легень (рецидивуючий бронхіт у 2 [(4,7±3,3) %] пацієнтів; пневмонії, що виникали частіше ніж 2 рази на рік, у 1 [(2,4±2,4) %] дитини). Ризик схильності до субнормальної функції легень низький (φ=0,324, рівень значущості 1,64–2,31, p > 0,05).

Таким чином, у сибсів дітей, хворих на «нову» форму БЛД, дещо вищою є ймовірність розвитку респіраторного дистрес-синдрому в період новонародженості. Не виключена генетична схильність до невиношування вагітності та сповільненої альвеоляризації й ангиогенезу у сибсів, пробанди яких мали «нову» форму БЛД, що необхідно враховувати в період респіраторної адаптації, особливо у недоношених новонароджених. Ризик субнормальної функції легень у старшому віці у дітей основної групи в порівнянні з групою здорових дітей недостовірний.

БЛД доношених спостерігалася у 16 пацієнтів. В основну групу входило 26 [(21,7±3,7) %] сибсів, пробанди яких мали БЛД доношених (таблиця). Наявність БЛД доношеного у пробанда знаходилася у зоні ризику виникнення респіраторного дистрес-синдрому в період новонародженості (φ=1,873, рівень значущості 1,64–2,31, p < 0,05) та не асоціювалося з пневмонією (φ = 0,198, рівень значущості 1,64–2,31, p > 0,05) у сибсів. Для сибсів, пробанди яких мали БЛД доношених, був виявлений достовірно високий ризик розвитку респіраторної патології в старшому віці (φ = 2,713, рівень значущості 1,64–2,31, p < 0,01), що нарівні з

відсутністю ризику неонатальних розладів свідчить про більшу значущість сімейної схильності до респіраторної патології у дітей основної групи в більш старшому віці. Не виключений більш суттєвий вплив сімейної схильності до респіраторної патології в сім'ях дітей з БЛД доношених, ніж наявність порушень респіраторної адаптації й терапевтичне втручання в неонатальний період.

Висновки

1. Виявлена достовірно менша частота формування бронхолегеневої дисплазії у пацієнтів жіночої статі, що збігається з даними інших дослідників і може бути обумовлено особливостями жіночого гормонального статусу, яка сприяє синтезу сурфактанта, сповільненню фіброзування та стимуляції альвеолокапілярного росту.

Список літератури

1. Протокол медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні. Наказ МОЗ України № 584 від 29.08.2006.
2. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией / Д.Ю. Овсянников. – М., 2010. – 151 с.
3. Northway W.H.Jr. Bronchopulmonary dysplasia: 30 years later / W.H. Northway // 4th International Conference on Pediatric Pulmonology, February 21–24, 2000. Nice, France: Editions E.D.K. – 2000. – P. 5.
4. Hallman M. Genetic influences and neonatal lung disease / M. Hallman, R. Haataja // Seminars of Neonatology. – 2003. – Vol. 8. – P. 19–27.
5. Thomas W. Bronchopulmonale Dysplasie Fruehgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie / W. Thomas // Monatsschrift Kinderklinik. – 2005. – Vol. 153. – P. 211–219.
6. Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia changes in pathogenesis, epidemiology and definition / E. Bancalari, N. Claire, I.R. Sosenko // Semin. Neonatology. – 2003. – Vol. 8. – P. 63–71.
7. Kusuda S. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation / S. Kusuda // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118. – P. 1130–1138.

А.С. Сенаторова, О.Л. Логвинова

ГЕНДЕРНЫЕ И СЕМЕЙНЫЕ АСПЕКТЫ БРОНХОЛЁГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ

Изложены современные взгляды на этиологию бронхолёгочной дисплазии, пранализированы гендерный риск и семейная предрасположенность к развитию данного заболевания. Определена достоверно меньшая частота заболеваемости бронхолёгочной дисплазией у детей женского пола, вероятно, обусловленная особенностями женского гормонального статуса. Доказан семейный риск развития пневмонии в неонатальном периоде, развития респираторного дистресс-синдрома в период новорожденности у сибсов детей, больных бронхолёгочной дисплазией. Обнаружена склонность к развитию респираторной патологии в старшем возрасте у сибсов детей с бронхолёгочной дисплазией доношенных.

Ключевые слова: дети, бронхолёгочная дисплазия, наследственность.

A.S. Senatorova, O.L. Logvinova

GENDER AND FAMILY ASPECTS BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN CHILDREN

Describes the current views on the etiology of bronchopulmonary dysplasia, the analysis of gender and family risk of susceptibility to this disease. Determined significantly lower frequency of incidence of bronchopulmonary dysplasia in female children, which may be due to the peculiarities of women's hormonal status. It was proved family risk of pneumonia in the neonatal period of respiratory distress syndrome in the newborn period in sibs of children suffering from bronchopulmonary dysplasia. Revealed a tendency to develop respiratory disease in older age in sibs of children with bronchopulmonary dysplasia was born in term.

Key words: children, bronchopulmonary dysplasia, heredity.

Поступила 01.03.13

УДК 616.248-053.2/.5:612.017

В.Г. Чернуский

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

РОЛЬ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

В работе на достаточном фактическом материале показана роль неспецифических факторов иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы у детей при различных её формах и степенях тяжести течения заболевания. Показано, что особая роль принадлежит системе комплемента, циркулирующим иммунным комплексам и интерферонам различных классов, отражающих цитотоксическую активность эффекторных клеток при развитии данной патологии.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, система комплемента, интерфероны, макрофаги.

Одной из актуальных проблем современной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии является бронхиальная астма (БА) у детей [1, 2]. Это связано с ростом заболеваемости и более тяжёлым её течением, учащением летальных исходов во время астматического статуса. Большинство исследователей относит БА к аллергическим заболеваниям, в основе которых, как правило, лежат иммунологические механизмы. Сущность их при БА до сих пор остаётся предметом исследований. Простая реакция антиген–антитело не отражает всей сложности формирования ответа иммунной системы на антигенный раздражитель при различных клинических вариантах данного заболевания у детей [3, 4].

Ответ организма на различные антигены определяется иммунной системой, основное звено которой включает взаимодействие трёх типов клеток: Т- и В-лимфоцитов и макрофагов. Ответ иммунной системы проявляется развитием клеточных и гуморальных реакций, он включает различные клеточные элементы в зависимости от вида антигена, с обязательным участием как специфических антител, так и других гуморальных факторов (цитокины, комплемент, медиаторы и др.). В клеточных реакциях принимают участие и постоянно взаимодействуют различные виды клеточных форм, как циркулирующих в крови и лимфе (лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, эозинофилы,

тромбоциты и др.), так и фиксированных – эндотелий, эпителий, фибробласты и др. Все эти взаимодействующие клеточные элементы могут быть признаны иммунокомпетентными. Их степень участия определяется видом антигена, путём поступления в организм, кратностью и длительностью его воздействия на клеточно-тканевые структуры бронхолёгочной системы [5].

Многочисленные исследования, посвящённые изучению патогенеза БА, значительно расширили представление об этой патологии. Но на современном этапе развития данной проблемы ещё не в полной мере отражены вопросы неспецифической резистентности и их роли в развитии и тяжести течения БА у детей [4].

Цель работы – оценить роль неспецифических факторов иммунитета в патогенезе БА у детей при разных клинических формах и степенях тяжести её течения.

Материал и методы. Обследовано 228 детей, больных БА, в возрасте от 5 до 14 лет, из них 74 (32,5 %) девочки и 154 (67,5 %) мальчика. Группу сравнения составили 25 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет. Диагноз заболевания устанавливали согласно классификации, принятой съездом педиатров и утвержденной Приказом МЗ Украины № 04.01.12-8-1178 от 14.12.2009, и МКБ-10. С неаллергической формой было обследовано 82 ребёнка, со смешанной – 70 и с атопической – 76. Титр комплемента (C₀) в сыворотке крови с учётом

© В.Г. Чернуский, 2013

50%-ного гемолиза определяли по Л.С. Резниковой, компоненты комплемента C_2 и C_{3a} – методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, белковый компонент сыворотки крови пропердин – по Pillemer в модификации А.В. Машкова и З.М. Михайловой [4]. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли методом преципитации в 3,75%-ном растворе полиэтиленгликоле по Haskova (1978). Уровень общего сывороточного IgE определяли на иммуноферментном анализаторе с использованием тест-системы фирмы «Labodia» (Швейцария). Полученные данные статистически обработали с использованием t-критерия Стьюдента. Нормальность выборки вариационных рядов оценивали методом Г.Ф. Лакина (1990).

Результаты. У всех 228 обследованных детей с различными формами БА в периоде обострения существенно повысились фракции системы комплемента (C_1, C_2, C_{3a}), что привело к образованию ЦИК, количество которых превышает нормативные показатели и зависит от формы и тяжести течения заболевания (таблица).

Однако выявленные достоверные отличия показателей иммунитета больных детей от нормативных показателей не дают ответа на вопрос: а какова степень отклонения того или иного показателя от норматива? Для решения этого вопроса был использован параметрический t-критерий Стьюдента.

У больных с неаллергической формой БА наибольшее повышение отклонений от норматива отмечено в отношении ЦИК ($t = 16,74$), рис. 1. Второе ранговое место занимает C_{3a} ($t = 8,21$), далее в порядке снижения – IgE ($t = 4,55$) → C_0 ($t = 1,89$).

Последний показатель не выявил достоверных отличий от нормы (рис. 1). Следовательно, рейтинговое нормирование позволило выявить доминирующее патогенетическое звено у детей с неаллергической формой БА. Этим звеном оказался иммунокомплексный процесс и альтернативный путь активации системы комплемента C_{3a} , являющегося анафилатоксином, который стимулирует высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов, цитокинов сенсibilизированных Т-лимфоцитов и запускает реакции гиперчувствительности замедленного типа. Альтернативный путь активации системы комплемента реализуется через белковый компонент сыворотки крови – пропердин.

Рейтинговое нормирование степени отклонения от норматива показателей неспецифического иммунитета у больных с атопической формой БА показало, что в отличие от больных с неаллергической формой БА главная патогенетическая роль принадлежит реакиновой гиперчувствительности (IgE; $t = 17,39$). Значение иммунокомплексной гиперсенсibilизации

Иммунологические показатели у обследованных детей в периоде

Клинические формы БА	Тяжесть течения БА	Кол-во больных	$C_{общ}$ (N 55,43,2), гем.ед
Неаллергическая (n = 82)	Лёгкая	28	51,42±2,06; $E_x=0,37$
	Среднетяжёлая	30	48,70±1,62; $E_x=0,46$
	Тяжёлая	24	45,90±1,24*; $E_x=0,54$
Смешанная (n = 70)	Лёгкая	24	72,25±4,13 [#] *; $E_x=-0,48$
	Среднетяжёлая	22	67,40±2,04*; $E_x=-0,71$
	Тяжёлая	24	61,25±3,16; $E_x=-0,65$
Атопическая (n = 76)	Лёгкая	30	88,43±4,32*; $E_x=-0,27$
	Среднетяжёлая	24	77,76±4,15 [#] *; $E_x=-0,34$
	Тяжёлая	22	60,20±3,11; $E_x=-0,27$
Здоровые дети (n = 25)		–	55,4±3,2

Примечания: 1. ($p < 0,05$); * по сравнению с нормативными показателями; # по сравнению с
2. E_x – показатель нормальности распределения выборки ($E_x = 0$).

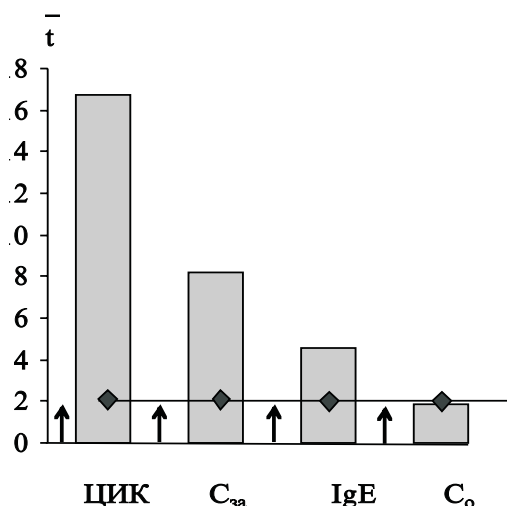


Рис. 1. Рейтинговая оценка степени отклонения от норматива показателей неспецифического иммунитета у больных неаллергической формой бронхиальной астмы.
 ↑ – увеличение; $t = 1,96; p < 0,05$

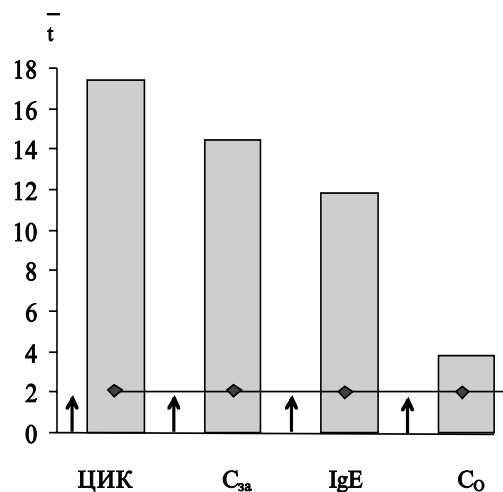


Рис. 2. Рейтинговая оценка степени отклонения от норматива показателей неспецифического иммунитета у больных атопической формой бронхиальной астмы.
 ↑ – увеличение; $t = 1,96; p < 0,05$

при атопической форме БА находится на втором ранговом месте. В этом плане иерархическая цепочка выглядит следующим образом: IgE ($t = 17,39$) → ЦИК ($t = 14,43$) → C_{3a} ($t = 11,85$) → C₀ ($t = 3,82$), рис. 2.

У детей, больных смешанной формой БА, выявлен промежуточный патогенетический вариант, который заключался в примерно равной

активности как иммунокомплексных, так и реактивных реакций с некоторой доминантой первых: ЦИК ($t = 13,66$) → IgE ($t = 11,19$). Затем в порядке иерархии следуют C_{3a} ($t = 8,84$) → C₀ ($t = 1,49$), рис. 3.

Использование средних значений t-критерия по всей совокупности признаков позволяет провести комплексную оценку степени откло-

обострения в зависимости от тяжести течения БА ($M \pm m$)

C _{3a} (N 72,52,49), гем.ед	ЦИК (N 30,22,3), ед.опт. плот.	IgE (N 53,343,19), КЕ/л	Пропердин, (N 3,870,54), усл.ед.
112,00±6,15*; E _x =0,66	161,71±7,14*; E _x =0,72	65,87±3,21*; E _x =0,53	2,80±0,26; E _x =0,33
117,82±8,13*; E _x =0,52	190,20±10,46 [#] *; E _x =0,63	79,80±4,12 [#] *; E _x =0,45	2,40±0,19; E _x =0,22
226,92±11,27 ^v *; E _x =0,62	223,11±0,62 ^v *; E _x =0,49	103,80±8,14 ^v *; E _x =0,50	2,10±0,16; E _x =0,27
108,75±8,12*; E _x =-0,52	118,25±9,16*; E _x =-0,73	118,50±7,94*; E _x =-0,62	3,30±0,27; E _x =-0,35
179,91±8,76 [#] *; E _x =-0,67	129,33±7,68 [#] *; E _x =-0,59	150,66±6,43 [#] *; E _x =-0,48	3,00±0,25; E _x =-0,31
183,00±10,25 [#] *; E _x =-0,54	148,60±11,12 [#] *; E _x =-0,48	179,32±9,67 ^v *; E _x =-0,68	2,70±0,22; E _x =-0,21
207,33±11,13*; E _x =-0,38	158,83±8,84*; E _x =-0,55	248,50±12,18*; E _x =-0,61	3,00±0,24; E _x =-0,16
205,70±11,03*; E _x =-0,48	190,58±10,27 [#] *; E _x =-0,60	289,17±12,24 [#] *; E _x =-0,57	2,60±0,23; E _x =-0,18
197,71±0,25*; E _x =-0,34	201,33±12,09 [#] *; E _x =-0,42	299,20±13,15 [#] *; E _x =-0,59	2,20±0,21; E _x =-0,23
72,50±2,49	30,2±2,3	53,34±3,19	3,87±0,54

лёгкой и ^v среднетяжёлой степени тяжести течения БА.

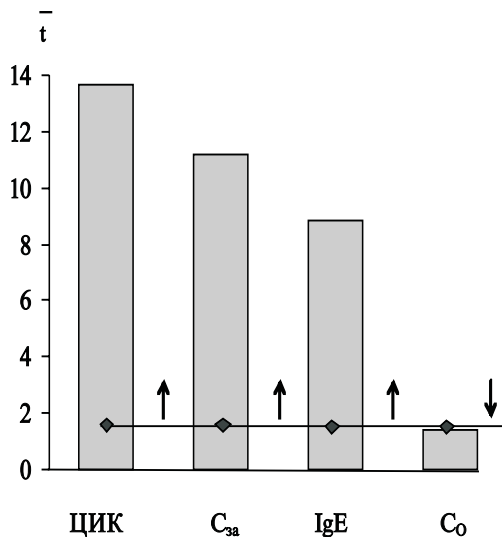


Рис. 3. Рейтинговая оценка степени отклонения от норматива показателей неспецифического иммунитета у больных со смешанной формой бронхиальной астмы. ↑ – увеличение; ↓ – снижение; $t = 1,96$; $p < 0,05$

нения от норматива неспецифического иммунитета в целом (рис. 4).

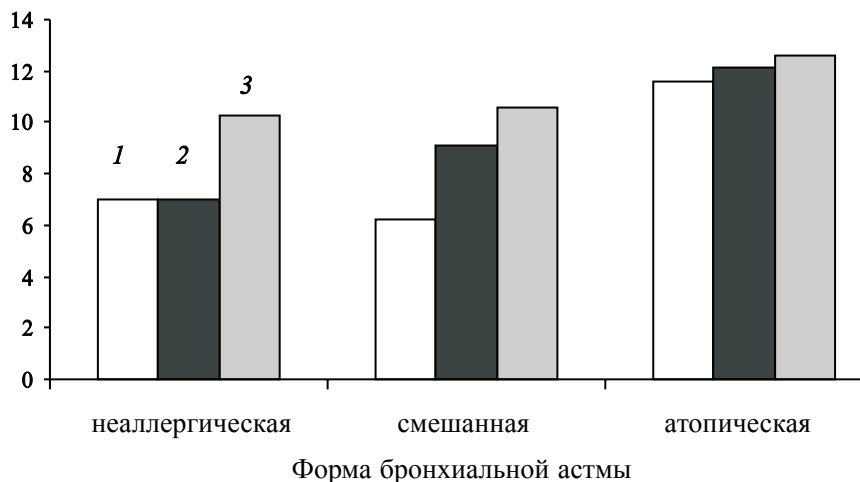


Рис. 4. Комплексная оценка степени отклонений от норматива неспецифического иммунитета в зависимости от формы и степени тяжести: 1 – лёгкая; 2 – среднетяжёлая; 3 – тяжёлая

Как видно из рис. 4, значительные отклонения от норматива неспецифического иммунитета имеют место во всех исследуемых группах. При этом для всех клинических форм БА отмечена зависимость степени нарушения неспецифического иммунитета от тяжести заболевания. Особенно ярко это проявляется при неаллергической и смешанной формах БА.

Так у детей, больных неаллергической формой БА, нарушения неспецифического иммунитета при лёгком течении превышали пороговый уровень достоверности в 3,5 раза ($t = 6,97$), при среднетяжёлом течении – в 3,6 раза ($t = 7,02$), а при тяжёлом – в 5,2 раза ($t = 10,29$).

У детей, больных смешанной формой БА, нарушения неспецифического иммунитета составляли: при лёгком течении $t = 6,22$; при среднетяжёлом – $t = 9,08$ и при тяжёлом течении $t = 10,54$.

У детей, больных атопической формой БА, в отличие от больных с неаллергической и смешанной формами, нарастание нарушений неспецифического иммунитета происходило в незначительной степени, а именно: при лёгком течении $t = 11,59$; при среднетяжёлом – $t = 12,14$, при тяжёлом течении $t = 12,59$.

Возможно, отсутствие значимой динамики указанных отклонений связано с высоким начальным (при лёгком течении БА) уровнем отклонений неспецифического иммунитета, который при атопической БА превышал таковой у детей, больных неаллергической и смешанной формами БА почти в 2 раза.

Таким образом, полученные данные подтверждают участие в патогенезе БА у детей иммунокомплексного механизма (III тип по Геллу-Кумбсу). Экзогенные и эндогенные антигены (аллергены) при БА участвуют в образовании иммунных комплексов. Иммунный комплекс может образовываться местно в тканях бронхолёгочной системы либо в кровотоке (ЦИК), что

в значительной мере определяется при различных путях поступления и в зависимости от места образования антигенов (аллергенов).

Свойства ЦИК определяются химическим составом и соотношением молекул антигена и антитела, их классом или подклассом. Крупномолекулярные ЦИК, образованные в избытке антител, быстро удаляются из кровотока фагоцитарной системой, так же как ЦИК небольшой величины (10–11S), что соответствует 400 000–500 000 Да. Небольшие комплексы, образованные в большом избытке антигена, так же как и комплексы, образованные одновалентным антигеном, циркулируют длительное время и обладают слабой повреждающей активностью относительно клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы. Наибольшее действие на клеточные структуры оказывают ЦИК, образованные в небольшом избытке антигена, с константой седиментации (18–19S), что соответствует молекулярной массе 900 000–1 000 000 Да.

Существенным фактором, усиливающим повреждающее действие ЦИК, является иммунокомплексное поражение сосудов из-за увеличения сосудистой проницаемости. За увеличенную сосудистую проницаемость ответственна C_2 -фракция комплемента, нарастающая от лёгкой степени тяжести течения к тяжёлой БА у детей (таблица).

При классическом пути активации системы комплемента C_2 -фракция вызывает активацию кининов и тем самым увеличивает сосудистую проницаемость, а также стимулирует выделение из тучных клеток и базофилов крови биологически активных веществ (гистамина, брадикинина, хемоаттрактантов). В цепи трансформации факторов системы комплемента, возникающей при его активации, образуется

C_{3a} -компонент. На этом компоненте прекращается классический путь активации системы комплемента (иммунным комплексом). При участии сывороточного белка пропердина, активирующего C_{3a} , происходит переключение активации каскада компонентов комплемента по альтернативному (пропердиновому) пути. C_{3a} -компонент является мощным анафилоксинном, который усиливает хемотаксис эффекторных клеток, высвобождение гистамина, серотонина, кининов, интерферонов (ИНФ- α , ИНФ- γ), лизосомальных ферментов. Следовательно, каждый из путей активации системы комплемента является фактором, усиливающим то или иное звено воспалительной реакции. Поэтому роль компонентов системы комплемента в развитии патогенеза БА у детей заключается в стимуляции развития и поддержания хронического воспаления в бронхолегочной системе и усиливает иммуноспецифические реакции при БА у детей.

Выводы

1. В патогенезе бронхиальной астмы у детей участвует иммунокомплексный иммунологический механизм (III тип по Геллу–Кумбсу), усиливающий иммуноспецифические реакции, усугубляя тяжесть течения заболевания.

2. В сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, имеет место снижение белкового компонента – пропердина, который потребляется на активацию альтернативного (пропердинового) пути комплемента через C_{3a} .

3. Неспецифические иммунологические механизмы способны стимулировать и поддерживать хроническое аллергическое воспаление в бронхолегочной системе у детей, больных бронхиальной астмой.

Список литературы

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Современный доклад Национального института сердца, легких, крови (США) и ВОЗ // Пульмонология (приложение). – 1996. – № 3. – 165 с.
2. Каганов С.Ю. Респираторные аллергозы у детей / С.Ю. Каганов – Л.: Медицина, 1980. – 150 с.
3. Бережная Н.М. Нарушение различных уровней иммунологической регуляции при атопической бронхиальной астме / Н.М. Бережная, С.А. Котова, О.Б. Белова // Астма. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 99–106.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – М.: Мед. информ. агентство, 2003. – 603 с.
5. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление / Д.Н. Маянский. – М.: Медицина, 1991. – 271 с.

В.Г. Чернуський

РОЛЬ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ФАКТОРІВ ІМУНІТЕТУ В ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

У роботі на достатньому фактичному матеріалі показана роль неспецифічних факторів імунітету в патогенезі бронхіальної астми у дітей при різних її формах і ступенях тяжкості перебігу захворювання. Показано, що особлива роль належить системі комплементу, циркулюючим імунним комплексам та інтерферонам різних класів, що відображають цитотоксичність ефektorних клітин при розвитку даної патології.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, система комплементу, інтерферони, макрофаги.

V.G. Chernuskiy

ROLE OF NONSPECIFIC IMMUNE FACTORS IN PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

The role of nonspecific immune factors in pathogenesis of bronchial asthma has been demonstrated in the study enrolling the sufficient number of research subjects. The role of the complement system, circulating immune complexes and different classes of interferons classes, reflecting cytotoxic activity of the effector cells participating in the development of this disease has been highlighted in the article.

Key words: children, bronchial asthma, complement system, interferons, macrophages.

Поступила 10.04.13

УДК 616.24-002-036-092:616.831-005.1]-053.31

*В.А. Клименко, А.І. Кожем'яка, Т.В. Сіренко, В.П. Кандиба
Д.М. Криворотько, М.І. Перхун**

*Харківський національний медичний університет
КУОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1», м. Харків

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПНЕВМОНІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕПНИМИ КРОВОВИЛИВАМИ

Обстежено 65 новонароджених, хворих на пневмонію, з яких у 24 пневмонія поєднувалася з внутрішньочерепним крововиливом. Встановлено особливості етіології, патогенезу, клініки, вмісту оксидів азоту та ІЛ-6, ІЛ-8 в конденсаті повітря, що видихається, у новонароджених з пневмонією і внутрішньочерепним крововиливом. Вміст оксидів азоту, ІЛ-6, ІЛ-8 був підвищеним у гострому періоді захворювання у новонароджених з пневмонією і внутрішньочерепним крововиливом порівняно з дітьми контрольної групи. Вміст досліджуваних показників у конденсаті повітря, що видихається, рекомендується визначати для встановлення активності запального процесу в легенях, для моніторингу захворювання та обґрунтування тактики подальшого лікування.

Ключові слова: новонароджені, пневмонія, внутрішньочерепний крововилив, склад конденсату повітря, що видихається.

Захворювання органів дихання у новонароджених є однією з актуальних проблем неонатології, що обумовлено їх значною розповсюдженістю і високою летальністю. Серед захворювань органів дихання у новонароджених пневмонія займає особливе місце у зв'язку з важкістю перебігу, розвитком ускладнень, можливим несприятливим прогнозом [1–5]. В Україні захворюваність новонароджених на пневмонію складає 5–10 % [6]. Летальність від вродженої пневмонії у новонароджених у м. Харкові, за даними інформаційно-аналітичного центру, в 2001–2010 рр. коливалась від 1,6 до 3,7 %. Зниження дитячої смертності є проблемою не лише медичною, але й соціальною, тому подальша розробка методів діагностики та удосконалення лікування пневмонії у новонароджених залишаються важливими та актуальними задачами [7–11].

Метою дослідження було підвищення якості медичної допомоги новонародженим із пневмонією шляхом удосконалення діагностики та моніторингу пневмонії у новонароджених із внутрішньочерепними крововиливами.

Матеріал і методи. Дослідження новонароджених, хворих на пневмонію, проведено в

неонатальному відділенні анестезіології та інтенсивної терапії та відділенні патології новонароджених КУОЗ ОДКЛ № 1 м. Харкова.

Основну групу склали новонароджені з пневмонією і внутрішньочерепними крововиливами (n=24), групу порівняння – новонароджені з пневмонією без внутрішньочерепних крововиливів (n=41). Верифікацію діагнозу проведено згідно з рекомендаціями О.Г. Суліми і М.Г. Гойди [12], «Тимчасовим стандартом обсягів діагностичних досліджень, лікувальних заходів та критеріїв якості лікування дітей» (Наказ МОЗ України № 226 від 27.07.05) та «Протоколу лікування дітей з пневмонією» (Наказ МОЗ України № 18 від 13.01.05).

Для верифікації патології ЦНС використано уніфіковану класифікацію уражень нервової системи новонароджених згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб МКХ-10 і методичними рекомендаціями щодо діагностики уражень нервової системи у дітей В.Ю. Мартинюка (2006) і Ю.І. Барашньова (2001) [13].

Усім хворим проведені рутинні клініко-лабораторно-інструментальні дослідження, передбачені стандартами діагностики та ліку-

вання. Під час інтенсивної терапії проводився моніторинг життєво важливих функцій: частоти серцевих скорочень, частоти дихання, концентрації кисню дихальної суміші, насичення киснем крові, біохімічних показників крові, кислотно-лужного балансу, електролітів крові. Використано апаратуру: пульсоксиметри Ютас-оксі-201, Ютас-оксі-301 та OLV3100K, реанімаційні монітори Ютас-ЮМ-300, Passport-2, Intellivue, Trio, Rad-8, аналізатор газів крові та електролітів Gastat-mini. Морфологічний патерн ураження ЦНС виявляли методом прижиттєвої нейровізуалізації апаратами Philips HD 11XE, Philips HD 7, My lab 25Gold. Комп'ютерна томографія виконана комплексом для нейрофізіологічних досліджень DXNT.

Бактеріологічне дослідження слизу з носу, зіву, трахеї та визначення резистентності мікробної флори до антибіотиків проведено уніфікованими мікробіологічними методами. Усім дітям, які перебували на штучній вентиляції легень (ШВЛ), проведено бактеріологічне дослідження слизу з нижніх дихальних шляхів із забором матеріалу через інтубаційну трубку.

Обстеження новонароджених дітей на TORCH-комплекс (наявність антитіл класу M, G до CMV, HSV, Rubella virus, T. gondii) та C. trachomatis (наявність антитіл класу A, G) проведено методом імуноферментного аналізу.

Проведено дослідження складу конденсату повітря, що видихається. Його збирали апаратом, створеним співробітниками кафедри ХНМУ [14]. Вміст нітратів, нітритів у конденсаті повітря, що видихається, визначали спектрофотометричним методом із допомогою реактиву Грісса–Глосвая (сульфаніловою кислотою та α -нафтоламіном). Для відновлення нітратів до нітритів використовувалися іони ванадію. Інтерлейкіни ІЛ-6, ІЛ-8 визначали методом імуноферментного аналізу згідно з інструкцією до тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибірськ, РФ). Для встановлення референтних рівнів біомаркерів у конденсаті повітря, що видихається, обстежено 20 умовно здорових новонароджених (група контролю).

Вивчення патоморфологічних змін в легенях, ЦНС та інших органах проведено на основі аналізу результатів розтину померлих новонароджених з внутрішньочерепними крововиливами і пневмонією (12 дітей).

Робота проводилася відповідно до положень «Європейської конвенції із захисту хре-

бетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), Статуту Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992), вимог і норм ICH GLP (2002), типових положень з питань етики МОЗ України № 66 від 13.02.06. Була отримана інформаційна згода батьків на участь дитини у дослідженні. Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення. Дослідження проведено у 65 новонароджених. Розподіл дітей за терміном гестації та нозологічними формами представлений в табл. 1.

Таблиця 1. Розподіл дітей

Термін гестації, тижнів	Пневмонія і ВЧК (n = 24)		Пневмонія без ВЧК (n = 41)	
	n	%	n	%
37	10	41,7	38	92,7
36–35	4	16,7	2	4,4
34–32	9	37,5	1	2,4
< 32	1	4,1	0	0

Примітка. ВЧК – внутрішньочерепний крововилив.

В групі дітей з пневмонією і внутрішньочерепним крововиливом було вірогідно більше передчасно народжених дітей. Із цієї групи 12 дітей були виписані зі стаціонара у зв'язку з одужанням, а 12 померли. В групі дітей з пневмонією без внутрішньочерепного крововиливу летальних випадків не було.

Аналіз отриманих даних з урахуванням провідних ланок патогенезу дозволив діагностувати в групі новонароджених з внутрішньочерепними крововиливами пневмонію: вентилятор-асоційовану – у 12 (50 %), внутрішньоутробну – у 9 (37,5 %), аспіраційну – у 3 (12,5 %) дітей. В групі новонароджених без крововиливу внутрішньоутробну пневмонію діагностовано у 9 (21,9 %), аспіраційну – у 8 (19,5 %), вентилятор-асоційовану – у 6 (14,5 %), негоспітальну – у 18 дітей (43,9 %).

Аналіз анамнестичних даних новонароджених, хворих на пневмонію, показав значну частоту відхилень стану здоров'я їхніх матерів, патології перебігу вагітності і пологів. У всіх матерів в групі дітей з внутрішньочерепними крововиливами виявлені зміни здоров'я: соматичні захворювання (хронічний піелонефрит, гастрит, тонзиліт, бронхіт, ане-

мія) – у 42,3 %, патологічний перебіг вагітності (фетоплацентарна недостатність, гестоз, преєклампсія) – у 56,2 %; патологія пологів (слабкість пологової діяльності, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти) – у 15,4 %, внутрішньоутробна гіпоксія плода – у 83,2 % пацієнтів. У більшості жінок (53 %) спостерігалась комбінація декількох несприятливих чинників, що ускладнювало перебіг вагітності і пологів, призводило до внутрішньоутробної гіпоксії плода.

У матерів новонароджених із пневмонією без внутрішньочерепних крововиливів відхилення в стані здоров'я, перебігу вагітності і пологів спостерігались рідше (15 %), як правило, реєструвався один несприятливий фактор, найчастіше анемія.

Усі діти із групи хворих на пневмонію з внутрішньочерепними крововиливами народилися з важкою асфіксією: 2–4 бала за шкалою Апгар, що вимагає проведення реанімаційних заходів з використанням штучної вентиляції легень (ШВЛ). Серед новонароджених із пневмонією без внутрішньочерепних крововиливів асфіксію в родах діагностовано у 15 %: 5–7 балів за шкалою Апгар, реанімаційні заходи проводилися без використання ШВЛ.

Усі хворі на пневмонію з внутрішньочерепними крововиливами надійшли до неонатального відділення анестезіології та інтенсивної терапії, із хворих на пневмонію без внутрішньочерепних крововиливів до цього відділення було госпіталізовано 10 дітей, інші – до відділення патології новонароджених. В усіх хворих на пневмонію з внутрішньочерепними крововиливами стан при госпіталізації був оцінений як вкрай тяжкий. Тяжкість стану була зумовлена дихальними розладами, що супроводжувалися дихальною недостатністю важкого ступеня, неврологічними порушеннями, інтоксикацією, функціональними розладами серцево-судинної системи, метаболічними порушеннями. Однак дебют окремих проявів захворювання, їх інтенсивність і тривалість були неоднаковими при різних формах пневмонії.

У новонароджених із внутрішньоутробною пневмонією та внутрішньочерепними крововиливами захворювання діагностовано в 1-шу–2-гу добу життя на підставі клінічних і рентгенологічних даних. В анамнезі цих дітей відзначалися інфекційна патологія у матерів, тривалий безводний період, каламутний характер

навколоплідної рідини. Сатурація кисню при надходженні складала менше 88 %. Дихальна недостатність виявилася з перших годин життя і зберігалася протягом 5–6 діб на тлі наростання інтоксикації, появи блідо-сірого та ціанотичного кольору шкірних покривів. У легенях відмічалось скорочення перкуторного звуку над ураженою ділянкою, розповсюджені вологі хрипи. Рентгенологічно виявлялись осередкові або сегментарні ділянки запальної інфільтрації, які локалізувались переважно у верхньо- і нижньомедіальних відділах правої легені, завжди поліморфні, різної інтенсивності, без чітких контурів. Ці зміни, як правило, поєднувалися з дрібними ателектазами й порушеннями гемодинаміки в легенях. У трьох дітей в динаміці спостереження виявлена деструкція легеневої тканини як ускладнення пневмонії.

Аспіраційна пневмонія була ускладненням масивної меконіальної аспірації, яка розвилася на тлі важкої ante- та інтранатальної гіпоксії плода. Масивна меконіальна аспірація викликає обструкцію дихальних шляхів і ушкоджує сурфактантну систему. Усі діти з цією патологією народилися з асфіксією на 1-й хвилині 2–3 бали, на 5-й – 3–4 бали за шкалою Апгар. Санація трахеобронхіального дерева в пологовій залі не була ефективною, тому що і під час надходження до відділення анестезіології і інтенсивної терапії новонароджених з дихальних шляхів цих новонароджених виділявся меконій. Сатурація кисню в крові при надходженні хворого в стаціонар становила ($82,3 \pm 2,7$) %. Рентгенологічне підтвердження пневмонії відбулося на 3-тю–4-ту добу перебування в стаціонарі.

Вентилятор-асоційовану пневмонію діагностовано у дітей, які тривалий час перебували на ШВЛ у зв'язку із респіраторним дистрес-синдромом, неврологічними порушеннями. Більшість цих дітей були недоношеними. Відомо, що сама ШВЛ, як метод агресивного лікування, назогастральне дренивання, мікроаспірація створюють передумови для розвитку запальних змін у легеневій тканині. Проведення ШВЛ здатне провокувати й збільшувати легенеve запалення. Діагностувати пневмонію у новонароджених, що перебувають на ШВЛ із приводу аспіраційного синдрому, респіраторного дистрес-синдрому, внутрішньочерепного крововиливу, буває важко. В наших спостереженнях цю форму пневмонії діагно-

стовано на 5-й–10-й день проведення ШВЛ, діагноз підтверджено рентгенологічним дослідженням. Перебіг пневмонії був важким, дихальна недостатність зберігалася до 16–20 днів, зареєстровані тривалі інтоксикація, метаболічні порушення. Відзначена недостатня ефективність антибактеріальної терапії, яка була обумовлена резистентністю госпітальної флори, що викликала пневмонію у цих хворих.

У новонароджених з пневмонією, що перебували на ШВЛ, серед мікробної флори трахіобронхоеального древа – потенційних збудників пневмонії, переважали *P. aeruginosa* (15,2 %), *A. calcoaceticus* (12,1 %) та *Enterobacter* (12,1 %). *S. aureus* виділено у 3,0 % хворих. Змішану мікробну флору виявлено у 18,2 %, у комбінації з грибами – у 9,1 % хворих. При аналізі мікробного пейзажу у хворих, що перебувають на ШВЛ, в залежності від виду пневмонії суттєвої різниці не виявлено.

Проаналізовано значення етіологічних збудників TORCH-інфекції при вродженій пневмонії. Серед вагітних було обстежено 9 жінок, усі результати негативні. Серед 46 новонароджених дітей (70,8 %), у яких досліджували наявність цитомегаловірусної, герпетичної інфекції, вірусу краснухи, токсоплазмозу та хламідіозу, не виявлено жодного позитивного результату, що свідчить про зменшення питомої ваги даних збудників TORCH-інфекції в етіології вродженої пневмонії в наших спостереженнях.

Особливістю патогенезу пневмонії на тлі внутрішньочерепних крововиливів є поглиблення гіпоксії, яке відмічалось з перших годин захворювання і було зумовлене, по-перше, тривалою дією внутрішньоутробної та інтранатальної гіпоксії, викликаною ураженням ЦНС; по-друге, порушенням оксигенації у зв'язку з ураженням легень при розвитку пневмонії. В цих умовах необхідно очікувати пролонгацію дії гіпоксії, яка супроводжується порушенням діяльності усіх життєво важливих систем організму новонародженого, що визначає тяжкість перебігу пневмонії, розвиток ускладнень та погіршує прогноз захворювання.

Результати нейросонографічного дослідження дітей із внутрішньоутробною аспіраційною пневмонією показали, що в перші дні життя у всіх дітей відмічалася підвищена ехогенність головного мозку, базальних гангліїв, згладженість борозен і звивин, компресія шлу-

ночків, гіперперфузія – все це свідчило про дифузне гіпоксичне ураження головного мозку. Локальні зміни ехогенності включали крововиливи, кісти в паренхімі мозку, гіперехогенні включення в таламусі. Серед різних варіантів внутрішньочерепних крововиливів домінували субарахноїдальні й пери- та інтравентрикулярні крововиливи.

Комп'ютерну томографію проведено 14 новонароджених із пневмонією та внутрішньочерепними крововиливами. У доношених новонароджених (3 дитини) виявлено мультикістозну лейкомаляцію, внутрішньочерепні крововиливи, які поєднувались із ішемічним ураженням мозку. У 11 недоношених дітей виявлені пери- та інтравентрикулярні крововиливи 2-го–4-го ступенів.

Порівняння перебігу пневмонії у новонароджених з внутрішньочерепними крововиливами і без крововиливів дозволяло відзначити більшу тяжкість пневмонії у перших. Це підтверджено більш тривалим збереженням дихальної недостатності, більшим числом ускладнень і несприятливих виходів. Ознаками важкого перебігу пневмонії на тлі внутрішньочерепного крововиливу були апное, серцево-судинна недостатність, гіпоксемія, розвиток патологічних шунтів, декомпенсований метаболічний ацидоз із перших годин захворювання. Тяжка дихальна недостатність диктувала необхідність продовження проведення ШВЛ. При пневмонії із внутрішньочерепними крововиливами ШВЛ тривала 10–20 діб, при пневмонії без них 7–9 діб. Ускладнення пневмонії (ателектаз, пневмоторакс, плеврит) виявлено у 7 дітей з пневмонією та внутрішньочерепними крововиливами.

Проведено аналіз історій хвороби 12 померлих недоношених новонароджених із внутрішньочерепними крововиливами і пневмонією. При патоморфологічному дослідженні в усіх померлих в легенях визначалися гнійно-некротичні вогнища пневмонії або ділянки катарально-гнійного запалення. У 5 новонароджених виявлені розповсюджена метаплазія епітелію бронхів і бронхіол, ділянки емфіземи, ателектази, інтерстиціальний набряк, фіброз легеневої тканини, що дало підставу діагностувати бронхолегеневу дисплазію.

Дослідження показників метаболітів азоту та інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-8) у конденсаті повітря, що видихається, у дітей досліджуваних

груп, що проведені в гострому періоді захворювання та в періоді реконвалесценції, дозволило виявити низку закономірностей. Показники нітритів і нітратів у конденсаті повітря, що видихається, у новонароджених усіх досліджуваних груп наведені в табл. 2.

етапі спостереження. Значущої різниці показників у обстежених дітей з пневмонією не виявлено ($p > 0,05$). Вміст нітратів у конденсаті повітря, що видихається, в гострому періоді захворювання у хворих обох груп на пневмонію був більш високий, ніж у дітей контрольної гру-

Таблиця 2. Динаміка вмісту оксидів азоту в конденсаті повітря, що видихається, у новонароджених з пневмонією і внутрішньочерепними крововиливами в гострому періоді захворювання та в періоді реконвалесценції

Група новонароджених	Нітрити		Нітрати	
	гострий період	період реконвалесценції	гострий період	період реконвалесценції
Пневмонія і ВЧК (n=7)	0,38±0,06 $p_2 < 0,001$	0,47±0,11 $p > 0,05$ $p_2 < 0,001$	0,71±0,12 $p_2 < 0,05$	0,50±0,07 $p > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Пневмонія без ВЧК (n=41)	0,85±0,05 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,56±0,04 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	0,75±0,06 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	0,56±0,04 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Контрольна група (n=20)	0,18±0,01		0,18±0,01	

Примітка. p – стосовно гострого періоду; p_1 – пневмонія з ВЧК стосовно пневмонії без ВЧК; p_2 – стосовно контролю.

Тут і в табл. 2.

Вміст нітратів у дітей з пневмонією і внутрішньочерепними крововиливами та пневмонією без крововиливів був вірогідно вищим, ніж у дітей контрольної групи ($p < 0,05$). Значущої різниці між групами хворих на пневмонію не виявлено. В періоді реконвалесценції вміст нітритів у групах дітей з пневмонією і внутрішньочерепними крововиливами та пневмонією без крововиливів залишався підвищеним порівняно з групою контролю на цьому

етапі ($p < 0,05$), значущої різниці серед показників обох груп дітей з пневмонією не відмічено. В періоді реконвалесценції спостерігалась нормалізація вмісту нітратів у хворих обох груп порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). Вміст ІЛ-6, ІЛ-8 у конденсаті повітря, що видихається, наведений в табл. 3.

Збільшення вмісту ІЛ-6 і ІЛ-8 в конденсаті повітря, що видихається, у новонароджених з пневмонією порівняно з контрольною групою

Таблиця 3. Динаміка вмісту ІЛ-6 і ІЛ-8 у новонароджених, хворих на пневмонію

Група новонароджених	ІЛ-6		ІЛ-8	
	гострий період	період реконвалесценції	гострий період	період реконвалесценції
Пневмонія і ВЧК (n=5)	4,42±0,50 $p_2 < 0,001$	2,66±0,99 $p > 0,05$ $p_2 < 0,001$	2,70±0,46 $p_2 < 0,001$	1,19±0,35 $p < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Пневмонія без ВЧК (n=20)	3,9±0,13 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	2,15±0,14 $p_1 > 0,05$ $p < 0,001$	3,14±0,15 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	1,69±0,19 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
Контрольна група (n=20)	1,83±0,08		0,69±0,11	

вказує на активацію імунної відповіді, викликаній запальним процесом у легенях. Відмінності між досліджуваними показниками в групах дітей з пневмонією на тлі внутрішньочерепних крововиливів і пневмонією без крововиливів не визначено.

Ретельний аналіз отриманих даних щодо зміни складу конденсату повітря, що видихається, і співставлення результатів дослідження з даними клінічного спостереження показало чіткий паралелізм цих процесів при пневмонії у новонароджених.

Висновки

1. У новонароджених із внутрішньочерепними крововиливами переважають вентилятор-асоційовані пневмонії (50,0 %); внутрішньоутробна та аспіраційна складають 37,5 і 12,5 % відповідно. Пневмонія у новонароджених із внутрішньочерепними крововиливами характеризується більш тяжким перебігом, частими ускладненнями (29,2 %), високою летальністю.

Список літератури

1. Этиологические механизмы формирования осложненной пневмонии у детей раннего возраста / Г.С. Сенаторова, Т.С. Малич, И.Ю. Кондратова [и др.] // Эксперим. і клініч. медицина. – 2008. – № 4. – С. 134.
2. Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis / R. E. Black, S. Cousens, H. L. Johnson [et al.] // Lancet. – 2010. – № 375. – P. 1969–1987.
3. Radulova P. Neonatal infections. Diagnostic markers of infection / P. Radulova // Akush Gine-kol. – 2010. – № 49. – P. 42–51.
4. Кривопустов С.П. Пневмония новорожденных: особенности диагностики и лечения / С. П. Кривопустов // Здоров'я України. – 2008. – № 18 (1). – С. 32–33.
5. Проблема інфекцій та антибактеріальної терапії у новонароджених / Є.Є. Шунько, Ю.Ю. Краснова, Т.В. Кончаковська [та ін.] // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2008. – № 9. Режим доступу: <http://www.health-ua.org>.
6. Моїсеєнко Р.О. Аналіз захворюваності дітей першого року життя в Україні / Р.О. Моїсеєнко // Перинатология и педиатрия. – 2010. – № 1 (41). – С. 6–9.
7. Malaeb S. Fetal inflammatory response and brain injury in the preterm newborn / S. Malaeb, O. Dammann // J. Child Neurol. – 2009. – № 24. – P. 1119–1126.
8. Diagnostic value of C-reactive protein, procalcitonin, IL6 and IL8 during critical condition / N. Barnabishvili, Z. Kheladze, Zv. Kheladze [et al.] // Critical Care & Catastrophe Medicine. – 2011. – № 7. – P. 1–6.
9. Анаев Э.Х. Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания / Э.Х. Анаев, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 12–20.
10. Яценко Ю.Б. Неінвазивний метод діагностики дихальних розладів легеневого походження у новонароджених при критичних станах (метод. рекомендації) / Ю.Б. Яценко, О. Г. Буряк. – К.: Укрмедпатентінформ, 2010. – 25 с.

2. Вплив зміни складу конденсату повітря, що видихається, у дітей з пневмонією свідчить про гостроту запальних змін в легенях і активацію імунологічних реакцій, що може бути використано для оцінки тяжкості перебігу пневмонії та обґрунтування подальшої тактики лікування.

3. В тяжкості стану дітей з пневмонією і внутрішньочерепними крововиливами велика роль належить неврологічним розладам, обумовленим ураженням ЦНС у зв'язку з наявністю дифузних змін, викликаних гіпоксією і локальними ураженнями – внутрішньочерепними крововиливами. В цих умовах має місце виражене зниження функціональних можливостей ЦНС, що призводить до порушення її здатності здійснювати регуляцію всіх фізіологічних систем організму новонародженого.

Перспективність дослідження. Доцільним є подальше вивчення особливостей етіопатогенезу, клінічного перебігу пневмонії на тлі перинатальної патології новонароджених з метою вдосконалення діагностики і терапії, подальша розробка і впровадження неінвазивних методів діагностики у новонароджених.

11. Шевченко Л.І. Перинатальні фактори ризику, особливості клінічного перебігу та лікування вроджених пневмоній у дітей / Л.І. Шевченко, Т.К. Знаменська, Н.Я. Митник // Совр. педиатрия. – 2009. – № 3 (25). – С. 64 – 66.

12. Сулима О.Г. Неонатальная пульмонология на современном этапе: достижения, проблемы и пути их решения / О.Г. Сулима, И.Г. Гойда // Совр. педиатрия. – 2004. – № 3 (4). – С. 34–36.

13. Патент 54790 Україна. Пристрій для збору конденсату повітря видиху / Клименко В.А., Криворотько Д.М., Кожемяка А.І., Сіренко Т.В., Кшемінська Н.А. ; заявник і патентовласник Харківський національний медичний університет. – № 201005878 ; заявл. 17.05.10 ; опубл. 25.11.10, Бюл. № 22.

14. Основы медико-соціальної реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи / за ред. В.Ю. Мартинюка, С.М. Зінченко. – К. : Інтермед, 2005. – 416 с.

В.А. Клименко, А.И. Кожемяка, Т.В. Сиренко, В.П. Кандыба, Д.М. Криворотько, М.И. Перхун
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОНИИ У НОВОРОЖДЁННЫХ С ВНУТРИЧЕРЕПНЫМИ КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ

Обследовано 65 новорождённых, больных пневмонией, из которых у 24 пневмония сочеталась с внутричерепным кровоизлиянием. Установлены особенности этиологии, патогенеза, клиники, содержания оксидов азота и ИЛ-6, ИЛ-8 в конденсате выдыхаемого воздуха у новорождённых с пневмонией и внутричерепным кровоизлиянием. Содержание оксидов азота, ИЛ-6, ИЛ-8 было повышенным в остром периоде заболевания у новорождённых с пневмонией и внутричерепным кровоизлиянием по сравнению с контролем. Содержание изучаемых показателей в конденсате выдыхаемого воздуха рекомендуется определять для установления активности воспалительного процесса в лёгких, для мониторинга заболевания и обоснования тактики дальнейшего лечения.

Ключевые слова: новорождённые, пневмония, внутричерепное кровоизлияние, состав конденсата выдыхаемого воздуха.

V.A. Klimenko, A.I. Kozhemiaka, T.V. Sirenko, V.P. Kandyba, D.N. Kryvorotko, M.I. Perhun
CLINICAL PATHOGENICAL PECULIARITIES OF PNEUMONIA ASSOCIATED WITH INTRACRANIAL HEMORRHAGE IN NEWBORNS

It was examined 65 newborns with pneumonia, 24 from them had pneumonia associated with intracranial hemorrhage. The peculiarities of etiology, pathogenesis, clinical signs, and the levels of nitric oxide metabolites, IL-6, IL-8 in the exhaled breath condensate are ascertained in newborns with pneumonia and intracranial hemorrhage. The levels of nitric oxide metabolites and IL-6, IL-8 were increased in the acute period of pneumonia vs control. Contents of investigated data are recommended to use for determination the stage of inflammatory process in lungs, monitoring of the disease and grounding of the tactics the therapy.

Key words: newborns, pneumonia, intracranial hemorrhage, contents of condensate of the exhaled breath.

Поступила 04.03.13

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.98:578.828-036-047.44:614.217(477.54)

**В.М. Козько, А.В. Гаврилов, А.В. Сохань, К.В. Юрко,
Я.І. Копійченко, А.А. Гойденко***

*Харківський національний медичний університет
Обласна клінічна інфекційна лікарня, м. Харків

**АНАЛІЗ РОБОТИ З ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ ХВОРИМИ В ОБЛАСНІЙ
КЛІНІЧНІЙ ІНФЕКЦІЙНІЙ ЛІКАРНІ М. ХАРКОВА**

У статті аналізуються результати роботи з ВІЛ-інфікованими пацієнтами обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова за 2008–2012 роки. Клінічні дані проаналізовані в залежності від стадії ВІЛ-інфекції. Описана етіологічна структура основних опортуністичних інфекцій, у тому числі з ураженням центральної нервової системи в залежності від стадії ВІЛ.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, опортуністичні інфекції, інфекційні ураження ЦНС.

Пандемія ВІЛ-інфекції/СНІДу є однією з глобальних проблем нашого часу й важливішою проблемою світової системи охорони здоров'я. Щорічно близько 2,7 млн осіб стають інфікованими й близько 2,5 млн помирають від цього захворювання [1–5]. На сьогодні епідемія ВІЛ/СНІДу в Україні не має тенденції до послаблення й досягла найнебезпечніших у Європі масштабів. У списку Європейських країн Україна є лідером за кількістю вперше виявлених ВІЛ-інфікованих, осіб, хворих на СНІД, та померлих від СНІДу [3–8]. В Україні гостро стоїть питання раннього виявлення і реєстрації ВІЛ-позитивних осіб для ефективного клініко-імунологічного і вірусологічного моніторингу та раннього призначення лікування [8, 9]. Проблема ранньої діагностики ВІЛ-інфекції має не тільки клінічні, але й епідеміологічні, соціальні та економічні аспекти. Практика країн ЄС показує, що особа, яка усвідомлює можливість інфікування ВІЛ, частіше звертається за медичною допомогою і менше впливає на поширеність захворювання серед населення. Особи, які не усвідомлюють свій ВІЛ-статус, швидше розповсюджують захворювання [4–7, 10].

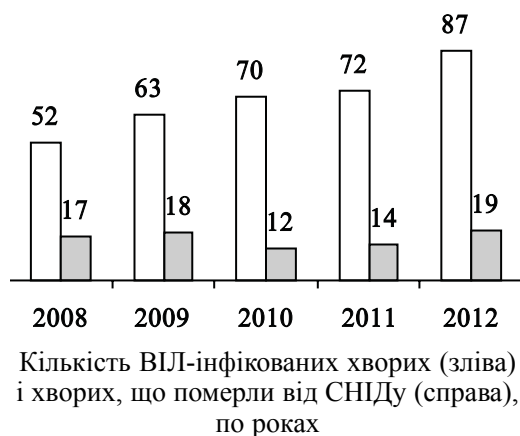
За офіційною статистикою, яка ведеться з 1987 р., на 1 вересня 2012 р. в Україні офіційно

зарєєстровано 218023 випадків ВІЛ-інфекції (182279 – у дорослих), 53918 випадків захворювання на СНІД (52725 – у дорослих), 27547 померлих від СНІДу (27229 – у дорослих). У Харківській області станом на листопад 2012 р. зарєєстровано 5572 ВІЛ-інфіковані особи (інтенсивний показник 203,4 випадку на 100 тис. населення). Тільки за 10 місяців 2012 р. в області зарєєстровано 473 «нових» випадки ВІЛ-інфекції, 235 особам встановлено діагноз СНІДу та 73 особи померли від СНІДу [2, 8]. Ці цифри значно менші, ніж фактичний розмах епідемії, оскільки відображають лише випадки, зарєєстровані серед людей, які вже отримали позитивний результат тестування на ВІЛ-інфекцію та яким встановлено діагноз ВІЛ. У більшості ВІЛ-інфікованих хворих діагноз вперше встановлюється запізно – після тривалого перебігу хвороби за наявності опортуністичних захворювань, які є основною причиною летальних наслідків у ВІЛ-інфікованих. Своєчасна діагностика опортуністичних інфекцій і вірно підібрана схема лікування дозволяють подовжити життя цим хворим [8, 9, 11, 12].

В Харкові поліклінічна допомога надається ВІЛ-інфікованим хворим у Центрі профілактики та боротьби зі СНІДом. Згідно з нака-

зом головного управління охорони здоров'я м. Харкова від 25 лютого 2009 р. «Про удосконалення організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію/СНІД» в Обласній клінічній інфекційній лікарні (ОКІЛ) лікуються хворі на ВІЛ-інфекцію/СНІД з бактеріальними та вірусними інфекціями, опортуністичними інфекційними захворюваннями, які потребують лікування в умовах стаціонара.

Проведено аналіз структури захворюваності і смертності серед ВІЛ-інфікованих хворих, які знаходились на обстеженні і лікуванні в ОКІЛ м. Харкова в період 2008–2012 рр. Усього ВІЛ-інфікованих хворих на різних стадіях хвороби було 344, із них 80 померло від СНІДу (рисунок).



Серед ВІЛ-інфікованих 11 (3 %) мали II клінічну стадію, 110 (32,2 %) – III, 223 (64,8 %) – IV. Отже, значно переважали особи з пізніми стадіями захворювання. У 49 (14 %) хворих, що лікувалися в ОКІЛ з інших причин, в ході обсте-

ження було вперше виявлено ВІЛ-інфекцію. Привертає увагу той факт, що у жодного хворого не було діагностовано I або II стадії ВІЛ-інфекції, натомість у 13 (26,6 %) хворих було діагностовано III стадію та у 36 (73,4 %) – термінальну IV стадію ВІЛ-інфекції. Це, безумовно, свідчить про пізню діагностику захворювання. Такий результат може бути пов'язаний з тим, що хворі намагаються не звертатись за медичною допомогою, відмовляються від обстеження на ВІЛ, а також відсутністю настороженості щодо ВІЛ у медичного персоналу.

Середній вік хворих з II стадією становив $(30,13 \pm 1,45)$ року, з III – $(34,50 \pm 0,62)$ року, з IV стадією – $(34,73 \pm 0,45)$ року. Загалом середній вік хворих на ВІЛ-інфекцію склав $(34,51 \pm 0,35)$ року. Слід відмітити, що з 344 хворих високоактивну антиретровірусну терапію отримували лише 15 (4,4 %). Тому відсутність різниці середнього віку у хворих з III та IV стадіями, скоріш за все, пов'язана з різним віком інфікування людини.

Найчастіше у хворих на ВІЛ спостерігались такі захворювання, як кандидоз слизових оболонок, пневмонія, хронічний вірусний гепатит С. Туберкульоз різної локалізації був вперше встановлений у 15,1 % хворих. В залежності від стадії хвороби спостерігається підвищення кількості інфекційних захворювань: кандидозу з 40 % у II стадії до 73,6 % у IV стадії, туберкульозу з 7,69 % у III стадії до 19,8 % у IV стадії (табл. 1). Привертає увагу переважання кількості пневмоній у хворих з III стадією – 44,4 % проти 16,7 % у хворих з IV стадією, у той час як відбувається значне підвищення кількості інфекційних уражень ЦНС з 13,7 % у

Таблиця 1. Діагностовані захворювання в залежності від стадії ВІЛ-інфекції

Захворювання	Клінічна стадія (ВООЗ 2006), %			
	II	III	IV	Усього
Кандидоз слизових оболонок	40,00	58,10	73,60	51,70
Пневмонія	26,67	44,40	16,70	26,54
Туберкульоз	0	7,69	19,80	15,10
ХГВ	0	8,60	6,80	7,00
ХГС	13,30	34,20	20,30	24,58
Цироз печінки	0	4,30	8,60	6,70
Пієлонефрит	0	9,40	4,50	5,90
Менінгоенцефаліт	0	13,70	60,50	42,50
Усього кількість патологій у одного хворого	$1,00 \pm 0,17$	$2,61 \pm 0,12$	$3,39 \pm 0,10$	$2,63 \pm 0,07$

хворих з III стадією до 60,5 % у хворих з IV. Це може бути пов'язано з остаточною декомпенсацією імунної відповіді і розвитком генералізованого інфекційного процесу на термінальних стадіях ВІЛ. Також спостерігається збільшення кількості мікст-інфекцій – у хворих з II стадією діагностовано (1,00±0,17) нозологій, у той час як у хворих з IV – (3,39±0,10) нозологій (табл. 2).

діагностики, дуже часто встановити етіологію захворювання не вдається. Це, безумовно, знижує ефективність лікування, підвищує ризик ускладнень і летальних випадків.

В лікуванні в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії мали потребу 34,4 % хворих, що становить 34,6 % від усіх хворих, які знаходились на лікуванні у цей проміжок часу (22,2 % хворих з III стадією і 49,6 % – з IV).

Таблиця 2. Етіологічна структура інфекційних уражень ЦНС в залежності від стадії ВІЛ-інфекції

Захворювання	III стадія ВІЛ		СНІД		Усього	
	абс. ч	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Інфекційні ураження ЦНС	16	13,7	135	60,5	151	42,5
Токсоплазмоз	3	2,1	25	16,6	28	18,5
ВПГ 1-го і 2-го типів	0	0	3	2,0	3	2,0
ЦМВ	1	0,7	19	12,6	20	13,2
ВЕБ	1	0,7	29	19,2	30	19,9
Герпес-зостер	3	2,1	1	0,7	4	2,8
Мікобактерія туберкульозу	1	0,7	13	8,6	14	9,3
Мікст-інфекція	1	0,7	14	9,3	15	10,0
Етіологію не визначено	7	4,6	62	41,1	69	45,7

Примітка. Випадків захворювань III стадії не було.

Ураження ЦНС спостерігалось у 151 (43,9 %) хворого. При обстеженні ліквору цих хворих методом ПЛР була встановлена етіологія ураження ЦНС: токсоплазмоз у 28 (18,5 %) хворих, вірус простого герпесу у 3 (2,0 %), цитомегаловірус у 20 (13,2 %), вірус Епштейна–Барр у 30 (19,9 %), герпес-зостер-вірус у 4 (2,8 %) та мікобактерія туберкульозу у 14 (9,3 %). У 15 (10,0 %) хворих спостерігалась мікст-нейроінфекція. Етіологія ураження ЦНС залишилася нез'ясованою у 69 (45,7 %) хворих (табл. 2). Відмічається значне переважання кількості інфекційних уражень ЦНС у хворих з термінальною стадією ВІЛ-інфекції. Також, незважаючи на використання сучасних методів

летальність становила 18,6 % (5,1 % з III стадією та 25,1 % з IV). Основною причиною летальності стали ураження ЦНС різноманітної етіології, туберкульоз легень та пневмонія.

Таким чином, в лікарні знаходились хворі переважно з III – IV стадіями ВІЛ-інфекції, у яких спостерігались мікст-інфекції з важким генералізованим перебігом, у зв'язку з чим ефект від лікування був незначним, у переважній кількості випадків удалося досягти лише короточасного покращення стану хворого. Лікування таких пацієнтів тривале і коштовне, супроводжується значною кількістю лабораторних і інструментальних досліджень і потребує значної уваги медичного персоналу.

Список літератури

1. Гудзенко О.А. «Маленькі» проблеми у вирішенні глобальної задачі боротьби з ВІЛ-інфекцією / О.А. Гудзенко, І.В. Шестакова // Сучасні інфекції. – 2007. – № 1. – С. 24–30.
2. МБФ «Международный Альянс по ВИЧ/СПИД в Украине» – Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции/СПИД в Украине. – Режим доступа: <http://www.aidsalliance.org.ua/cgi-bin/index.cgi?url=/ru/library/statistics/index.htm>
3. The HIV in Europe 2007 initiative: Issues, challenges and opportunities for addressing optimal testing and earlier care // J. Lazarus, T. Coenen, B. Gazzard [et al.] // HIV Med. – 2008. – № 9 (Suppl. 2). – S. 1–40.

4. Щербінська А.М. Методичні аспекти проблеми ВІЛ/СНІД в Україні / А.М. Щербінська // Мистецтво лікування. – 2006. – № 2 (28). – С. 14–16.
5. ВИЧ-інфекція: Інформаційний бюллетень № 30 ФНМЦ ПБ СПИД Роспотребнадзора / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова [и др.]. – М., 2007. – 31 с.
6. Testing times: unmet need in testing, treatment and care for HIV/AIDS in Europe // S. Mounier-Jack, A. Adler, J. de Sa [et al.]. – London School Hyg. Trop Med. – 2008. – P. 1–77.
7. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків / Розробники: С.Н. Антоняк, А.О. Боброва, В.І. Курпіта. Затверджено МОЗ України – К., 2010. – 164 с.
8. Результати моніторингу лікування ВІЛ-інфекції/СНІДу в Харківській області / О.П. Черкасов, І.М. Кожевнікова, Е.В. Югай [и др.] // Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і захворювань з парентеральних шляхом передачі». – Харків, 2011. – С. 107–111.
9. Willemot P. Prevention of HIV-associated opportunistic infections and diseases in the age of highly active antiretroviral therapy / P. Willemot, M.B. Klein // Expert Rev. Antiinfect. Ther. – 2004. – Vol. 2, № 4. – P. 521–532.
10. The EuroSIDA study: Regional differences in the HIV-1 epidemic and treatment response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients across Europe – a review of published results / D. Podlekareva, W. Bannister, A. Mocroft [et al.] // Cent. Europ. J. Public Health. – 2008. – Vol. 16, № 3. – P. 99–105.
11. Female prosyitutes: a risk group for infection with HTLV-III/LAV / P. Van de Perre, N. Clumeck, M. Garael [et al.] // Lancet. – 1985. – Vol. 2. – P. 62–65.
12. Newly diagnosed HIV infections: review in UK and Ireland // A.K. Sullivan, H. Curtis, C.A. Sabin, M.A. Johnson // BMJ. – 2005; Jun 4. – Vol. 330 (7503). – P. 1301–1302.

В.Н. Козько, А.В. Гаврилов, А.В. Сохань, Е.В. Юрко, Я.И. Копейченко, А.А. Гойденко

АНАЛИЗ РАБОТЫ С ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМИ БОЛЬНЫМИ В ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЬНИЦЕ г. ХАРЬКОВА

В статье анализируются результаты работы с ВИЧ-инфицированными пациентами областной клинической инфекционной больницы г. Харькова за 2008–2012 годы. Проанализированы клинические данные в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции. Описана этиологическая структура основных оппортунистических инфекций, в том числе с поражением центральной нервной системы, в зависимости от стадии ВИЧ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, оппортунистические инфекции, инфекционные поражения ЦНС.

V.N. Kozko, A.V. Gavrylov, A.V. Sokhan, K.V. Yurko, Ya.I. Kopychenko, A.A. Goydenko

ANALYSIS OF THE WORK WITH HIV-INFECTED PATIENTS IN KHARKIV REGIONAL INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL

The article analyzes the results of the HIV-infected patients in Kharkiv Regional Infectious Diseases Hospital for 2008–2012. Clinical data were analyzed according to the stage of HIV infection. Describes the structure of the main etiological opportunistic infections, including central nervous system, depending on the stage of HIV.

Key words: HIV-infection, opportunistic infections, infections of the CNS.

Поступила 17.04.13

ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.11-008.6:616-056.52-008.9:612.018

Н.Ю. Вороненко*Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика, м. Київ***АСОЦІАЦІЯ ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ З СИРОВАТКОВИМИ РІВНЯМИ
АНТИМЮЛЕРОВОГО ГОРМОНУ У ЖІНОК З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ
І СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ**

Розглядаються асоціації рівня антимюлерового гормону (АМГ) з різними гормональними і біохімічними характеристиками у жінок з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), з метаболічним синдромом (МС) та у здорових. Визначено, що у здорових жінок на рівень АМГ впливають такі показники, як лютеїнізуючий гормон, адипонектин та резистин. При СПКЯ на рівень АМГ суттєво впливають рівні загального тестостерону та андростендіону. При МС на рівень АМГ суттєво впливають фолістатин, дигідроепіандростерон-сульфат та лютеїнізуючий гормон. За допомогою аналізу ROC-кривої визначено пороговий рівень АМГ для діагностики гіперандрогенії, котрий становив 7,9 нг/мл (0,868 AUC=0,841, чутливість 73,4 %, специфічність 92,9 %).

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, метаболічний синдром, адипоцитокіни, антимюлеровий гормон, гіперандрогенія, ожиріння.

Відомо, що резистентність до інсуліну є характерною особливістю синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Інсулін, як було показано *in vitro*, сприяє секреції андрогенів тека-клітинами і стромальною тканиною яєчників [1]. При цьому у жінок з СПКЯ інсулін стимулює біосинтез тестостерону, зв'язуючись з його власними рецепторами в клітинах теки [2]. При СПКЯ чутливість до інсуліну яєчників може змінюватись [2, 3], що підтверджується зниженням секреції андрогенів за умов прийому препаратів, які знижують метаболізм інсуліну у таких жінок [4].

Інтраоваріальні рецептори андрогенів широко представлені в зернистих клітинах малих преантральних і антральних фолікулів, а також в клітинах теки і строми [2], зменшуючись у кількості з подальшим фолікулярним розвитком [1]. Вже доведено, що андрогени стимулюють ранні стадії розвитку оваріальних фолікулів і збільшення кількості антральних фолікулів [5]. Деякі дослідники вважають, що

існує взаємний контроль між андрогенами і фолікулостимулюючим гормоном (ФСГ) в процесі фолікулярного розвитку. Експресія рецепторів до ФСГ підвищується під впливом андрогенів, синтез яких запускає лютеїнізуючий гормон, при цьому ФСГ збільшує експресію рецепторів андрогенів у первинних фолікулах [3]. В процесі вивчення механізмів фолікулогенезу при СПКЯ було виявлено зв'язок між інсулінорезистентністю та рівнем антимюлерового гормону АМГ [5], а також між кількістю антральних фолікулів і індексом вільних андрогенів [6].

АМГ – член надсімейства трансформуючих факторів росту- β (TGF- β), секретується клітинами гранульози малих антральних і преантральних фолікулів в яєчнику, зменшує кількість індукованих впливом фолікулостимулюючих гормонів (ФСГ) ароматаз в антральних фолікулах і перешкоджає рекрутингу примордіальних фолікулів [5]. Попередні дослідження показали, що циркулюючі рівні АМГ

© Н.Ю. Вороненко, 2013

значно вище у пацієнтів з СПКЯ і корелюють з рівнями циркулюючих андрогенів [7], але не корелюють з сироватковою концентрацією інсуліну натще [3]. Відповідно до результатів зазначених спостережень, в іншому дослідженні було продемонстровано, що гранульозні клітини яєчників жінок з СПКЯ *in vitro* виділяють більшу кількість АМГ [5].

АМГ чинить гальмівний вплив на оваріальний фолікулогенез, і збільшення його виробництва може сприяти припиненню розвитку фолікулів [7]. Сироватковий рівень АМГ вказує на кількість фолікулярного пулу яєчників і може бути використаний в якості маркера оваріального резерву [8]. В ході нашого дослідження виявлено збільшення концентрації АМГ у жінок з СПКЯ і в меншій мірі у пацієнок з МС. Сироватка [9, 10] і фолікулярна рідина [11], згідно опублікованих даних, містять більш високі рівні АМГ у жінок з СПКЯ порівняно з жінками з нормальними яєчниками. При цьому сироваткові концентрації АМГ корелювали з тяжкістю симптомів СПКЯ [12]. Причини збільшення виробництва АМГ при СПКЯ невідомі. Однак вважається, що концентрації АМГ підвищуються не тільки внаслідок збільшення числа оваріальних фолікулів, а завдяки збільшенню виробництва АМГ кожним окремим фолікулом [13]. Вироблення андрогенів, гіперінсулінемія і внутрішня надлишкова експресія гена АМГ – всі ці фактори можуть впливати на збільшення виробництва АМГ при СПКЯ [14, 15]. Безсумнівною є необхідність проведення подальших досліджень щодо вивчення зв'язків між інсулінорезистентністю, компенсаторною гіперінсулінемією, а також рівнями андрогенів з сироватковою концентрацією АМГ у жінок з СПКЯ, з МС і у здорових пацієнок для поглибленого розуміння існуючих механізмів порушення регуляції фолікулогенезу.

Мета дослідження – визначення рівней і характеру взаємозв'язків між репродуктивними гормонами, андрогенами, адипоцитокінами, інсуліном і антимюлеровим гормоном у жінок репродуктивного віку з СПКЯ та з МС.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО ім. П.Л. Шупика, відділу ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» та Інституту ендокри-

нології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України.

Було виконано комплексне клінічне обстеження стану репродуктивного здоров'я 33 жінок з СПКЯ та 35 жінок з МС. Контрольну групу склали 54 здорових жінки репродуктивного віку з регулярним менструальним циклом (25–35 днів), без будь-яких проявів гірсутизму, метаболічних і ендокринних дисфункцій та без полікістозних яєчників.

СПКЯ діагностували за умов наявності щонайменше двох із наступних трьох симптомів, відповідно до Роттердамських критеріїв [16]: 1) нерегулярні менструації (НМ \leq 6 разів на рік) у зв'язку з оліго- або ановуляцією, 2) клінічна (гірсутизм/акне) та/або біохімічна гіперандрогенія (ГА) і 3) характерні ознаки яєчників (\geq 12 фолікулів розміром 2–9 мм в яєчнику) під час трансвагінального УЗД полікістозних яєчників. Клінічна гіперандрогенія визначалась згідно з модифікованою шкалою Ferriman і Gallwey більше 8 балів [17], а біохімічна гіперандрогенія діагностувалась при підвищенні рівня тестостерону в сироватці крові вище 97,5 %, що відповідало $> 0,3$ нг/мл для загального тестостерону і $> 4,1$ нг/мл для вільного.

Діагноз МС встановлювали згідно з критеріями IDF [2]: перший – наявність ожиріння і два із наступних трьох критеріїв – артеріальна гіпертензія, порушення вуглеводного обміну та дисліпідемія.

Для визначення стану репродуктивної системи проводили гінекологічне обстеження, а також УЗД органів малого тазу. При цьому оцінювали стан, розміри і наявність структурних змін матки, стан ендометрія, його товщину, наявність включень з метою визначення показань для можливої біопсії, а також відповідність ендометрія фазі менструального циклу. Вивчали ультразвукову структуру і розміри яєчників, наявність в них кіст, а також ознак овуляторного циклу або полікістозу [18].

Базальні рівні ФСГ, ЛГ, естрадіолу, загального та вільного тестостерону, дигідротестостерону (ДГТ), дигідроепіандростерону-сульфату (ДГЕА-с), андростендіону, кортизолу, АМГ, пролактину, інсуліну та секс-стероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ) визначали імуноферментним методом ELISA з 1-го по 3-й день природного або індукованого менструального циклу.

Для встановлення особливостей стану аутокринно-паракринної системи жирової тканини [19] визначали вміст адипоцитокінів (лептину, адипонектину, ретинолзв'язуючого протеїну-4 (РЗП-4), ліпокаліну-2, резистину) в сироватці крові як маркерів МС теж імуноферментним методом.

Отримані дані обробили методами варіаційної статистики з використанням критеріїв χ -квадрат, Шапіро-Уїлкі, t-критерію Стьюдента, непараметричних критеріїв Манна-Уїтні для попарного порівняння та Краскелла-Уолліса при одночасному порівнянні більше двох груп. Статистичну значущість відмінностей оцінювали на рівні не нижче 95 % ($p < 0,05$). Характер зв'язку між показниками оцінювали за допомогою рангових коефіцієнтів кореляції Кенделла. Для прогностичної оцінки ризику розвитку клінічної патології та визначення порогових рівнів показників застосовували ROC-аналіз з оцінкою чутливості, специфічності та прогностичної ефективності порогових значень.

Результати та їх обговорення. В результаті проведеного аналізу виявлено статистично значуще зниження рівня адипонектину до (12,7 \pm 6,7) пг/мл при МС у порівнянні з (16,2 \pm 6,2) пг/мл у здорових ($p=0,012$), підвищення рівня лептину до (1032,4 \pm 345,2) пг/мл при МС у порівнянні з (583,5 \pm 379,2) пг/мл у здорових ($p=0,0001$) та інсуліну до (23,5 \pm 11,3) мкЕ/мл при МС у порівнянні з (15,3 \pm 8,1) мкЕ/мл у здорових ($p=0,0001$). При цьому не виявлено суттєвих відмінностей у сироваткових рівнях ліпокаліну-2, ретинолзв'язуючого протеїну-4 і резистину (табл. 1) серед жінок з МС і здорових пацієнток контрольної групи. Також не визначено суттєвих відмінностей у рівнях адипоцитокінів і в концентрації інсуліну у жінок з СПКЯ порівняно зі здоровими жінками контрольної групи. Рівні АМГ, а також андрогенії суттєво відрізнялись у жінок з СПКЯ та з МС від таких у пацієнток контрольної групи (табл. 1).

Результати кореляційно-регресійного аналізу для оцінки взаємозалежності між рівнем

Таблиця 1. Гомеостаз репродуктивних гормонів, андрогенів, адипоцитокінів та інсуліну у жінок різних груп (М \pm δ)

Показник	Групи дослідження			Рп-п	Рп-к	Рп-к
	СПКЯ (n=33)	МС (n=35)	контрольна група (n=54)			
ФСГ, мЕ/мл	8,88 \pm 4,20	7,80 \pm 3,70	8,41 \pm 3,50	0,274	0,607	0,440
ЛГ, мЕ/мл	13,62 \pm 4,40	8,60 \pm 5,20	5,76 \pm 3,00	0,0001	0,0001	0,004
АМГ, нг/мл	10,14 \pm 5,70	7,84 \pm 2,50	5,63 \pm 3,70	0,034	0,0001	0,0001
Естрадіол, пг/мл	0,29 \pm 0,12	0,47 \pm 0,14	3,35 \pm 0,42	0,0001	0,0001	0,0001
Фолістатин, пг/мл	1998,4 \pm 550,4	2258,8 \pm 518,7	2057,7 \pm 578,6	0,049	0,634	0,091
Загальний тестостерон, нг/мл	1,61 \pm 0,51	1,96 \pm 0,46	0,22 \pm 0,33	0,004	0,0001	0,0001
Вільний тестостерон, нг/мл	6,91 \pm 1,61	5,77 \pm 1,40	3,31 \pm 1,26	0,003	0,0001	0,0001
ДГТ, пг/мл	482,6 \pm 427,5	533,6 \pm 431,9	541,8 \pm 522,6	0,626	0,567	0,936
ДГЕА-с, мкг/мл	2,32 \pm 1,01	2,38 \pm 1,40	2,36 \pm 1,10	0,839	0,863	0,943
Андростендіон, нг/мл	6,38 \pm 5,50	10,68 \pm 6,50	5,88 \pm 5,40	0,004	0,680	0,0001
ССЗГ, пг/мл	57,39 \pm 28,50	78,91 \pm 44,20	103,5 \pm 46,0	0,019	0,0001	0,0045
Адипонектин, пг/мл	12,70 \pm 6,70	17,40 \pm 10,10	16,20 \pm 6,20	0,012	0,53	0,009
Лептин, нг/мл	1032,4 \pm 345,2	470,10 \pm 274,20	583,5 \pm 379,2	0,001	0,104	0,001
Ліпокалін-2, нг/мл	36,10 \pm 25,40	30,00 \pm 16,70	36,0 \pm 20,5	0,98	0,134	0,223
РЗП-4, мг/л	49,80 \pm 16,60	50,90 \pm 13,60	51,70 \pm 18,50	0,62	0,815	0,749
Резистин, нг/мл	5,50 \pm 2,50	5,70 \pm 3,50	6,70 \pm 3,00	0,074	0,168	0,757
Інсулін, мкЕ/мл	23,50 \pm 11,30	13,80 \pm 8,70	15,30 \pm 8,10	0,001	0,417	0,001

АМГ і різними досліджуваними показниками (R^2 – коефіцієнт детермінації; $r_{x,y}$ – парний коефіцієнт кореляції та p – ризик помилки статистичної значущості показників) наведені в табл. 2.

ляційного взаємозв'язку між АМГ та ЛГ можна вважати обумовленою ЛГ-залежним впливом андрогенів на синтез АМГ (див. табл. 1). При цьому концентрації загального та вільного тес-

Таблиця 2. Кореляція різних показників з концентрацією антимюлерового гормону у обстежених жінок

Показник	Групи дослідження								
	СПКЯ (n=33)			МС (n=35)			контроль		
	$r_{x,y}$	R^2	p	$r_{x,y}$	R^2	p	$r_{x,y}$	R^2	p
ДГЕА-с	0,078	0,006	0,665	0,509	0,259	0,002	0,068	0,005	0,659
ДГТ	0,025	0,001	0,888	0,126	0,016	0,470	-0,055	0,003	0,721
Інсулін	-0,079	0,006	0,661	0,171	0,029	0,327	0,195	0,038	0,199
Лептин	-0,107	0,011	0,553	0,299	0,089	0,081	0,113	0,013	0,460
Кортизол	0,111	0,012	0,538	-0,137	0,019	0,432	0,093	0,009	0,542
ЛГ	0,172	0,030	0,338	0,515	0,265	0,002	0,366	0,133	0,014
ФСГ	-0,107	0,012	0,552	0,234	0,112	0,150	-0,043	0,002	0,777
Пролактин	0,124	0,015	0,492	0,073	0,005	0,675	0,063	0,004	0,679
Загальний тестостерон	0,515	0,265	0,002	0,150	0,023	0,388	0,188	0,035	0,217
Естрадіол	0,219	0,048	0,220	-0,134	0,018	0,442	0,076	0,006	0,318
Прогестерон	0,109	0,012	0,545	0,220	0,048	0,204	-0,020	0,000	0,898
Вільний тестостерон	0,244	0,060	0,170	0,184	0,034	0,291	0,141	0,020	0,356
ССЗГ	0,062	0,004	0,732	-0,072	0,005	0,680	0,070	0,005	0,646
Ліпокалін	-0,258	0,067	0,147	-0,116	0,013	0,508	-0,058	0,003	0,706
Андростендіон	0,396	0,157	0,022	0,313	0,098	0,067	-0,214	0,046	0,159
РЗП-4	0,022	0,001	0,901	0,014	0,000	0,934	-0,150	0,023	0,325
Адипонектин	-0,051	0,003	0,779	-0,118	0,014	0,498	-0,226	0,051	0,034
Резистин	-0,150	0,023	0,404	0,140	0,020	0,422	-0,201	0,040	0,048
Фолістатин	0,005	0,000	0,977	-0,394	0,155	0,019	0,019	0,000	0,904

У здорових жінок контрольної групи спостерігався статистично суттєвий позитивний кореляційний взаємозв'язок (табл. 2) між рівнем АМГ і концентрацією ЛГ (рис. 1). Відомо, що АМГ не залежить від фази менструального циклу, він не залучений до класичної петлі зворотного зв'язку і діє не як системний (на відміну від ФСГ, ЛГ, естрадіолу, активіну і інгібіну), а, скоріше, як паракринний фактор регуляції [6]. Враховуючи зазначені особливості біологічних властивостей АМГ, а також беручи до уваги те, що ЛГ ініціює і підтримує синтез андрогенів в оваріальних тека-клітинах, наявність позитивного коре-

тостерону суттєво не підвищились і їх значення не перевищують нормативні: $(0,22 \pm 0,33)$ і $(3,31 \pm 1,26)$ пг/мл відповідно (табл. 2). Рівень ССЗГ в контрольній групі теж знаходився в межах нормативних значень – $(103,5 \pm 46,7)$ пг/мл.

Також в ході дослідження не виявлено суттєвих кореляційних зв'язків між рівнем АМГ та іншими показниками гормонального гомеостазу в контрольній групі.

Однак нами був встановлений статистично достовірний вплив рівнів адипонектину і резистину на концентрацію АМГ (табл. 2, рис. 2, 3). Відомо, що продукція адипонектину характерна для дрібних інсуліночутливих ади-

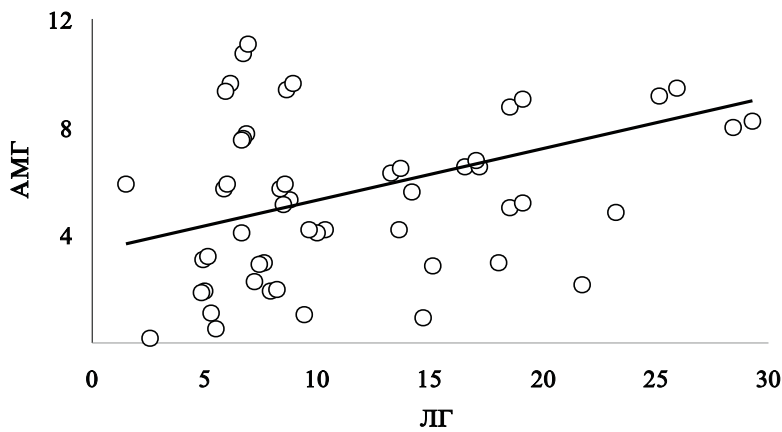


Рис. 1. Взаємозв'язок рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та концентрації антимюлерового гормону в контрольній групі (АМГ=3,387±0,1909; $r=0,366$; $p<0,05$)

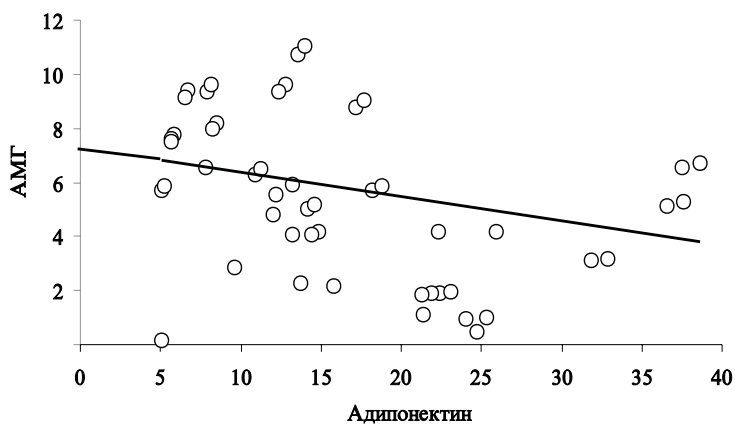


Рис. 2. Взаємозв'язок рівня адипонектину та концентрації антимюлерового гормону в контрольній групі (АМГ=7,294±0,090; $r=-0,226$; $p<0,05$)

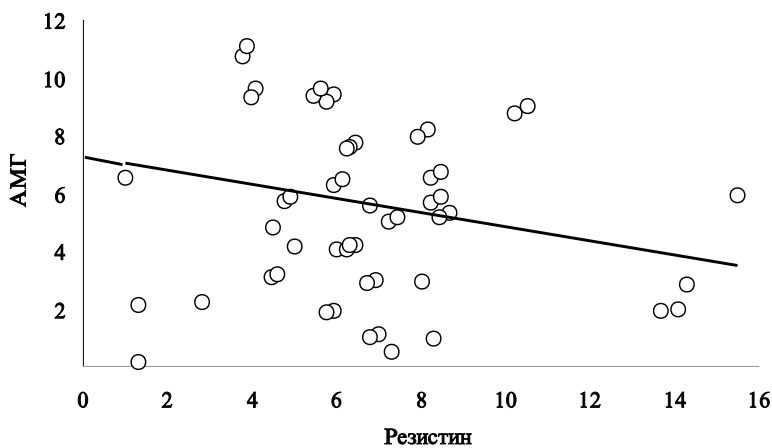


Рис. 3. Взаємозв'язок рівня резистину та концентрації антимюлерового гормону в контрольній групі (АМГ=7,2601±0,244; $r=-0,2007$; $p<0,05$)

поцитів, при гіпертрофії котрих в умовах ожиріння вона різко пригнічується [20]. Рецептори адипонектину виявлені на багатьох типах клітин, у тому числі в естрогензалежних тканинах. Оскільки жирова тканина є найбільшим органом в тілі людини, загальна кількість секретованих усією жировою тканиною адипоцитокінів може значною мірою вплинути на весь організм, навіть якщо кількість адипоцитокінів, що секретована окремим адипоцитом, є незначною.

Ще однією важливою особливістю функціонування жирової тканини є те, що кожен адипоцит зв'язаний із судинною мережею і з легкістю виділяє адипоцитокіни в системний кровообіг [21]. Тому виявлення позитивного кореляційного взаємозв'язку між рівнем АМГ і такими адипоцитокінами, як резистин і адипонектин, може служити передумовою для проведення подальших досліджень механізму їх впливу на оваріальний резерв жіночого організму, маркером якого наразі вважається АМГ.

Аналогічно дослідили вплив різних гормонів на концентрацію АМГ у жінок з метаболічним синдромом. Було встановлено негативний кореляційний взаємозв'язок між рівнями АМГ і фолістатину (рис. 4.) Фолістатин – це

518,7) і $(1998,4 \pm 550,4)$ пг/мл відповідно ($p=0,049$). Наразі відомо, що активін сприяє розвитку оваріальних фолікулів, гальмує вироблення андрогенів, стимулює синтез ФСГ і секрецію інсуліну [20]. При цьому фолістатин як активінзв'язуючий білок нейтралізує біологічну активність активіну, відповідно стимулюючи вироблення яєчникових андрогенів.

Цікавим також виявилось існування прямого кореляційного зв'язку між рівнями АМГ і ДГЕА-с (табл. 2, рис. 5). ДГЕА-с є стероїдним гормоном, який синтезується з попередника холестерину в корі надниркових залоз разом з кортизолом під контролем адренокортикотропного гормону і пролактину. ДГЕА-с внаслідок легкої метаболізації в більш біологічно активні форми андрогенів (тестостерон) може викликати гірсутизм і вірилізацію [22]. Тобто знову ж таки можна зробити припущення, що хоча в групі жінок з МС не виявлено суттєвого впливу рівней тестостерону на концентрацію АМГ, взаємозв'язок АМГ і ДГЕА-с може реалізуватися внаслідок периферичної конверсії ДГЕА-с в тестостерон.

Підтвердженням цієї думки також може служити наявність прямого позитивного коре-

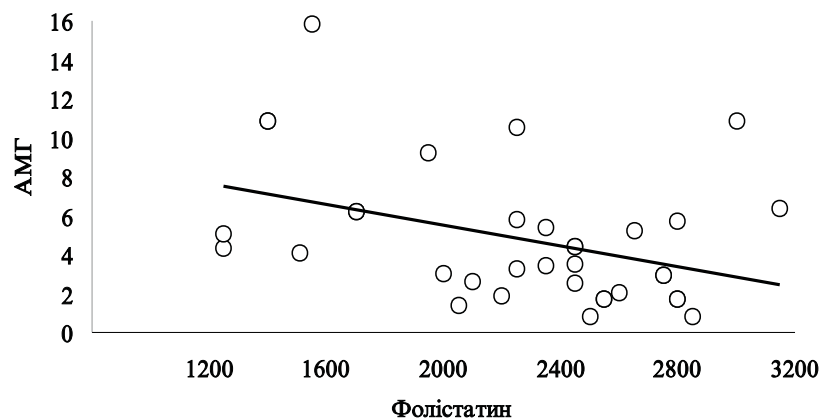


Рис. 4. Взаємозв'язок рівня фолістатину та концентрації антимюлерового гормону в групі жінок з МС (АМГ= $10,850 \pm 0,0027$; $r=-0,3937$; $p<0,05$)

глікозилований регуляторний поліпептид, який синтезується в оваріальних фолікулах. Фолістатин має здатність зв'язуватися з активіном, опосередковано регулюючи синтез ФСГ та інгібуючи утворення естрогенів клітинами гранульози [21]. При МС спостерігається суттєве підвищення рівня фолістатину порівняно з його концентрацією на тлі СПКЯ: $(2258,8 \pm$

ляційного взаємозв'язку між рівнями ЛГ (контролера синтезу андрогенів оваріальними текаклітинами) і АМГ (рис. 6) у жінок з МС, аналогічно виявленому у здорових жінок контрольної групи (табл. 2). І хоча нами не виявлено суттєвого кореляційного взаємозв'язку між рівнями АМГ і тестостерону у жінок з МС (табл. 2), отримані кореляційні залежності мо-

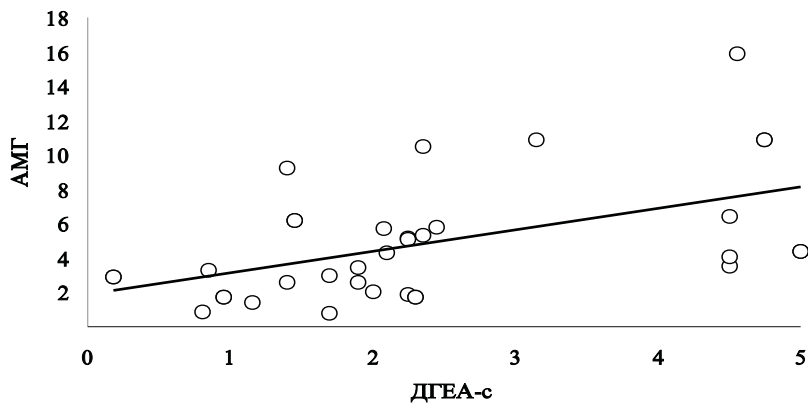


Рис. 5. Взаємозв'язок рівня ДГЕА-с і концентрації антимюлерового гормону в групі жінок з МС (АМГ=1,852±1,253; $r=0,509$; $p<0,05$)

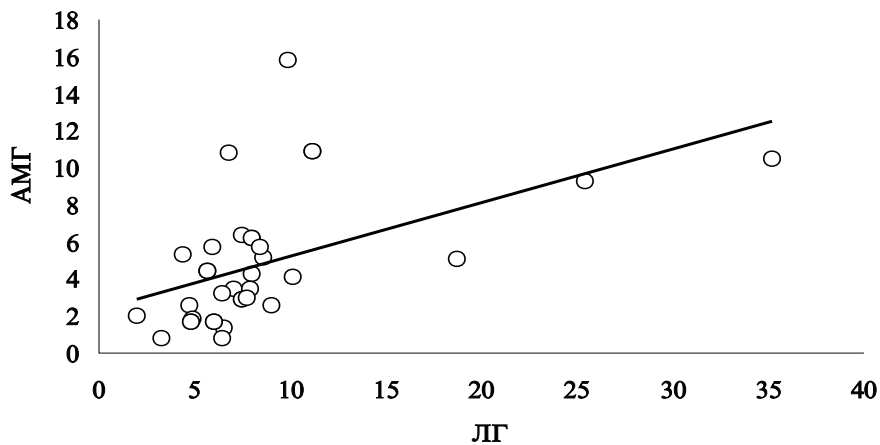


Рис. 6. Взаємозв'язок рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та концентрації антимюлерового гормону в групі жінок з МС (АМГ=2,3404±0,2901; $r=0,51526$; $p<0,05$)

жуть опосередковано свідчити про вплив андрогенів на рівень АМГ.

Далі в ході дослідження дослідили наявність впливу різних гормонів крові на синтез АМГ у пацієток з СПКЯ. З'ясувалося, що у жінок з СПКЯ існує суттєвий прямий кореляційний взаємозв'язок між рівнями АМГ і загального тестостерону (рис. 7.) Також виявлено наявність прямого кореляційного взаємозв'язку між сироватковою концентрацією АМГ і біологічно активним андрогеном андростендіоном (рис. 8).

Наступним етапом дослідження було визначення порогового рівня АМГ для формування ризику гіперандрогенії. Використаний нами

ROC-аналіз базується на оцінці співвідношення істинно-позитивного прогнозу (чутливість) до хибно-позитивного (100 – специфічність).

Аналіз ROC-кривої показав, що оптимальною точкою розподілу рівнів АМГ є 7,9 нг/мл (рис. 9). Оцінка чутливості даного порогового рівня складає 73,4 %, специфічності – 92,9 %. Наведена модель є статистично значущою за оцінкою її адекватності за коефіцієнтом AUC (AUC=0,841 (0,76-0,92), $p=0,0017$).

Слід зазначити, що при аналізі гормонального гомеостазу виявлено суттєво більш високі рівні АМГ в групі жінок з СПКЯ, ніж з МС (більшість з яких мали різні клінічні форми СПКЯ). Наразі існує думка, що сироватковий

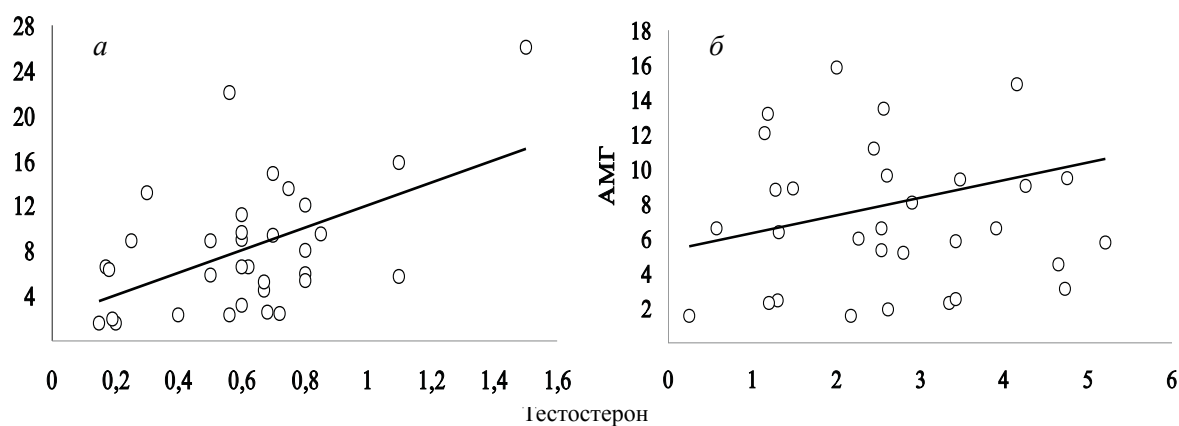


Рис. 7. Взаємозв'язок рівней загального (а) і вільного (б) тестостерону і концентрації антимюлерового гормону в групі жінок з СПКЯ:
 а – АМГ=2,0196±9,9858; r=0,515; p<0,05; б – АМГ=5,2978±1,0252; r=0,244; p>0,05

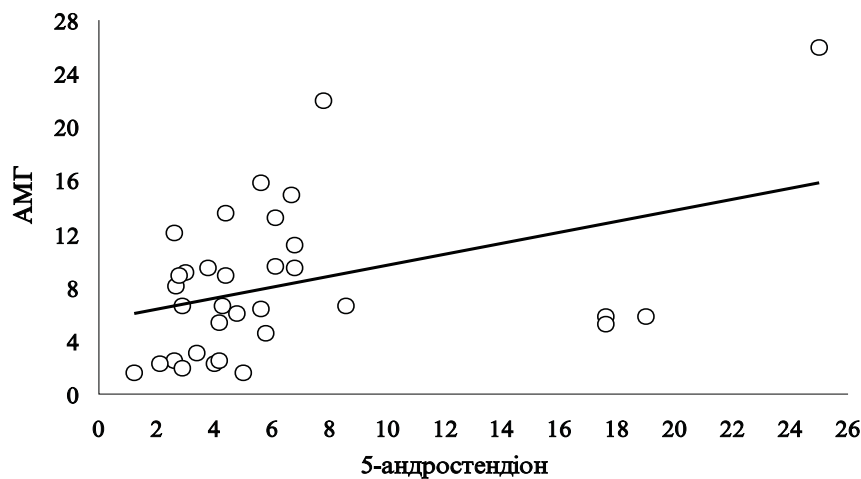


Рис. 8. Взаємозв'язок рівней андростендіону та АМГ в групі жінок з СПКЯ (АМГ=5,4927±0,41493; r=0,396; p<0,05)

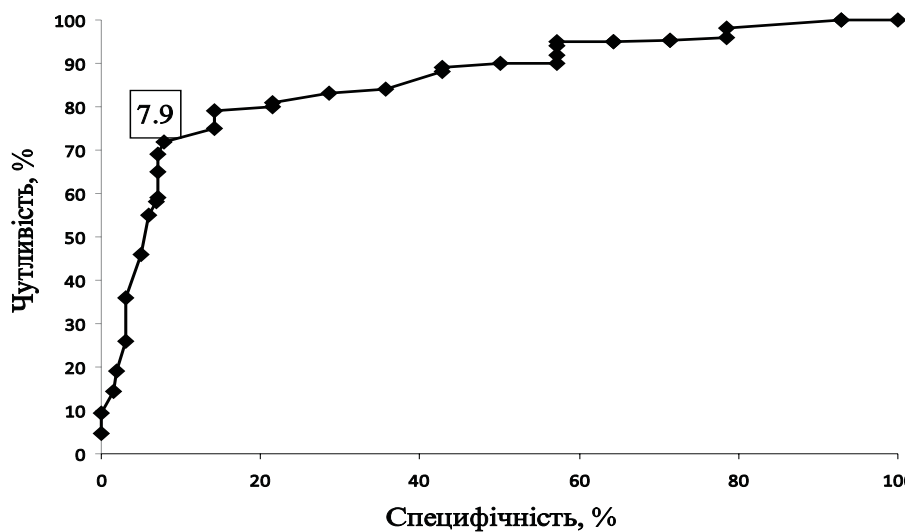


Рис. 9. Аналіз прогностичної оцінки окремих рівней антимюлерового гормону за результатами ROC-аналізу

рівень АМГ може відображати тяжкість перебігу СПКЯ [9, 12]. Беручи це до уваги, а також враховуючи результати наших досліджень, згідно з якими в групі жінок з ожирінням рівень АМГ виявився нижчим, ніж у худих пацієнток з СПКЯ, можна висловити припущення, що ожиріння не може розглядатися як критерій тяжкості СПКЯ. Більше того, отримані дані можуть бути свідченням того, що МС і СПКЯ є патогенетично різними захворюваннями, незважаючи на наявність спільних ланок розвитку.

Для вивчення відмінностей між досліджуваними групами проведений кореляційно-регресійний аналіз взаємозв'язків між сироватковою концентрацією АМГ та іншими змінними у жінок з СПКЯ, з МС та у здорових пацієнток контрольної групи. З'ясувалося, що у здорових жінок контрольної групи на рівень АМГ впливають такі показники, як ЛГ, адипонектин та резистин. У жінок репродуктивного віку з СПКЯ виявлений аналогічний статистично значущий взаємозв'язок рівней загального тестостерону та андростендіону з АМГ. При МС виявлений суттєвий вплив фолістатину, ДГЕА-с та ЛГ на сироватковий рівень АМГ. Звертає на себе увагу те, що в кожній групі спостерігались різні взаємозв'язки. Так, в групі з СПКЯ тільки рівні сироваткових андрогенів (загального тестостерону і андростендіону) були суттєво пов'язані з АМГ. Ці взаємозв'язки між рівнем АМГ та іншими показниками в різних досліджуваних групах показують, що стан гіперандрогенії, притаманний жінкам з СПКЯ (табл. 2), призводить до спотворення регуляції виробництва АМГ на тлі СПКЯ.

В умовах нормального зростання і розвитку фолікула зниження концентрації АМГ має інгібуючий вплив на фолікулогенез, дозволяючи більшим фолікулам реагувати на вплив ЛГ і ФСГ, запускаючи синтез андрогенів у тека-клітинах, виробляючи ароматази, естрадіол і фолістатин [22]. Відсутність кореляції між рівнями АМГ та фолістатину, АМГ та ЛГ в групі жінок з СПКЯ може свідчити, що на тлі гіперандрогенії АМГ втрачає здатність впливати на синтез ароматаз, фолістатину та естрадіолу, в результаті призводячи до порушення регуляції фолікулогенезу.

Метаболізм жирової тканини може відігравати важливу роль у модуляції метаболізму глюкози в інсуліночутливих тканинах, впливаючи на підвищення чутливості до інсуліну. Наприклад, гіпоадипонектинемія може по-

силувати резистентність до інсуліну [21]. Деякі дослідники вважають гіперінсулінемію одним з основних чинників зростання рівня АМГ при полікістозі яєчників [20]. В ході нашого дослідження виявлено суттєве підвищення концентрації інсуліну у жінок з МС (див. табл. 1). Відомо, що гіперінсулінемія може стимулювати розвиток антральних фолікулів і підвищувати чутливість гранульозних клітин до ФСГ, збільшуючи тим самим кількість фолікулів і, відповідно, об'єм яєчників [23]. Можна припустити, що притаманні МС гіпоадипонектинемія і гіперінсулінемія можуть опосередковано регулювати виробництво АМГ, також спотворюючи нормальні механізми фолікулогенезу у жінок з МС.

У здорових жінок з овуляторними менструальними циклами виявлено статистично значущий кореляційний зв'язок між рівнями адипонектину і АМГ. При МС рівні цього адипоцитокіну знижуються, втрачається його фізіологічний вплив на фолікулогенез, що на тлі гіперінсулінемії та підвищення рівня наднирникових андрогенів (табл. 1) призводить до оваріальної дисфункції.

Наявність позитивного кореляційного зв'язку між концентрацією яєчникових андрогенів – загального тестостерону і андростендіону та рівнем АМГ було виявлено лише в групі жінок з СПКЯ, а не у здорових пацієнток контрольної групи і не у жінок з МС. Проте ми визначили, що на рівень АМГ у жінок контрольної групи та пацієнток з МС впливає ЛГ – гонадотропін, котрий запускає біосинтез андрогенів тека-клітинами яєчника. При цьому також визначено суттєвий вплив суто надниркового андрогену ДГЕА-с на рівень АМГ у жінок з МС.

Отримані результати в цілому підтверджують гіпотезу [24, 25], що виявлені механізми взаємозв'язків інтраоваріального гормонального середовища, а саме вплив андрогенів на синтез АМГ, можуть бути притаманними для всіх жінок, незалежно від наявності полікістозу яєчників [10]. Наразі АМГ вважається маркером тяжкості СПКЯ [22], наші ж результати дозволяють вважати АМГ в більшій мірі маркером тяжкості оваріальної гіперандрогенії. Адже оваріальна гіперандрогенія, як наслідок збільшення рівня АМГ, може блокувати фолікулярний розвиток з подальшим збільшенням кількості фолікулів у яєчнику. Відомо, що збільшення виробництва АМГ викликає зниження чутливості гранульозних клітин до ФСГ

на рівні рецепторів, що необхідно для росту фолікулів. Це призводить до пригнічення росту і диференціювання премордіальних фолікулів, збільшення числа антральних фолікулів на відміну від їх розміру. При цьому кількість малих антральних фолікулів розмірами 2–5 мм збільшується, стримуючи вибір домінантного фолікула. Така ситуація клінічно характеризується ановуляторними циклами, що клінічно проявляються у вигляді оліго- або аменореї [9, 10]. Крім того, АМГ має властивість інгібувати периферійні ароматази, що призводить до гіперандрогенії. За результатами нашого дослідження, рівень яєчникових андрогенів, а саме загального тестостерону і андростендіону може бути найбільш впливовим фактором підвищення рівня АМГ.

В літературі описані також дослідження, результати котрих суперечать отриманим нами даним. Так, було показано, що група жінок з овуляторною формою СПКЯ мала більш низькі концентрації АМГ, ніж інша група жінок з класичним ановуляторним СПКЯ за умов однакових рівней гіперандрогенії [12]. Це трактувалося як доказ того, що збільшення концентрації АМГ пов'язане зі збільшенням його виробництва кожним окремим фолікулом, кількість котрих при полікістозі збільшена. З іншого боку, автори [27] повідомили, що сироваткові концентрації АМГ можуть бути використані як замітники класичних маркерів гіперандрогенії внаслідок виявлення сильного кореляційного зв'язку з андрогенією, особливо у жінок, які мають фенотип СПКЯ без гіперандрогенії згідно Роттердамських критеріїв.

В літературі зустрічаються дані стосовно існування суттєвого негативного зв'язку між індексом маси тіла і рівнем АМГ [9, 12, 25], проте наші результати не визначили наявності впливу дисфункції жирової тканини, притаманної жінкам з МС (табл. 2), на сироваткові концентрації АМГ ні у жінок з СПКЯ, ні з МС. Вплив рівней адипонектину і резистину (табл. 2) на концентрацію АМГ виявився лише у здорових жінок контрольної групи, що спонукає до проведення подальших поглиблених досліджень біологічної ролі адипоцитокінів у функціонуванні жіночого організму, зокрема його репродуктивної системи. Крім того, згідно отриманих нами даних (див. табл. 1) рівні АМГ були суттєво вищими не при МС, на тлі ожиріння, а в групі худих пацієток з СПКЯ – (7,84±2,5) і (10,14±5,7) нг/мл, відповідно (p=0,034).

Передбачуваний взаємозв'язок між гіперінсулінемією, МС та рівнем АМГ в літературі наразі є джерелом непорозуміння [25,26,28]. Згідно наших результатів, концентрація АМГ не була пов'язана ні з гіперінсулінемією, ні з показниками, властивими МС, що також узгоджується з результатами інших робіт [9, 12].

Аналіз ROC-кривої для вивчення діагностичного потенціалу сироваткових рівней АМГ показав, що концентрацію АМГ 7,9 нг/мл (0,868 AUC=0,841, чутливість 73,4 %, специфічність 92,9 %) можна вважати суттєвою для діагностики стану яєчничкової гіперандрогенії. В дослідженні [26] визначено, що поріг для сироваткового рівня АМГ в якості сурогатного маркера гіперандрогенії становив 7,82 нг/мл (AUC=0,868, чутливість 75,9 %, специфічність 86,8 %). Це значення є приблизно середнім між ще двома пороговими рівнями АМН, отриманими іншими дослідниками: 7,3 нг/мл (чутливість 70 %, специфічність 76 %) [9] і 8,4 нг/мл (чутливість 67 %, специфічність 92 %) [24]. Відмінності в значеннях порогових рівней АМГ можуть пояснюватися різними критеріями включення у зазначені дослідження.

Висновки

Сироваткові рівні АМГ є суттєво більш високими у жінок із СПКЯ, ніж у пацієток з МС, не будучи суттєво пов'язаними з гіперінсулінемією та біохімічними показниками, притаманними метаболічному синдрому. Тільки у здорових пацієток на вироблення АМГ, крім ЛГ, впливають продукти функціонування адипоцитів (адипонектин і резистин), що вказує на необхідність подальшого вивчення діяльності аутокринно-паракринної систем яєчника і жирової тканини як в фізіологічних умовах, так і на тлі її гіперплазії. На синтез АМГ суттєво впливають рівні ЛГ та концентрації андрогенів: при МС визначається позитивна кореляція між фолістатином, ЛГ, ДГЕА-с та АМГ, а при СПКЯ – між яєчковими андрогенами – андростендіоном і загальним тестостероном та АМГ. Ці відмінності виявлених асоціацій можна пояснити втратою фізіологічного багатофакторного впливу на виробництво АМГ при СПКЯ, що, у свою чергу, може грати певну роль у патогенезі СПКЯ. Безумовно, для більш глибокого вивчення біологічної ролі АМГ і з'ясування механізму регуляції виробництва АМГ необхідне проведення подальших досліджень.

Список літератури

1. The evaluation of metabolic parameters and insulin sensitivity for a more robust diagnosis of the polycystic ovary syndrome / M.C. Amato, A. Galluzzo, S. Finocchiaro [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2008. – № 69. – P. 52–60.
2. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS / E. Carmina, N. Napoli, R.A. Longo [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – № 154. – P. 141–145.
3. *Ovalle F.* Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus / F. Ovalle, R. Azziz // *Fertil. Steril.* – 2002. – № 77. – P. 1095–1105.
4. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study / S. Wild, T. Pierpoint, P. McKeigue, H. Jacobs // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* – 2000. – № 52. – P. 595–600.
5. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment / C. Weenen, J.S. Laven, A.R. Von Bergh [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2004. – № 10. – P. 77–83.
6. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome / P. Pigny, S. Jonard, Y. Robert, D. Dewailly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – № 91. – P. 941–945.
7. Mullerian-inhibiting substance inhibits cytochrome P450 aromatase activity in human granulosa lutein cell culture / M.P. Grossman, S.T. Nakajima, M.E. Fallat, Y. Siow // *Fertil. Steril.* – 2008. – № 89. – P. 1364–1370.
8. Evaluation of anti-Mullerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve / J. Kwee, R. Schats, J. McDonnell [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2008. – № 90. – P. 737–743.
9. Anti-Mullerian hormone and polycystic ovary syndrome / Y.H. Lin, W.C. Chiu, C.H. Wu [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – № 96. – P. 230–235.
10. The relationships between AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicular status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome / L.G. Nardo, A.P. Yates, S.A. Roberts [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2009. – № 24. – P. 2917–2923.
11. Granulosa cell production of anti-Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries / L. Pellatt, L. Hanna, M. Brincat [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – № 92. – P. 240–245.
12. Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels / A. Piouka, D. Farmakiotis, I. Katsikis [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2009. – № 296. – P. 238–243.
13. Anti-Mullerian hormone, its receptor, FSH receptor, and androgen receptor genes are overexpressed by granulosa cells from stimulated follicles in women with polycystic ovary syndrome / S. Catteau-Jonard, S.P. Jamin, A. Leclerc [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – № 93. – P. 4456–4461.
14. Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism / T. Eldar-Geva, E.J. Margalioth, M. Gal [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – № 20. – P. 1814–1819.
15. Mullerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics / A. La. Marca, R. Orvieto, S. Giulini [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2004. – № 82. – P. 970–972.
16. Group REA-SPew (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Hum. Reprod.* – 2004. – № 19. – P. 41–47.
17. Hirsutism: implications, etiology, and management / R. Hatch, R.L. Roseneld, M.H. Kim, D. Tredway // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1981. – № 140. – P. 815–830.
18. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women / S.J. Chae, J.J. Kim, Y.M. Choi [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2008. – № 23. – P. 1924–1931.
19. Plasma omentin-1 levels are reduced in non-obese women with normal glucose tolerance and polycystic ovary syndrome / J.H. Choi, E.J. Rhee, K.H. Kim [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2011. – № 165. – P. 789–796.

20. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. Matthews, J. Hosker, A. Rudenski [et al.] // *Diabetologia*. – 1985. – № 28. – P. 412–419.
21. Serum resistin and adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome / M. Yilmaz, N. Bukan, H. Demirci [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2009. – № 25. – P. 246–252.
22. Pellatt L. Anti-Mullerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? / L. Pellatt, S. Rice, H.D. Mason // *Reproduction*. – 2009. – № 139. – P. 825–833.
23. The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome / A.M. Fulghesu, P. Villa, V. Pavone [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – № 82. – P. 644–648.
24. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest / P. Pigny, E. Merlen, Y. Robert [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – № 88. – P. 5957–5962.
25. The relationship between anti-Mullerian hormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary syndrome / M.J. Chen, W.S. Yang, C.L. Chen [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2008. – № 23. – P. 952–957.
26. Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome: the ovarian follicle number and serum anti-Mullerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism / D. Dewailly, P. Pigny, B. Soudan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – № 95. – P. 4399–4405.
27. Anti-Mullerian hormone levels and antral follicle count in women enrolled in vitro fertilization cycles: relationship to lifestyle factors, chronological age and reproductive history / L.G. Nardo, D. Christodoulou, D. Gould [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2007. – № 23. – P. 486–493.

Н.Ю. Вороненко

АССОЦИАЦИЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ С СЫВОРОТКОВЫМИ УРОВНЯМИ АНТИМЮЛЛЕРОВОГО ГОРМОНА У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

В статье сравниваются ассоциации уровня антимюллерового гормона (АМГ) с различными гормональными и биохимическими характеристиками у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), с метаболическим синдромом (МС) и у здоровых. Определено, что у здоровых женщин на уровень АМГ влияют такие показатели как лютеинизирующий гормон, адипонектин и резистин. При СПКЯ на уровень АМГ существенно влияют уровни общего тестостерона и андростендиона. При МС на уровень АМГ существенно влияют фоллистатин, дигидроэпиандростерон-сульфат и лютеинизирующий гормон. С помощью анализа ROC-кривой определён пороговый уровень АМГ для диагностики гиперандрогении, который составил 7,9 нг/мл (0,868 AUC = 0,841, чувствительность 73,4 %, специфичность 92,9 %).

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, метаболический синдром, адипоцитокины, антимюллеров гормон, гиперандрогения, ожирение.

N.Yu. Voronenko

ASSOCIATION OF HYPERANDROGENISM WITH SERUM ANTI-MULLERIAN HORMONE LEVELS IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

The aim if the article was the comparison of the associations of anti-Mullerian hormone (AMH) with various hormonal and biochemical characteristics in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and metabolic syndrome (MS) and healthy. It is determined that in healthy women AMH showed correlations with luteinizing hormone (LH), adiponectin and resistin. In PCOS group serum AMH was significantly affected by levels of total testosterone and androstendione. In MS the level of AMH exerted significant influence by folistatyn, dyhydroepiandrosteron-sulfate and LH. Through the analysis of ROC-curve defined cutoff point for AMG for the diagnosis of hyperandrogenism 7,9 ng/ml (0,868 AUC = 0.841, sensitivity 73.4%, specificity 92.9%).

Key words: polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, adypocytokines, anti-Mullerian hormone, hyperandrogenism, obesity.

Поступила 25.05.13

СУДОВА МЕДИЦИНА

УДК 340.66:616.127-005-036.88

*Н.В. Губин**Харьковский национальный медицинский университет***СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫВОДОВ ЭКСПЕРТА
ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ СМЕРТИ ОТ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА
БЕЗ ГЕМОПЕРИКАРДА**

Установлена частота случаев внезапной сердечной смерти от острого инфаркта миокарда без гемоперикарда по архивным материалам Харьковского областного бюро судебно-медицинской экспертизы. На основании 48 исследований трупов определена частота морфологических признаков смерти от острого инфаркта миокарда без гемоперикарда. С помощью теоремы Байеса установлен диагностический коэффициент каждого признака при данной патологии и предложен способ обоснования выводов эксперта о причине смерти.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, судебно-медицинская диагностика, выводы эксперта.

Согласно статистике большинства развитых стран, сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной скоропостижной смерти человека [1]. В структуре внезапной смерти у лиц в возрасте 20–60 лет сердечная смерть составляет в среднем 35 % и стоит на первом месте [2–4]. При этом в большинстве случаев внезапная сердечная смерть обусловлена острыми расстройствами венозного кровообращения. Вместе с тем, лица, скоропостижно умершие от заболеваний сердечно-сосудистой системы дома, на улице, при других обстоятельствах, становятся объектом судебно-медицинской экспертизы, которая проводится в ходе досудебного следствия [5, 6]. Часто судебно-медицинскому эксперту при установлении причины внезапной сердечной смерти приходится различать острый инфаркт миокарда без гемоперикарда (ОИМБГ), атеросклеротическую болезнь сердца и кардиомиопатии различной этиологии [7]. Одним из основных требований, предъявляемых к выводам эксперта, является их достаточная научная обоснованность, которая должна базироваться на

соответствующих достоверных признаках судебно-медицинской диагностики [8, 9]. При этом повышение доказательной ценности выводов эксперта в случаях судебно-медицинской диагностики причины внезапной сердечной смерти связано с разработкой, апробацией и внедрением новых методов исследования. Предлагаются морфологические, химические, биохимические, иммунологические и другие методики [10–13]. Количество рекомендованных методик и определённых признаков постоянно возрастает, нередко оно превышает 30–40. Однако использование современных приборов, методик не гарантирует ценности определённых признаков, которые не имеют количественных характеристик. Это обуславливает субъективность выводов эксперта в случаях диагностики причины смерти, когда проводится оценка их совокупности. Вместе с тем, в доступной нам литературе мы не нашли работ, посвящённых определению диагностической ценности, морфологических признаков для обоснования выводов судебно-медицинского эксперта при

установлении причиной смерти ОИМБГ, что и стало целью нашего исследования.

Материал и методы. На базе отдела судебно-медицинской экспертизы трупов Харьковского областного бюро судебно-медицинской экспертизы (ХОБСМЭ) было исследовано 48 трупов лиц, которые умерли от ОИМБГ в 2011–2012 гг. Для определения частоты заболевания были проанализированы заключения экспертов (акты) из архива танатологического отдела ХОБСМЭ за 2008–2012 гг. Для определения частоты признаков смерти от ОИМБГ разработали регистрационные карточки, в которые помимо паспортных данных, даты смерти, кратких обстоятельств случая были включены 44 диагностических признака (16 характерных макроскопических, 8 макроскопических и 20 микроморфологических). Судебно-медицинские исследования трупов проводили по методу Шора. При исследовании головного мозга использовали метод «раскрытой книжки» – Вирхова. Кусочки внутренних органов от трупов для микроморфологических исследований направляли в отделение судебно-медицинской гистологии ХОБСМЭ. Степень вероятности диагностических признаков рассчитывали с помощью формулы Байеса [9]. Математическая формула Байеса отвечает требованиям судебно-медицинской практики, так как разрешает принимать априорные гипотезы к испытанию за единицу.

Критерием статистической вероятности (диагностического коэффициента) каждого диагностического признака является отношение вероятности гипотезы после испытания (апостериорная) к сумме вероятностей всех апостериорных гипотез. Критерий гипотезы – частота признака ОИМБГ. Сумму вероятностей всех апостериорных гипотез необходимо умножить на 100 % в каждом случае.

Результаты и их обсуждение. Как показывает анализ, в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний случаи смерти от ОИМБГ составляют в среднем 2 % и стоят на 4-м месте, после атеросклеротической болезни сердца, алкогольной кардиомиопатии, гипертонической болезни. Было установлено, что смертность от ОИМБГ преобладает у лиц мужского пола (67 % наблюдений). Наличие этанола в крови и моче трупов, который мог способствовать наступлению смерти от ОИМБГ, установлено в 4,2 % наблюдений.

Исследование морфологических признаков ОИМБГ показало, что частота их встречаемости неравномерная. Из характерных макроскопических признаков наиболее часто встречались: наличие атеросклеротических бляшек в коронарных артериях с сужением их просвета (99,8 %), увеличение размеров (95,8 %) и массы (95,8 %) сердца, утолщение стенок коронарных артерий за счёт атеросклеротических бляшек (95,8 %), наличие атеросклеротических бляшек в аорте (91,6 %), очаговые изменения миокарда тёмно-бурого или грязно-жёлтого цвета и дряблой консистенции (71,5 %). Из признаков острой смерти по частоте преобладало венозное полнокровие внутренних органов (96,1 %). Среди микроморфологических признаков доминировали атеросклеротические бляшки в коронарных артериях (99,8 %), венозное полнокровие внутренних органов (95,8 %), неравномерное полнокровие капилляров миокарда (91,6 %).

Среди макроскопических признаков ОИМБГ реже всего встречались тромбы в коронарной артерии (4,0 %), из признаков острой смерти – следы мочеиспускания, дефекации, семяизвержения (4,0 %). Среди микроморфологических признаков реже всего были отмечены сегментарные контрактуры (4,2 %), первично-глубчатый распад цитоплазмы кардиомиоцитов по периферии инфаркта (4,2 %), тромбы в коронарных артериях (4,2 %), миоцитолит (4,2 %), диффузная лейкоцитарная инфильтрация миокарда (4,2 %).

С помощью теоремы Байеса на основе соответствующих частот макро- и микроморфологических признаков ОИМБГ была определена статистическая вероятность каждого из них. Наибольший показатель диагностического коэффициента имеют следующие макроморфологические признаки: наличие атеросклеротических бляшек в коронарных артериях с сужением их просвета (4,4 %), увеличение размеров (4,2 %) и массы (4,2 %) сердца, утолщение стенок коронарных артерий за счёт атеросклеротических бляшек (4,2 %), наличие атеросклеротических бляшек в аорте (4,0 %), очаговые изменения миокарда тёмно-бурого или грязно-жёлтого цвета, дряблой консистенции (3,5 %), венозное полнокровие внутренних органов (4,0 %). Среди микроморфологических признаков наиболее статистически вероятными являются следующие: атеросклеротические бляшки в коронарных

артериях (4,4 %), венозное полнокровие внутренних органов (4,2 %), неравномерное полнокровие капилляров миокарда (4,0 %).

Наименьшую величину диагностического коэффициента имеют такие признаки: наличие тромба в коронарной артерии (0,2 %), следы мочеиспускания, дефекации, семяизвержения (0,2 %), сегментарные контрактуры (0,2 %), первично-глыбчатый распад цитоплазмы кардиомиоцитов по периферии инфаркта (0,2 %), наличие тромбов в коронарных артериях (0,2 %), миоцитоллиз (0,2 %), диффузная лейкоцитарная инфильтрация миокарда (0,2 %).

Именно с помощью показателей диагностических коэффициентов признаков ОИМБГ можно устанавливать степень достоверности и соответственно обоснованности выводов судебно-медицинского эксперта о причине смерти. Если сумма диагностических коэффициентов признаков будет составлять 95 % и больше, то в этих случаях вывод эксперта о причине смерти от ОИМБГ будет статистически достоверным и соответственно достаточно обоснованным. Если же показатель суммы диагностических коэффициентов признаков будет составлять менее 95 %, то вывод эксперта следует считать недостоверным и соответственно недостаточно обоснованным. В этих случаях необходима дальнейшая судебно-медицинская верификация причины смерти.

Выводы

1. В структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний случаи смерти от острого инфаркта миокарда без гемоперикарда составляют в среднем 2 % и стоят на 4-м месте после атеросклеротической болезни сердца, алкогольной кардиомиопатии и гипертонической болезни.

2. Диагностические признаки острого инфаркта миокарда без гемоперикарда отличаются между собой уровнем статистической вероятности и условно делятся на две группы: наиболее и наименее статистически вероятные.

Список литературы

1. Escobedo L.D. Comparison of sudden and nonsudden coronary deaths in the United States / L.D. Escobedo, M.M. Zack // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93, № 11. – P. 2033–2036.
2. Зозуля И.С. Современные подходы к решению проблемы внезапной смерти / И.С. Зозуля, К.Н. Игрунова // *Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупіка*. – К., 2004. – С. 32–49.
3. Davies M.J. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease / M.J. Davies // *Circulation*. – 1990. – Vol. 82, Suppl. 3. – P. 38–46.
4. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death / A. Farb, A.P. Burke, A.L. Tang [et al.] // *Circulation*. – 1996. – № 93. – P. 1354–1363.

Наиболее статистически вероятные признаки – наличие атеросклеротических бляшек в коронарных артериях с сужением их просвета, увеличение размеров и массы сердца, утолщение стенок коронарных артерий за счёт атеросклеротических бляшек, наличие атеросклеротических бляшек в аорте, очаговые изменения миокарда тёмно-бурого или грязно-жёлтого цвета, дряблой консистенции, венозное полнокровие внутренних органов, неравномерное полнокровие капилляров миокарда.

Наименее статистически вероятные признаки – наличие тромба в коронарной артерии, следы мочеиспускания, дефекации, семяизвержения, сегментарные контрактуры, первично-глыбчатый распад цитоплазмы кардиомиоцитов по периферии инфаркта, наличие тромбов в коронарных артериях, миоцитоллиз, диффузная лейкоцитарная инфильтрация миокарда.

3. Совокупность наиболее и наименее статистически вероятных признаков острого инфаркта миокарда без гемоперикарда определяет степень достоверности и обоснованности выводов эксперта о причине смерти. Если такая сумма будет составлять 95 % и больше, то вывод о причине смерти от ОИМБГ нужно считать достоверным и обоснованным, если же менее 95 %, то не достоверным и недостаточно обоснованным.

4. Использование предложенного способа определения степени достоверности и обоснованности выводов эксперта даст возможность повысить объективность и точность судебно-медицинской диагностики смерти вследствие острого инфаркта миокарда без гемоперикарда.

Перспектива дальнейших исследований заключается в установлении наиболее статистически вероятных признаков острого инфаркта миокарда без гемоперикарда с использованием совершенных, доступных, дополнительных методов лабораторной диагностики.

5. *Войченко В.В.* Судово-медична оцінка патоморфологічних та біофізичних показників шлуночків серця при раптовій коронарній смерті: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.25 «Судова медицина»/ В.В. Войченко. – К., 2002. – 21 с.
6. *Касьянов М.И.* Судебно-медицинская экспертиза в случаях скоропостижной смерти / М.И. Касьянов. – М., 1956. – 223 с.
7. *Мішин М.Ю.* Судово-медична діагностика раптової кардіальної смерті за допомогою комплексу лабораторних досліджень : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.25 «Судова медицина» / М.Ю. Мішин. – К., 2008. – 20 с.
8. Метод определения достоверности вывода эксперта о причине смерти / В.А. Татаренко, Н.М. Губин, П.А. Каплуновский [и др.] // Теорія та практика судової експертизи і криміналістики: зб. матер. Міжнар. наук.-практ. конф. (Харків, 19–20 черв. 2002 р.). – Вип. 2. – Харків: Право, 2002. – С. 573–576.
9. Установление достоверности экспертного вывода – важное направление повышения его доказательной ценности / В.А. Татаренко, Н.М. Губин, П.А. Каплуновский, В.И. Манжела [и др.] // Актуальные вопросы судебной экспертизы и криминалистики на современном этапе судебно-правовой реформы: сб. научн.-практ. материалов (к 75-летию основания Харьковск. НИИ суд.-мед. экспертизы им. засл. проф. Н.С. Бокариуса). – Харьков: Право, 1998. – С. 246–249.
10. *Дунаев О.В.* Можливість диференційної діагностики раптової смерті внаслідок гострої ішемічної хвороби серця, хронічних наркотичних та алкогольних інтоксикацій за морфологічними, біохімічними та біофізичними змінами передсердь : автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.01.25 «Судова медицина» / О.В. Дунаев. – К., 2010. – 40 с.
11. *Панзо Андре Ошкар Мігель.* Можливість судово-медичної діагностики раптової серцевої смерті за результатами лабораторних досліджень: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.25 «Судова медицина» / Андре Ошкар Мігель Панзо. – К., 2008. – 19 с.
12. *Малик О.Р.* Патоморфологія артерій серця при раптовій смерті в осіб молодого віку : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.02 «Патологічна анатомія» / О.Р. Малик. – Львів, 2007. – 20 с.
13. *Костилев Д.В.* Судово-медичне значення імуноглобулінів у сироватці трупної крові при диференційній діагностиці причин смерті: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.25 «Судова медицина» / Д.В. Костилев. – К., 2003. – 20 с.

Н.В. Губін

СУДОВО-МЕДИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИСНОВКІВ ЕКСПЕРТА ПРИ ВСТАНОВЛЕННІ СМЕРТІ ВІД ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА БЕЗ ГЕМОПЕРИКАРДА

Встановлена частота випадків раптової серцевої смерті від гострого інфаркту міокарда без гемоперикарда за архівними матеріалами Харківського обласного бюро судово-медичної експертизи. На підставі 48 досліджень трупів визначена частота морфологічних ознак у разі смерті від гострого інфаркту міокарда без гемоперикарда. За допомогою теореми Байєса встановлений діагностичний коефіцієнт кожної ознаки при даній патології та запропоновано спосіб обґрунтування висновків експерта про причину смерті.

Ключові слова: *гострий інфаркт міокарда, судово-медична діагностика, причина смерті, висновки експерта.*

N.V. Gubin

MEDICOLEGAL SUBSTANTIATION CONCLUSIONS OF EXPERT AT ESTABLISHMENT AS A RESULT OF DEATH THE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT HEMOPERICARDIUM

Frequency of cases of sudden death from an acute myocardial infarction without a hemopericardium on archival materials of the Kharkov regional bureau of a forensic medical examination is established. On the basis of spent 48 researches of corpses, frequency of morphological signs is certain at death from an acute myocardial infarction without a hemopericardium. By means of theorem Bayes the diagnostic factors of each sign is established at the given pathology and the way of a substantiation conclusions of the expert about a cause of death is offered.

Key words: *acute myocardial infarction, medico-legal diagnostics, cause of death, conclusions of expert.*

Поступила 15.02.13

ОНКОЛОГІЯ

УДК 616.62-006.6-085.37

*А.Ю. Воронай**Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Харьковский областной клинический онкологический центр***СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА
МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

Для лечения больных поверхностным раком мочевого пузыря может быть предложена трансуретральная резекция (ТУР), ТУР с последующей внутрипузырной БЦЖ-терапией, ТУР с внутрипузырной химиотерапией, сегментарная цистэктомия, радикальная цистэктомия, интерстициальное введение изотопов с дистанционной лучевой терапией или без неё. Применение БЦЖ-терапии при поверхностном раке мочевого пузыря после ТУР демонстрирует более высокий уровень профилактики рецидивов у пациентов с высоким риском его развития по сравнению только с ТУР и с ТУР и последующей внутрипузырной химиотерапией.

Ключевые слова: БЦЖ-терапия, поверхностный рак мочевого пузыря, иммунотерапия.

В настоящее время рак мочевого пузыря занимает 9-е место среди всех злокачественных новообразований в мире. Ежегодно диагностируется более 330 тыс. случаев данного заболевания и оно становится причиной смерти более 130 тыс. человек. Соотношение больных мужчин и женщин составляет 4 : 1. Впервые выявленный рак мочевого пузыря приблизительно в 70 % случаев является неинвазивным, в 30 % случаев выявляются его инвазивные формы [1, 2]. Также следует отметить, что приблизительно у трети больных инвазивным раком на момент выявления заболевания уже имеются микрометастазы, а четверть больных подвергается цистэктомии при уже имеющемся поражении лимфоузлов [2, 3].

В современной онкологии на сегодняшний день существует несколько вариантов лечения больных раком мочевого пузыря на ранних стадиях (T_a, T_{is}, T₁). Им может быть предложена трансуретральная резекция, трансуретральная резекция с последующей внутрипузырной БЦЖ-терапией, трансуретральная резекция с внутрипузырной химиотерапией, сегментарная цистэктомия, радикальная цист-

эктомия у пациентов с рефрактерным к лечению раком, интерстициальное введение изотопов с дистанционной лучевой терапией или без неё. Однако опасность рецидивирования после резекции остается высокой (до 80 %). Высока она у пациентов с опухолями больших размеров, мультифокальными опухолями, опухолями низкой степени зрелости, с гиперэкспрессией гена p53, а также с T_{is} [3–5].

Наиболее часто применяется трансуретральная резекция. В ряде случаев трансуретральная резекция применяется повторно спустя некоторое время, что иногда позволяет выявить инвазию опухоли в мышечный слой и изменить тактику дальнейшего лечения. Так, повторная трансуретральная резекция, проведённая спустя 2–6 недель, позволяет выявить резидуальную опухоль более чем у 32 % пациентов [2, 5]. Для выявления резидуальной опухоли часто применяется флуоресцентная цистоскопия.

Сегментарная цистэктомия в настоящее время применяется редко из-за возможности местного рецидива по причине захватывания опухолью нескольких областей, не доступных для резекции [5, 6].

© А.Ю. Воронай, 2013

Всем пациентам с опухолями в стадии T1, особенно T1s, с мультифокальным ростом и низкой степенью дифференцировки показана внутривезикулярная химиотерапия или иммунотерапия препаратом уро-БЦЖ. Для внутривезикулярной терапии используются следующие препараты: тиотера, митомицин, доксорубин. Большинство специалистов отдадут предпочтение БЦЖ-терапии, которая позволяет снизить риск прогрессии рака и перехода его поверхностных форм в инвазивные. Доказано, что препараты БЦЖ, применяемые в виде инстилляций, замедляют прогрессию мышечно-инвазивного рака и развития метастазов и значительно снижают риск смерти от рака [2, 7, 8]. Как свидетельствуют многочисленные исследования, применение БЦЖ-терапии снижает опасность рецидива в среднем на 40 %. Для снижения риска прогрессии обычно достаточно проведения БЦЖ-терапии в виде 6-недельного индукционного курса еженедельных инстилляций с последующим поддерживающим курсом – 3 инстилляций еженедельно через 3 и 6 месяцев на протяжении года, затем через каждые 6 месяцев на протяжении трёх лет [2, 9].

Больным, у которых отмечена прогрессия поверхностного рака мочевого пузыря после внутривезикулярной иммунотерапии или химиотерапии, показана радикальная цистэктомия. Однако тем пациентам, которые не соглашаются на радикальное оперативное лечение и хотят сохранить мочевой пузырь, возможно назначение «мультимодальной терапии», т. е. выполнение повторной трансуретральной резекции с последующим химио- и лучевым лечением [9, 10]. В ряде исследований получены обнадеживающие результаты комбинированного лечения инвазивного рака мочевого пузыря – резекции стенки мочевого пузыря с применением БЦЖ-терапии внутривезикулярно. После комбинированного лечения 50,0 % всех рецидивов возникли через 2 года после лечения, из них при T2 – 57,1 %, при T3 – 44,4 % [4, 6].

Вакцина уро-БЦЖ представляет собой ослабленную культуру *Mycobacterium bovis*.

Список литературы

1. Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer / W.J. Catalona, M.A. Hudson, D.P. Gillen [et al.] / J. Urol. – 1987. – Vol. 137 (2). – P. 220–224.
2. Long-term followup of patients treated with 1 or 2, 6-week courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin: analysis of possible predictors of response free of tumor / D.E. Coplen, M.D. Marcus, J.A. Myers [et al.] / J. Urol. – 1990. – Vol. 144 (3). – 652–657.

Механизм действия вакцины БЦЖ изучен недостаточно, но имеются убедительные данные о том, что иммунный ответ реализуется путём инфильтрации стенки пузыря иммунокомпетентными клетками и выделения цитокинов. Сначала элементы вакцины контактируют с опухолевыми клетками через новообразованный протеин – фибронектин, что приводит к внедрению компонентов вакцины внутрь клеток и, таким образом, к стимуляции клеточного иммунного ответа, появлению множества Т-хелперов и персистенции воспалительных (Th – 1 type) цитокинов в пределах так называемых «БЦЖ-индуцированных гранулём», которым, возможно, и принадлежит важная роль в формировании длительного безрецидивного статуса пациента [2, 7, 11]. При длительном воспалении появляются незрелые эффекторные клетки с постоянно высоким уровнем цитокинов (интерлейкины-2, -12, интерферон- γ). *In vitro* были выявлены по крайней мере два цитотоксических эффекторных механизма: всем известная лейкоцитарно-активированная киллер-клеточная токсичность и цитотоксический феномен, именуемый «БЦЖ-активированный киллер-клеточный феномен». Эффекторные клетки представлены активированными нуклеарами, которые селективно уничтожают опухолевые клетки. К тому же в сыворотке крови пациентов, пролеченных БЦЖ, определяется множество цитокинов, указывающих на наличие системного иммунного ответа [3, 7].

Таким образом, применение БЦЖ-терапии при поверхностном раке мочевого пузыря после трансуретральной резекции демонстрирует более высокий уровень профилактики рецидивов у пациентов с высоким риском их развития по сравнению только с трансуретральной резекцией и с трансуретральной резекцией и последующей внутривезикулярной химиотерапией. Механизмы действия, дозировки и схемы введения БЦЖ требуют дальнейшего изучения.

3. *Herr H.W.* Progression of stage T1 bladder tumors after intravesical bacillus Calmette-Guerin / H.W. Herr // *J. Urol.* – 1991. – Vol. 145 (1). – P. 40–43; discussion.
4. *Herr H.W.* The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors / H.W. Herr // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 162 (1). P. 74–76.
5. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years / S. Holmдng, H. Hedelin, C. Anderstrдm [et al.] // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 153 (6). – P. 1823–1826; discussion.
6. Intravesical instillation of epirubicin: effect on tumour recurrence in patients with dysplastic epithelium after transurethral resection of superficial bladder tumour / M. Igawa, S. Urakami, H. Shirakawa [et al.] // *Br. J. Urol.* – 1996. – Vol. 77 (3). – P. 358–362.
7. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial / H.W. Herr, D.M. Schwalb, Z.F. Zhang [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 13 (6). – P. 1404–1408.
8. Overexpression of p53 protein in a high-risk population of patients with superficial bladder cancer before and after bacillus Calmette-Guerin therapy: correlation to clinical outcome / L. Lacombe, G. Dalbagni, Z.F. Zhang [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14 (10). – P. 2646–2652.
9. *Lamm D.L.* Intravesical therapy: does it affect the natural history of superficial bladder cancer? / D.L. Lamm, J.G. Griffith // *Semin. Urol.* – 1992. – Vol. 10 (1). – P. 39–44.
10. *Morales A.* Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors / A. Morales, D. Eiding, A.W. Bruce // *J. Urol.* – 1976. – Vol. 116. – P. 180–183.
11. *Sarosdy M.F.* Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer / M.F. Sarosdy, D.L. Lamm // *J. Urol.* – 1989. – Vol. 142 (3). – P. 719–722.

А.Ю. Воронай

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ В ЛІКУВАННІ ПОВЕРХНЕВОГО РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА

Для лікування хворих на поверхневий рак сечового міхура може бути запропонована трансуретральна резекція (ТУР), ТУР з наступною внутрішньоміхуровою БЦЖ-терапією, ТУР з внутрішньоміхуровою хіміотерапією, сегментарна цистектомія, радикальна цистектомія, інтерстиціальне введення ізотопів разом з променевою терапією або без неї. Застосування БЦЖ-терапії при поверхневому раку після ТУР демонструє більш високий рівень профілактики рецидивів у пацієнтів з високим ризиком його розвитку в порівнянні тільки з ТУР або з ТУР і хіміотерапією.

Ключові слова: БЦЖ-терапія, поверхневий рак сечового міхура, імунотерапія.

А.Ю. Воронай

MODERN TENDENCY IN SUPERFICIAL URINARY BLADDER CANCER TREATMENT

Patients with superficial bladder cancer could be offered transurethral resection (TUR), TUR followed by BCG-treatment, TUR with intravesical chemotherapy, segmental cystectomy (rarely indicated), radical cystectomy and interstitial implantation of radioisotopes with or without external-beam radiation therapy. The application of BCG treatment in the superficial cancer cases after TUR shows more high recurrence prophylactic rate comparing with the only TUR or TUR with intravesical chemotherapy.

Key words: BCG-therapy, superficial urinary bladder cancer, immunotherapy.

Поступила 23.04.13

ПЛАСТИЧНА ХІРУРГІЯ

УДК 618.19-089.843-003.92-084:615.276

*Т.Г. Григорьева, Г.А. Олейник, В.В. Пасечник, Р.Г. Лисицин**Харьковская медицинская академия последипломного образования***ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЕЛЕКТИВНЫХ БЛОКАТОРОВ
ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ
КАПСУЛЯРНОЙ КОНТРАКТУРЫ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ**

Статья посвящена исследованию возможности применения селективных блокаторов лейкотриеновых рецепторов для профилактики возникновения капсулярной контрактуры молочных желёз. Путём проведения клинического и инструментального исследования получено подтверждение лечебного эффекта препарата.

Ключевые слова: капсулярная контрактура молочных желёз, силиконовые имплантаты, профилактика.

Хорошо развитая, упругая и высокая грудь является бесспорным украшением женщины, которое добавляет ей женственность и привлекательность. Однако не все женщины удовлетворены формой своей груди, особенно её размером. И хотя у части представительниц прекрасного пола с медицинской точки зрения этот «недостаток» считается вымышленным и надуманным, сами же владелицы «невыдающихся» форм оценивают свою маленькую грудь как непривлекательную, неженственную, что вызывает значительное снижение самооценки и недовольство своей внешностью [1, 2].

Более 40 % женщин испытывают значительный психологический дискомфорт по поводу формы и объёма своей груди и согласны на оперативное вмешательство [3–6].

Основной целью аугментационной маммопластики – операции, направленной на увеличение объёма и коррекцию формы молочных желёз при помощи силиконовых имплантатов, является улучшение внешности, что повышает моральную удовлетворённость пациентки, её уверенность в себе и ведёт к повышению общего качества жизни [1, 7].

Согласно статистическим данным Американского общества пластических хирургов и Американского общества эстетической пластической хирургии, число выполняемых аугментационных маммопластик в течение последних 10 лет постоянно увеличивалось, что вывело указанное оперативное вмешательство на первое место среди других пластических и эстетических операций, выполняемых в США [5, 6].

Аугментационная маммопластика, как и любое другое оперативное вмешательство, может приводить к появлению осложнений не только общехирургического характера, но и специфических, свойственных именно этому виду операций.

Капсулярная контрактура молочных желёз до настоящего времени остаётся одним из наиболее серьёзных рисков и осложнений, возникающих после пластических операций, которые связаны с установкой в тканях организма силиконовых имплантатов [1, 8, 9].

Формирование капсулы из соединительной ткани вокруг любого инородного тела, которое попадает в организм, является биологически

детерминированным процессом, и так называемый капсулярный фиброз представляет собой нормальный и прогнозируемый результат, сопровождающий размещение силиконовых имплантатов в организме женщины. В случае развития капсулярной контрактуры молочных желёз соединительнотканная капсула, которая окружает имплантат, сморщивается, сжимает эндопротез, изменяет его форму – молочная железа становится твёрдой, деформированной, болезненной и холодной наощупь. Косметический дефект исчезает, и начинается болезнь [9–11].

Частота возникновения капсулярной контрактуры молочных желёз, по данным отечественных и зарубежных исследователей, составляет от 3–7 до 30–35 % и зависит от типа установленного имплантата, времени, которое прошло от момента оперативного вмешательства, индивидуальных особенностей организма [2, 3, 5, 6, 12].

Подавляющее большинство пластических хирургов считают, что капсулярная контрактура молочных желёз развивается в течение первого года после имплантации и становится всё более выраженной по мере «старения» силиконового эндопротеза [1, 4, 9, 13].

Контракция образованной вокруг силиконового имплантата соединительнотканной капсулы I и II степени образуется в большинстве случаев и считается приемлемым результатом после аугментационной маммопластики, не вызывает жалоб со стороны пациентки и не требует коррекции. В то же время, развитие капсулярной контрактуры молочных желёз III или IV степени относится к осложнениям, которые возникают после имплантации и требуют проведения специального, чаще хирургического лечения [14].

В случае возникновения капсулярной контрактуры молочных желёз пластический хирург сталкивается с необходимостью исправления приобретённой деформации груди и достижения желаемого эстетического результата в новых, более сложных условиях в сравнении с первичной операцией: необходимо решать целый комплекс проблем, а не только одно задание по увеличению объёма молочных желёз [1, 7, 10].

Для лечения капсулярной контрактуры молочных желёз предложено значительное количество способов консервативной терапии и оперативных пособий, большинство из которых

направлены на борьбу с уже существующей капсулярной контрактурой молочных желёз [1, 13, 15, 16].

Невзирая на довольно большое количество сообщений о способах консервативного лечения, большинство пластических хирургов убеждены в низкой эффективности терапевтических мероприятий и отсутствии способности к предотвращению дальнейшего развития капсулярной контрактуры молочных желёз [5, 6].

Неэффективность капсулотомии объясняется тем, что это оперативное пособие не изменяет условий, которые привели к появлению констриктивного фиброза капсулы. Изменение всех составляющих – хирургического кармана, наполнителя имплантата, типа его оболочки, ведёт к расширению объёмов повторных вмешательств, увеличению продолжительности послеоперационной реабилитации, повышению финансовых затрат [1, 2, 8].

Указанные обстоятельства определяют значительный интерес к поиску возможностей влияния на процесс формирования капсулы на начальных стадиях и разработке действенных профилактических средств, способных как можно ранее прервать патологический процесс.

Прогрессирующие фиброзные расстройства, которые являются сутью капсулярной контрактуры молочных желёз, представлены многофакторными процессами, которые состоят из сложных клеточных и гистохимических каскадных реакций. Общим знаменателем на пути к эффективной профилактике и лечению данной патологии является влияние на хроническое рецидивирующее воспаление, которое связано с реакцией макроорганизма на силиконовый имплантат [17–19].

Одним из возможных вариантов медикаментозного блокирования возникающей воспалительной реакции может быть угнетение хемотаксиса лейкоцитов и интенсивного привлечения активных иммунных клеток в область контакта оболочки имплантата и окружающих тканей [18, 19].

Медикаментозным средством достижения желаемой цели могут быть селективные блокаторы лейкотриеновых рецепторов. Механизм действия указанных веществ основан на высокой избирательности и химическом сродстве к цистениллейкотриеновым рецепторам, присутствие которых определено во многих про-

воспалительных клетках, включая моноциты и мастоциты. Препараты способны длительное время блокировать указанные рецепторы, что приводит к остановке выработки лейкотриенов, которые выступают в роли одного из основных факторов активации и хемотаксиса лейкоцитов во время неспецифического воспаления [20].

Цель данного исследования – изучить воспалительный процесс, который возникает при контакте тканей организма с различным типом поверхности силиконовых имплантатов молочной железы, его влияние на формирование соединительнотканых капсул в зависимости от срока пребывания эндопротезов в тканях женщин и разработка патогенетически направленного способа профилактики возникновения капсулярной контрактуры молочных желёз.

Материал и методы. Обследованы 40 женщин в возрасте от 26 до 36 лет, массой тела от 54 до 72 кг, без соматических заболеваний и при отсутствии аллергического анамнеза. Наличие аутоиммунных болезней или другого фиброза служило критерием исключения из исследования.

Учитывая биологические и гендерные особенности женского пола, к участию в научном клиническом исследовании привлекли пациенток репродуктивного возраста в соответствии с Законом Украины «Основы законодательства Украины про охорону здоров'я» №2801-ХІІ от 19.11.1992 г., добровольно и при условии информированного согласия [21, 22].

При выборе профилактического средства возникновения капсулярной контрактуры молочных желёз исходили из современных представлений о патогенезе возникновения констриктивного фиброза соединительнотканной капсулы вокруг силиконового имплантата молочной железы и значительной роли лейкотриенов в возникновении хронического рецидивирующего воспаления в окружающих тканях [9, 11, 18, 19].

На момент начала исследования единственным зарегистрированным селективным блокатором лейкотриеновых рецепторов на территории Украины был «Сингуляр» (монтелукаст), № UA/10208/01/03 от 30.12.2009 до 30.12.2014 г. Производитель: Merck Sharp & Dohme Corp., США. Форма выпуска: таблетки по 10 мг для взрослых, жевательные таблетки по 4 и 5 мг для взрослых и детей. Суточная доза для взрослого человека – 10 мг.

Длительность назначения монтелукаста была установлена с учётом результатов опубликованных научных исследований, согласно которым установлено, что формирование соединительнотканной капсулы вокруг установленного силиконового имплантата молочной железы происходит в течение 4–6 недель [12, 23].

Основную группу наблюдения составили 20 пациенток, которые получали селективный блокатор лейкотриеновых рецепторов в качестве средства медикаментозной профилактики возникновения капсулярной контрактуры молочных желёз в дозировке 10 мг 1 раз в сутки вечером за 1 час до или через 2 часа после приёма пищи в течение 6 недель после стандартно выполненной операции аугментационной маммопластики. В зависимости от структуры поверхности установленных имплантатов группа разделена на две подгруппы. В подгруппу Т вошли 10 пациенток, которым установлены эндопротезы с текстурированной поверхностью; в подгруппу Г – 10 пациенток, которым установили гладкие силиконовые имплантаты. Группа сравнения представлена 20 пациентками, которым выполнена стандартная аугментационная маммопластика и проводились общепринятые профилактические мероприятия в послеоперационном периоде.

Перед госпитализацией все женщины, участвующие в клиническом исследовании, прошли предоперационное обследование, включая обязательную консультацию маммолога.

Показатели общего гематологического обследования отвечали возрастной норме, в биохимическом анализе крови отклонений, свидетельствующих о нарушении функции печени, не определено, по результатам коагулограммы нарушений свёртывающей системы крови не зафиксировано. Во время ультразвукового обследования объёмных новообразований или нарушений в структуре молочных желёз не выявлено [24].

Все оперативные вмешательства выполнялись в первой половине менструального цикла одним и тем же хирургом. Все эндопротезы были от одного производителя (Mentor, США). Наполнителем во всех имплантатах был когезивный гель. Все имплантаты были размещены субмускулярно. Объём установленных эндопротезов колебался от 225 до 375 см³. В 18 слу-

чаях имплантированы медицинские изделия круглой формы, в 22 случаях – анатомической формы. Перед имплантацией в сформированный хирургический карман были установлены активные вакуумные дренажные системы № 10–14 через операционный доступ. Показанием к удалению дренажей считалось количество выделений менее 50 мл в течение 12 часов или серозный характер выделений.

Непосредственно по окончании оперативного вмешательства каждой пациентке на операционном столе одевали индивидуально подобранный формообразующий компрессионный бюстгалтер, который рекомендовали носить в течение 6 недель после операции.

В послеоперационном периоде всем женщинам был назначен профилактический курс антибактериальной терапии длительностью 3–5 суток и курс стандартных профилактических мероприятий, направленный на уменьшение риска развития капсулярной контрактуры молочных желёз: ношение компрессионного (формообразующего) белья в течение 6 недель после операции; массаж груди (круговые движения молочной железы вместе с имплантатом сразу после уменьшения болевого синдрома – на 10–е–14–е сутки после вмешательства – касаются имплантатов круглой формы; ограничения физических нагрузок (особенно связанных с подъёмом верхних конечностей вверх) в течение 12 недель; приём витамина Е в дозировке 10 мг 1 раз в сутки в течение 1 месяца.

Забор крови для исследования выполняли натошак, из локтевой вены женщин, объёмом до 10 мл в сроки: в 1, 3, 7-е сутки, 1, 6, 12-й месяц после оперативного вмешательства. В сыворотке крови на 1-е, 3-и, 7-е сутки наблюдения определялись цитокины, которые принимают участие в формировании и регуляции острого воспаления – IL-1 β , IL-6, TNF- α ; в сроки 1, 6, 12 месяцев – медиаторы хронического воспаления TGF- β 1, TNF- α , MMP-2. Иммунологические исследования проводились на оборудовании диагностической лаборатории «Вирола» (Харьков).

Мультиспиральная компьютерная томография (МКТ) молочных желёз пациенток (вместе с установленными имплантатами) выполнялась 1 раз в год в первой половине менструального цикла без предварительной подготовки в услови-

ях и на оборудовании ООО «МДЦ Эксперт – Харьков» Института медицинской радиологии им. С.П. Григорьева [24]*.

Полученные данные статистически обработали. Для определения зависимостей между толщиной образованной вокруг установленного силиконового имплантата соединительнотканной капсулы и уровнем продукции провоспалительных цитокинов в сыворотке крови женщин проводили анализ с использованием коэффициентов ранговой корреляции Пирсона. Критическим считали уровень значимости $p=0,05$

Результаты и их обсуждение. Продолжительность клинического исследования составила 2 года. Группы пациенток были сопоставимы по типу установленных имплантатов, структуре оболочки и объёму эндопротезов. Исследование завершили все 40 женщин.

Пациентки обеих групп наблюдения удовлетворены полученным результатом, не предъявляют жалоб, приобретённая форма и объём молочных желёз сохранены и стабильны, болевой синдром отсутствует.

При помощи иммуноферментного анализа сыворотки крови пациенток были определены количественные уровни провоспалительных цитокинов, которые являются медиаторами острого воспаления (IL-1 β , IL-6, TNF- α).

Результатом имплантации силиконовых эндопротезов молочной железы стало увеличение концентраций исследуемых цитокинов. Обращает на себя внимание превалирование числовых значений медиаторов острой фазы в сыворотке крови пациенток с текстурированными имплантатами в сравнении с аналогичными результатами, полученными в группе женщин, которые отдали предпочтение эндопротезам с гладкой поверхностью. Также наблюдается постепенное уменьшение уровней провоспалительных цитокинов в зависимости как от срока пребывания имплантатов в тканях, так и от реализованных профилактических мероприятий (табл. 1).

Что касается уровня провоспалительных цитокинов, которые являются медиаторами хронического воспаления (TGF- β 1, TNF- α , MMP-2), то в сыворотке крови женщин, которые отдали предпочтение силиконовым имплантатам с гладкой поверхностью, он выше,

* Упоминание в статье торговых названий лекарственного препарата, силиконовых имплантатов и программного обеспечения не является рекламой, также исследователи отрицают какую-либо связь с компаниями-производителями.

Таблица 1. Количественные уровни провоспалительных цитокинов – медиаторов острого воспаления у пациенток основной и контрольной групп, (M±m) пг/мл

Показатель	Время исследования, сутки	Группы наблюдения			
		основная		сравнения	
		подгруппа Т	подгруппа Г	подгруппа Т	подгруппа Г
IL-1β	1-е	18,7±4,5	18,1±4,5	27,3±9,1	26,3±7,4
	3-и	16,6±3,9	16,9±3,8	25,5±7,3	24,8±7,8
	7-е	14,9±4,4	14,3±4,4	23,5±6,6	22,9±6,1
IL-6	1-е	13,4±3,6	13,1±3,5	16,1±3,9	15,9±3,8
	3-и	11,4±2,8	11,3±2,3	15,3±3,4	14,9±4,0
	7-е	10,8±2,7	10,6±2,1	13,8±3,4	13,3±3,4
TNF-α	1-е	13,4±3,1	12,9±2,4	16,2±4,6	15,8±3,8
	3-и	11,6±2,5	11,5±2,6	15,2±4,5	14,8±4,2
	7-е	11,1±2,5	11,0±1,9	14,2±4,1	13,9±4,4

Примечание. Т – имплантат с текстурированной поверхностью; Г – с гладкой. Здесь и в табл. 2.

чем у пациенток с текстурированными имплантатами. Также наблюдается постепенное уменьшение уровней провоспалительных цитокинов в соответствии со временем, которое прошло с момента размещения эндопротезов в тканях организма. Проводимые профилактические мероприятия также нашли отражение в динамике количественных значений медиаторов хронической фазы воспаления (табл. 2).

его контур, изменению строения фиброзной капсулы и её утолщению более 0,5 мм.

Зависимость толщины (S) образованных вокруг силиконовых имплантатов молочных желёз капсул и уровней продукции провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациенток основной группы и группы сравнения от времени пребывания эндопротезов в тканях организма представлена в табл. 3 и 4.

Таблица 2. Количественные уровни провоспалительных цитокинов – медиаторов хронического воспаления у пациенток основной и контрольной групп, (M±m) пг/мл

Показатель	Время исследования, месяцев	Группы наблюдения			
		основная		сравнения	
		подгруппа Т	подгруппа Г	подгруппа Т	подгруппа Г
TGF-β1	1	248,5±77,3	257,3±71,8	330,9±107,0	335,5±102,1
	6	240,0±98,1	250,2±76,4	310,1±114,7	318,4±76,6
	12	214,2±59,0	215,3±91,2	294,9±107,7	297,9±101,9
MMP-2	1	46,7±12,0	44,7±15,2	57,9±12,5	53,8±14,9
	6	46,7±12,0	43,1±12,5	57,9±12,5	52,4±10,1
	12	37,7±12,5	38,9±10,8	48,5±12,5	50,3±13,3
TNF-α	1	14,6±3,9	15,3±4,1	24,4±8,6	26,6±7,5
	6	11,7±3,8	12,1±3,7	19,8±7,3	21,2±4,8
	12	11,1±3,0	11,6±2,6	16,1±5,7	17,5±4,8

Инструментальная диагностика наличия капсулярной контрактуры молочных желёз проводилась по совокупности признаков: изменению формы имплантата (его скругленные контуры), появлению грубых складок на поверхности эндопротеза, которые деформируют

Среди пациенток основной группы через 2 года после выполненной операции аугментационной маммопластики в 5 (25 %) случаях при осмотре обе молочные железы несколько плотнее обычных, форма их сохранена. Эндопротезы доступны пальпации, но контуры их

Таблица 3. Корреляционная связь между толщиной образованной капсулы и уровнями провоспалительных цитокинов (12 мес после операции) у пациентов основной группы

Показатель	S	TNF- α	TGF- β 1	MMP-2
<i>Силиконовый имплантат с текстурированной поверхностью</i>				
S		0,763011	0,763011	0,793511
TNF- α	0,763011		0,999892	0,996577
TGF- β 1	0,761897	0,999892		0,995441
MMP-2	0,793511	0,996577	0,995441	
<i>Силиконовый имплантат с гладкой поверхностью</i>				
S		0,756802	0,756156	0,780663
TNF- α	0,756802		0,999762	0,998132
TGF- β 1	0,756156	0,999762		0,996836
MMP-2	0,780663	0,998132	0,996836	

Таблица 4. Корреляционная связь между толщиной образованной капсулы и уровнями провоспалительных цитокинов (12 мес после операции) у пациентов группы сравнения

	S	TNF- α	TGF- β 1	MMP-2
<i>Силиконовый имплантат с текстурированной поверхностью</i>				
S		0,71371	0,318229	0,285065
TNF- α	0,71371		0,007767	0,007977
TGF- β 1	0,318229	0,007767		0,998624
MMP-2	0,285065	0,007977	0,998624	
<i>Силиконовый имплантат с гладкой поверхностью</i>				
S		0,39806	0,42727	0,46043
TNF- α	0,39806		0,27675	0,19205
TGF- β 1	0,42727	0,27675		0,996073
MMP-2	0,46043	0,19205	0,996073	

Примечание. Все коэффициенты, значения которых превышают 0,64, отражают сильную добавочную связь между факторами (уровень значимости 0,99). Коэффициенты в диапазоне 0,51–0,64 фиксируют связь с уровнем значимости 0,95. Значения коэффициентов от 0,2 до 0,51 указывают на нечёткую связь между факторами.

незаметны – признаки капсулярной контрактуры соединительнотканной капсулы II степени согласно клинической классификации J.L. Baker (1976). У 15 (75 %) пациенток протезированные молочные железы по своей плотности не отличаются от обычных, размещённые в тканях имплантанты мануально не определяются – признаки капсулярной контрактуры соединительнотканной капсулы I степени. Результаты клинического осмотра подтверждены данными МКТ – определяются чёткие контуры установленных силиконовых имплантатов без признаков смещения или деформации (рис. 1).

Обследование пациенток группы сравнения показало следующие результаты. В 1 (5 %) наблюдении левая молочная железа плотнее обычной, установленный имплантат визуально заметен и доступен пальпации, форма железы сохранена – признаки капсулярной контрактуры III степени. В 12 (60 %) случаях зафиксированы признаки контрактуры образованной фиброзной капсулы II степени и 7 (35 %) – признаки капсулярной контрактуры I степени. Результаты клинического осмотра подтверждены данными МКТ (рис. 2).

Таким образом, в процессе исследования получены убедительные данные, свидетель-



Рис. 1. Пациентка К., 28 лет, основная группа наблюдения. Круглый имплантат с текстурированной поверхностью, объём 350 см³

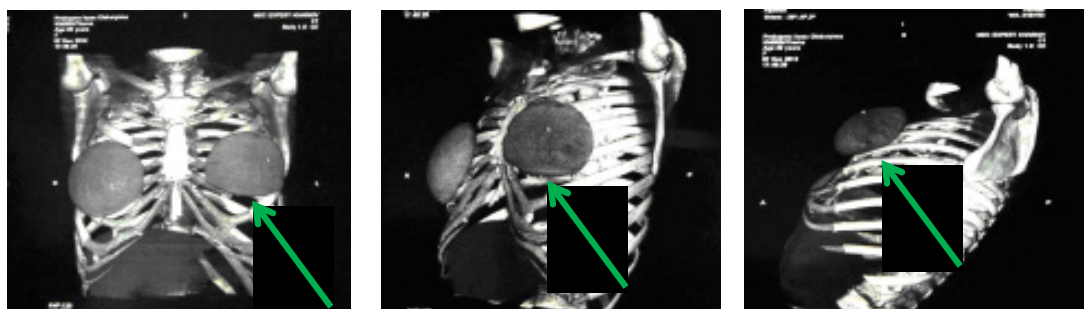


Рис. 2. Пациентка Е., 32 года. Группа сравнения. Круглый имплантат с текстурированной поверхностью, объём 225 см³.
Стрелками показана деформация нижнего полюса эндопротеза утолщённой капсулой

ствующие о наличии в организме женщины хронического воспалительного процесса, возникающего при размещении в тканях силиконового имплантата молочной железы. Определяется чёткая зависимость между повышением количественных уровней провоспалительных цитокинов и длительностью пребывания эндопротезов в тканях. Обращает на себя внимание превалирование числовых значений медиаторов острой фазы воспаления при размещении в тканях силиконовых имплантатов с текстурированной поверхностью и повышение провоспалительных цитокинов хронической фазы при установке гладкого эндопротеза. Выявлена прямая корреляционная связь между толщиной образованной капсулы и уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Независимо от структуры поверхности установленных эндопротезов, каждая из профилактических методик ведёт к постепенному снижению количественных уровней провоспалительных цитокинов как острой, так и хронической фазы. Способность селективных блокаторов лейкотриеновых рецепторов длительное время блокировать один из основных фак-

торов, поддерживающих течение хронического рецидивирующего воспаления, нашла своё отражение в более значимом снижении интенсивности воспалительного процесса у пациенток основной группы, что позволило достичь более стабильных результатов аугментационной маммопластики.

Выводы

1. Основной причиной возникновения капсулярной контрактуры молочных желёз является развитие хронического рецидивирующего воспалительного процесса в ответ на размещение в тканях организма силиконовых имплантатов.

2. Влияние типа поверхности силиконового имплантата на скорость образования и структуру соединительнотканной капсулы не имеет решающего значения для развития капсулярной контрактуры молочных желёз.

3. Применение селективных блокаторов лейкотриеновых рецепторов в раннем послеоперационном периоде является патогенетически обоснованным средством предупреждения возникновения капсулярной контрактуры молочных желёз. Разработанный способ по своей эффективности превосходит стандартные профилактические мероприятия.

Список литературы

1. *Боровиков А.М.* Увеличивающая маммопластика / под ред. К. П. Пшениснова // Курс пластической хирургии: руководство для врачей. – Ярославль: Рыбинский дом печати, 2010. – С. 805–912.
2. *Павлюченко Л.Л.* Критический анализ результатов и возможностей увеличивающей пластики молочной железы / Л.Л. Павлюченко, К.Г. Щербаков // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* – 2005. – № 3. – С. 35–46.
3. Увеличивающая маммопластика – клинический опыт и анализ отдаленных результатов / С.П. Галич, А.В. Петах, А.Ю. Дабижа, Н.М. Пахольчук // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* – 2005. – № 1. – С. 35–43.
4. A long-term study of outcomes, complications, and patient satisfaction with breast implants / N. Handel, T. Cordray, J. Gutierrez, J.A. Jensen // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2006. – Vol. 117 (3). – P. 757–767.
5. American Society of Plastic Surgeons. News & Resources: statistics // <http://www.plasticsurgery.org/News-and-Resources/Press-Release-Archives.html>
6. ASAPS 2006 Statistics on Cosmetic Surgery. American Society for Aesthetic Plastic Surgery (ASAPS), Inc., 2006. Available: www.surgery.org.
7. *Копыльцов А.А.* Повторная маммопластика. Причины и хирургическая тактика / А.А. Копыльцов, Ю.В. Ромашов // Третий международный конгресс по пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – М., 2002. – С. 67–68.
8. Анализ тактических ошибок и осложнений при маммопластике / В.Г. Мишалов, В.В. Храпач, О.В. Балабан [и др.] // Сб. научн. тр. Первой международной конференции «Проблемные ситуации в пластической, реконструктивной и эстетической хирургии». – М., 2004. – С. 66–67.
9. *McCurdy J.A.Jr.* Capsular contracture following augmentation mammoplasty: etiology and pathogenesis / ed. M.E. Shiffman // *Breast Augmentation.* – Springer, 2009. – P. 525–540.
10. Анализ неудовлетворительных результатов маммопластики / Мишалов В.Г., Храпач В.В., Балабан О.В. [и др.]. – *Мед. вестник. Эребуни, Ереван.* – 2006. – № 1 (25). – С. 116.
11. Механизм развития фиброзной капсулярной контрактуры при увеличивающей маммопластике / О.Б. Добрякова, Б.С. Добряков, Н.Н. Ковынцев [и др.] // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* – 2004. – № 4. – С. 73–74.
12. A retrospective analysis of 3 000 primary aesthetic breast augmentations: Postoperative complications and associated factors / A.A. Araco, G. Gravante, F. Araco [et al.] // *Aesthetic Plastic Surgery.* – 2007. – Vol. 31. – P. 532–539.
13. Changes over time in mammary compliance values after breast augmentation / M. Mazzocchi, C. Alfano, P. Fioramonti, N. Scuderi // *Aesthetic Plastic Surgery.* – 2006. – Vol. 30. – P. 198–205.
14. *Baker J.L.Jr.* Augmentation mammoplasty: a comparative analysis / J.L.Jr. Baker // *Plastic and Reconstructive Surgery.* – 1999. – Vol. 103, № 6. – P. 1763–1765.
15. Endoscopic transaxillary capsular contracture treatment / I. Yu, J. Wang, B. Zhang, C. Zhu // *Aesthetic Plastic Surgery.* – 2008. – Vol. 32. – P. 239–332.
16. *Young V.L.* Treatment of subglandular capsular contracture / V.L. Young, M.E. Watson // *Operative Techniques in Plastic and Reconstructive Surgery.* – 2000. – Vol. 7, № 3. – P. 137–143.
17. Does the surface structure of implants have an impact on the formation of a capsular contracture? / N. Poepl, S. Schreml, F. Lichtenegger [et al.] // *Aesthetic Plastic Surgery.* – 2007. – Vol. 31 (2). – P. 133–139.
18. Histological and immunohistochemical investigations with capsular contracture after breast augmentation with smooth silicone gel implants / L. Prante, S. Schreml, S. Fichtner-Feigl [et al.] // *Handchir., Mikrochir., Plast. Chir.* – 2006. – Vol. 38, № 4. – P. 224–232.
19. Serologic and histologic findings in patients with capsular contracture after breast augmentation with smooth silicone gel implants: Is serum hyaluronan a potential predictor? / L. Prante, N. Poepl, N. Horvat [et al.] // *Aesthetic Plastic Surgery.* – 2005. – Vol. 29. – P. 510–518.
20. Funk C.D. Prostaglandins and Leukotrienes: Advances in Eicosanoid Biology // *Science.* – 2001. – Vol. 294, № 5548. – P. 1871–1875.

21. Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» № 2801-ХІІ від 19.11.1992 р. (Редакція станом на 18.10.2012).

22. Хельсинська декларація Всемирной медицинской ассоциации (новая редакция). Этические принципы медицинских исследований, проводимых на людях // Фарматека. – 2001. – № 6. – С. 58–62.

23. *Фисенко О.П.* Инструментальная диагностика осложнений контурной пластики тела гелевыми имплантами: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2009. – 36 с.

24. *Школьник Л.Д.* Алгоритм обследования женщин перед реконструктивно-пластическими операциями на молочной железе / Л.Д. Школьник // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2005. – № 1. – С. 30–34.

Т.Г. Григор`єва, Г.А. Олейник, В.В. Пасічник, Р.Г. Лисицин

ВИКОРИСТАННЯ СЕЛЕКТИВНИХ БЛОКАТОРІВ ЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ВИНИКНЕННЯ КАПСУЛЯРНОЇ КОНТРАКТУРИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

Стаття присвячена дослідженню можливості вживання селективних блокаторів лейкотрієнових рецепторів для профілактики виникнення капсулярної контрактури молочних залоз. Шляхом проведення клінічного і інструментального дослідження отримано підтвердження лікувального ефекту препарату.

Ключові слова: капсулярна контрактура молочних залоз, силіконові імпланти, профілактика.

T.G. Grigorieva, G.A. Oleynik, V.V. Pasichnik, R.G. Lisitsin

USE OF SELECTIVE LEUKOTRIENE RECEPTORS ANTAGONISTS FOR PREVENTIVE MAINTENANCE OF BREASTS CAPSULAR CONTRACTURE

Article is devoted to research of possibility to use selective leukotriene receptors antagonist for preventive maintenance of breasts capsular contracture. In conditions of clinical and instrumental researches the medical effect of the medicine has been confirmed.

Key words: breasts capsular contracture, selective leukotriene receptors antagonists, preventive maintenance.

Поступила 06.06.13.

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314.17-008.1-053.9-007.272-06:616.71-007.234.(048.8)

*И.И.Соколова, Н.Н.Савельева**Харьковский национальный медицинский университет***РОЛЬ ВОЗРАСТНОГО ФАКТОРА
В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА**

В статье представлено современное видение проблемы заболеваний пародонта у лиц пожилого возраста. Акцентируется внимание на основных аспектах их патогенеза и главных направлениях развития данной проблемы.

Ключевые слова: *заболевания пародонта, гериатрия, остеопороз, травматическая окклюзия.*

Увеличение доли пожилых людей в структуре населения является одной из важнейших проблем здравоохранения на рубеже XX–XXI веков. Демографическая реальность современности объективно отражает сдвиг возрастной структуры общества в сторону его старения, т. е. увеличения в нём доли лиц старших возрастов, и является общепризнанным в мире.

Долголетие – одно из великих достижений XX века. В соответствии с классификацией ВОЗ к пожилому относится население в возрасте 60 – 74 года, к старому – 75 – 89 лет, к долгожителям – 90 лет и старше. Рубеж 65-летнего возраста нередко выделяется особо, так как во многих странах мира это сопряжено с выходом на пенсию [1–4].

В Украине имеет место общемировая тенденция старения населения. По доле населения в возрасте старше 60 лет Украина входит в тридцатку самых «старых» государств мира, занимая сейчас 25-е – 26-е место (которое она делит с Норвегией) по этому показателю; по доле лиц в возрасте 65 и более лет – несколько отстаёт (на 1,1–1,2 проц. пункта) от среднего показателя по совокупности стран Евросоюза и существенно от стран – мировых лидеров по уровню старения (Италия, Германия, Япония). Показатель долголетия в Украине соответствует такому в Российской Федерации и

в среднем на 5–6 проц. пунктов ниже, чем в Швеции, Франции или Испании [5].

Медицинская помощь – это базовая составляющая государственной поддержки пожилых людей в нашей стране. Масштабное старение населения во многих странах мира, в том числе и в Украине, приводит к акцентированию внимания на необходимости налаживания специальных механизмов удовлетворения потребностей пожилого населения, которые в первую очередь касаются обеспечения необходимого качественного лечения, ухода и заботы о нём.

Заболевания у пожилых людей имеют ряд особенностей, обусловленных самой природой старения. Это выражается в неспецифическом проявлении болезней, множественности соматической патологии, непредсказуемости течения заболеваний и быстроте ухудшения состояния, высокой частоте осложнений и необходимости последующей реабилитации. Стоматологическое здоровье является важнейшей составляющей качества жизни пожилого человека, неотъемлемой частью здоровья в целом, даёт ему возможность принимать пищу, общаться с другими индивидуумами, не испытывая дискомфорта и озабоченности, неограниченно участвовать в выполнении избранной социальной роли [6].

© И.И.Соколова, Н.Н.Савельева, 2013

Проведённые эпидемиологические исследования во многих странах мира выявили неудовлетворительное состояние полости рта у лиц старших возрастных групп. Среди стоматологических изменений первое место занимает утрата зубов с последующими функциональными нарушениями [7–11]. Как известно, в положениях социальной геронтологии при оценке критериев здоровья пожилых людей наряду с интегральной оценкой здоровья, степенью подвижности людей, их социальной активностью, остротой зрения, слуха используется такой показатель, как количество сохранившихся зубов [12].

Показательным является процентное соотношение людей с вторичной адентией в пожилом возрасте, проживающих в различных странах мира (таблица).

Международное сравнение процентного соотношения людей с вторичной адентией (P.E. Petersen, et al. Bull World Health Organ, 2005)

Возрастная группа	Страна	% беззубых людей
65–69 лет	Япония	7
	США	26
	Япония	10
	Китай	11
	Италия	13
	Камбоджия	13
	Литва	14
	Австрия	15
65 – 74 года	Индия	19
	Мадагаскар	25
	Польша	25
	Румыния	26
	Дания	27
	Венгрия	27
	Ливан	35
	Шри-Ланка	37
Словакия	44	

Самый низкий процент пожилых людей со вторичной адентией в Японии, что, безусловно, может служить индикатором социально-экономического уровня жизни в стране, соци-

альной поддержки населения, стиля его жизни и общего состояния здоровья.

Многочисленные исследования показывают, что именно у лиц пожилого возраста болезни пародонта являются наиболее частой причиной потери зубов, ведущей не только к изменению стоматологического здоровья, но и к ухудшению качества жизни этой категории населения [13–16]. Зачастую воспалительные заболевания пародонта у пожилых людей, прогрессируя, вызывают полную адентию, которая связана с эстетическими, функциональными, психологическими и социальными воздействиями на человека, препятствует здоровому старению [17]. Также установлено, что в свою очередь отсутствие зубов может вызывать изменения в пародонте [18].

Высокая распространённость воспалительных заболеваний пародонта (от 97 до 100 %) в старшей возрастной группе населения свидетельствует о значительной актуальности данной проблемы в стоматологии [19].

Снижение резервных, адаптационных возможностей организма пожилых и старых людей, изменение его реактивности определяют возрастные отличия в развитии и течении ряда заболеваний у людей указанного возраста. При старении естественно развивающиеся морфологические и функциональные изменения различных органов и систем создают условия для возникновения патологии. Динамика показателей состояния пародонта достаточно активно варьирует в зависимости не только от степени воспалительного процесса, но и от возрастных особенностей дальнейшего развития заболевания.

Украинские пародонтологи (Н.Ф. Данилевский, Г.Н. Вишняк, А.М. Политун, 1981; Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко, 2000; К.Н. Косенко, 2011, 2012) отмечают взаимосвязь возраста и заболеваний пародонта, указывая, что у пожилых людей увеличивается частота данной патологии, усугубляется тяжесть течения.

Некоторые исследователи указывают на то, что для лиц старше 40–45 лет и пожилого возраста характерно тяжёлое течение пародонтита [20]. В то же время, по данным ряда работ, тяжёлая степень заболевания не столь распространена, как это принято считать. Однако прогрессирующее течение болезни всё же отмечается у 15–20 % данной возрастной категории [21, 22].

Оценка патологических изменений пародонта у лиц преклонного возраста связана с представлениями о возрастных характеристиках основных компонентов этого комплекса тканей. У людей пожилого возраста поверхность десны сглаживается, высота свободной десны уменьшается. Наблюдается увеличение ширины прикрепленной альвеолярной части десны. Атрофия десны приводит к обнажению цемента корня зуба, при этом увеличивается его толщина в области верхушки (гиперцементоз). В результате атрофии кости альвеолярного отростка место прикрепления эпителия и соединительнотканых волокон к цементу перемещаются по направлению к верхушке корня. Высота костных стенок альвеол уменьшается, что нарушает соотношение между длиной корня и глубиной альвеолы. Это создает неблагоприятные условия для функционирования зуба.

Преклонный возраст пациента вносит свои коррективы и в толщину периодонтальной щели: она может как увеличиваться, так и уменьшаться. Под влиянием некоторого повышения жевательного давления на зубы в результате утраты других зубов может возникать увеличение толщины периодонтальной щели. Её сужение связывают с уменьшением функциональной нагрузки на зубы в результате потери зубов-антагонистов.

У пожилых людей с ослабленными защитными функциями организма в развитии заболеваний пародонта важную роль отводят местным факторам.

Высокая распространённость и тяжесть заболеваний пародонта у лиц пожилого и преклонного возраста во многом зависит от неудовлетворительной гигиены полости рта пациентов, их низкой гигиенической культуры и грамотности (недостаток знаний и базирующихся на них навыков в отношении гигиенических мероприятий, консервативность в привычках).

В этиопатогенезе воспалительных заболеваний тканей полости рта, в частности заболеваний пародонта, важнейшую роль играют нарушения ассоциативных взаимоотношений представителей аутофлоры полости рта: частичное или полное вытеснение характерных видов; усиленное размножение бактерий, не свойственных для микробиоценоза полости рта здорового человека. Микроэкологические из-

менения на поверхности зубов и дёсен, усиленное размножение оппортунистических патогенов являются одной из важнейших причин развития воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта [23]. По данным различных авторов, у лиц пожилого возраста распространённость грибов *Candida albicans* увеличивается до 60 %, что отражает формирование местного иммунодефицитного состояния, способствуя прогрессированию поражения пародонта [24].

К местным факторам, способствующим развитию патологических процессов в тканях пародонта у пожилых людей, относят травматическую окклюзию.

При скученности зубов, расположенных вне дуги, глубоком и прогнатическом прикусе развиваются окклюзионная травма и вследствие ишемии дистрофический процесс. Прогрессирующая убыль альвеолярного гребня при заболеваниях пародонта нарушает связочный аппарат зубов, развиваются травмирующая перегрузка отдельных зубов и их смещение. Подвижность зубов, как результат травматической окклюзии и патологической убыли альвеолярного гребня, активизирует дистрофически-деструктивные процессы в костной ткани пародонта, усиливает остеокластическую резорбцию [25].

Однако часто у лиц пожилого возраста проводимая терапия в отношении устранения местных пародонтопатогенных факторов не приводит к улучшению состояния тканей пародонта, а лишь снижает воспалительную реакцию. Поиск первопричины этого заболевания приводит к общепризнанному в настоящий момент мнению, что в развитии заболеваний пародонта основным является нарушение иммунного ответа на чужеродный агент в виде микробной флоры полости рта на фоне общих заболеваний внутренних органов человека.

При старении организма снижаются адаптивно-приспособительные резервы и это отражается на защитных системах полости рта, где большую роль играют иммунные реакции местного и системного характера.

Патогенетической особенностью течения хронического пародонтита у пожилых людей является несостоятельность врождённого иммунитета, поликлональная активация адаптивного иммунитета, связанная с эндотоксемией и аутоиммунными процессами, инду-

цированное свободнорадикальное окисление и нарушение гомоцистеинового обмена с увеличением концентрации гомоцистеина как повреждающего фактора в слюне и крови [26].

Немаловажное значение в патогенезе хронического пародонтита придают системному поражению костной ткани – остеопорозу. Изменение белкового и минерального фосфорно-кальциевого обмена собственно и лежит в основе старческого остеопороза. Белковые структуры частично теряют свои способности к самообновлению, и их дефицит приводит к развитию этого заболевания.

Выявлено, что частота факторов риска остеопороза возрастает с увеличением возраста пациентов. У пациентов с остеопорозом в 100 % случаев имеются патологические изменения в пародонте, в то время как у лиц с нормальной минеральной плотностью кости в 80,1% случаев. Отмечается, что со снижением показателей минеральной плотности кости сопряжено более тяжёлое течение заболеваний тканей пародонта [27].

В этиологии остеопороза и пародонтита имеется много сходных патогенетических моментов: убыль костной ткани, схожесть факторов риска (курение, приём лекарственных препаратов и др.). Однако самым важным моментом являются сверхвысокие уровни ряда воспалительных цитокинов и лизосомальных ферментов, ответственных за местное разрушение тканей.

Проблема лечения заболеваний пародонта в пожилом и старческом возрасте является актуальной, поскольку раннее удаление зубов по поводу этого заболевания приводит к дисфункции жевательного аппарата и снижению качества жизни данной категории больных.

Лечение заболеваний пародонта у пожилых людей осложняется как глубиной патологических изменений в тканях пародонта и изменением стоматологического статуса, так и состоянием общего медицинского здоровья (наличие нескольких соматических и системных заболеваний, психологические особенности пациентов этой возрастной категории), социальными и экономическими условиями.

Одним из условий успешного лечения является соучастие пациента, что особенно важно для больных этой возрастной категории. Поэтому создание мотивации пациента на лечение должно предшествовать его проведению.

Совершенно очевидно, что для сохранения зубов и предотвращения патологического процесса в пародонте или замедления темпов его развития необходимо своевременное уже в период начальных проявлений заболевания обращение за помощью к врачу-стоматологу.

При обосновании и разработке схем лечебно-профилактических мероприятий у лиц пожилого и старческого возраста необходимо руководствоваться современными методическими подходами к выбору комплексной терапии больных с заболеваниями пародонта.

Несмотря на широкий выбор препаратов, применяемых для лечения заболеваний пародонта, существует проблема поиска наиболее эффективных и доступных средств с минимальным побочным действием на организм пожилого больного. Учитывая стойкую хронизацию воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта, их низкий репаративный потенциал, высокую общесоматическую заболеваемость у данной категории больных при выборе средств для местного лечения, следует предпочесть средства индивидуальной гигиены растительного происхождения, что позволит уменьшить медикаментозную нагрузку на организм, избежать резистентности к известным медикаментам, повысить качество лечения.

На практике лечение пародонта у пожилых людей часто исключает применение лекарственных средств, направленных на стимуляцию защитных механизмов всего организма, и ограничивается местным лечением пародонта. Недостаточное внимание специалистов к общему лечению и стимуляции резервных защитных способностей организма приводит к частым обострениям течения хронического пародонтита, снижению последующего качества жизни пожилых людей и снижению их социальной адаптации. Установленная несостоятельность традиционной терапии заболеваний пародонта у пожилых людей в восстановлении показателей защитных сил организма служит основанием для введения дополнительных элементов поддерживающей терапии из числа иммуномодуляторов, антиоксидантов, биотропных регуляторов и других соединений, усиливающих адаптационные возможности пародонта и организма в целом [26].

Выбор препаратов, направленных на лечение стоматологических заболеваний, в част-

ности заболеваний пародонта у пожилых людей, требует особого внимания и осторожности врача-стоматолога, так как должен быть максимально безопасным и индивидуализированным.

Таким образом, проблема особенностей развития и течения заболеваний тканей пародонта у лиц старших возрастов является актуальнейшей проблемой современной стоматологии. Но, несмотря на значимость указанной проблемы, данное направление недостаточно изучено и требует пристального внимания и творческих усилий ведущих исследовательских коллективов.

Список литературы

1. Стратегии и приоритетные вмешательства по обеспечению здорового старения [Электронный ресурс] – ВОЗ, 2012. – 18 с. – Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/161934/Policy-Briefing-on-Health-Ageing-RUS.pdf
2. *Аветисян А.А.* Клиника и терапия хронического генерализованного пародонтита у пациентов пожилого возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Аветисян. – М., 2008. – 16 с.
3. *Борисова Е.Н.* Совокупность факторов, способствующих полной утрате зубов к пожилому и старческому возрасту / Е.Н. Борисова // Рос. стомат. журн. – 2000. – № 3. – С. 23–26.
4. *Кузник Б.И.* Возрастные особенности системы гемостаза у людей / Б.И. Кузник, Ю.А. Витковский, Е.В. Люлькина // Успехи геронтологии. – 2005. – Вып. 16. – С. 38–47.
5. Национальный отчет о выполнении региональной стратегии реализации Мадридского международного плана действий по проблемам старения в Украине [Электронный ресурс]: Режим доступа: http://www.unesco.org/fileadmin/DAM/pau/age/country_rpts/UKR_report.pdf
6. *Линник Л.Н.* Показатели стоматологического здоровья пациентов преклонного возраста / Л.Н. Линник // Аспирантский вестник Поволжья. – 2010. – № 7–8. – С. 199–203.
7. An analysis of the state of teeth of 961 elderly cadres in Shenyang City Text / X. Chen, R.B. Cheng, S.J. Liu [et al.] // Shanqhai Kou Yi Xue. – 2003. – № 12 (4). – P. 263–265.
8. An epidemiological study of dental health in a population of persioners / I. Cassado, A. Gill Miguel, R. Lopez Jimenez [et al.] // Aten. Primaria. – 1990. – № 15. – P. 178–181.
9. Global goals for oral health 2020 / M. Hobdell, P.E. Petersen, J. Clarkson [et al.] // Int. Dent. J. 2003. – Vol. 53, № 5. – P. 258–288.
10. Results of the socio-dental survey of people aged 50 and older living in East York, Ontario / J.L. Leake, D. Locker, S.A. Price [et al.] // Can. J. Public Health. – 1990. – № 2. – P. 120–124.
11. *Locher D.* The burden of oral disorders in a population of older adults / D. Locher // Commun. Dent. Hlth. – 1992. – Vol. 9. – № 2. – P. 109–124.
12. Условия жизни и пожилой человек / Е.И. Стеженская, В.В. Крыжановская, Ю. Григоров [и др.]; под ред. Д.Ф. Чеботарева. – М.: Медицина, 1978. – С. 18.
13. *Боровский Е.В.* Стоматологический статус лиц пожилого и старческого возраста в разных регионах / Е.В. Боровский, А.Н. Пак // Стоматология. – 1991. – № 4. – С. 78–80.
14. *Виллерсхаузен-Ценхен Б.* Заболевания пародонта у пожилых пациентов / Б. Виллерсхаузен-Ценхен, С. Гляйснер // Клини. стоматология. – 1998. – № 2. – С. 56–63.
15. *Борисова Е.Н.* Индивидуальные факторы, способствующие развитию заболеваний пародонта у лиц пожилого и преклонного возраста / Е.Н. Борисова // Стоматология для всех. – 1999. – № 4. – С. 36–37.
16. *Борисова Е.Н.* Стоматологический статус людей пожилого и старческого возраста при различном состоянии общего здоровья / Е.Н. Борисова // Клиническая геронтология. – 2001. – № 5–6. – С. 21–26.
17. *Алимский А.В.* Медико-социальные и организационные аспекты современной геронто-стоматологии / А.В. Алимский // Рос. стомат. журн. – 2004. – № 2. – С. 38–40.
18. *Саблина Г.И.* Состояние пародонта при утрате жевательной группы мышц / Г.И. Саблина, Н.Н. Соболева, Е.Н. Татарина // Медицинская конференция «Практическая гериатрия». – Иркутск, 2012. – С. 72
19. *Кузьмина Э.М.* Стоматологическая заболеваемость населения России / Э.М. Кузьмина. – М.: Медицина, 1999. – С. 227–235.

20. *Иванов В.С.* Заболевания пародонта // *Терапевтическая стоматология* / под ред. Е.В. Боровского, Ю.М. Максимовского. – М.: Медицина. – 2001. – С. 365–458.
21. *Пахомов Г.И.* Первичная профилактика в стоматологии / Г.И. Пахомов. – М.: Медицина, 1982. – 236 с.
22. Haffajee A.D. Relation of baseline microbial parameter to future periodontal attachment loss / A.D. Haffajee, S.S. Socransky // *J. Clin. Periodontol.* – 1991. – Vol.18. – P. 744–750.
23. *Чониашвили Д.З.* Клинико-лабораторное обоснование применения метода полимеразной цепной реакции при диагностике воспалительных заболеваний полости рта : автореф. дис. ... мед. наук / Д.З. Чониашвили. – М., 2012. – 18 с.
24. *Латышева С.В.* Современные аспекты патогенеза и диагностики кандидоза полости рта / С.В. Латышева // *Совр. стоматология.* – 2007. – № 1. – С. 57–61.
25. *Грудянов А.И.* Заболевания пародонта. – М.: Мед. информ. агентство, 2009. – 336 с.
26. Пинелис Ю.И. Состояние гуморальных защитных систем при хроническом генерализованном пародонтите у людей пожилого возраста / Ю.И. Пинелис, М.С. Малежик, Л.П. Малежик // XI Всемирный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке: научные и прикладные аспекты концепции здоровья и здорового образа жизни», г. Москва, 8–12 декабря 2010 г. – М., 2010. – С. 331.
27. *Кутушева Д.Р.* Анализ частоты и риска заболеваний тканей пародонта у лиц с системной потерей минеральной плотности кости: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.Р. Кутушева. – М., 2010. – 24 с.

І.І. Соколова, Н.М. Савельєва

РОЛЬ ВІКОВОГО ФАКТОРА В РОЗВИТКУ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА

У статті представлено сучасне бачення проблеми захворювань пародонта в осіб похилого віку. Акцентовано увагу на основних аспектах їх патогенезу та головних напрямках розвитку даної проблеми.

Ключові слова: захворювання пародонта, геріатрія, остеопороз, травматична оклюзія.

I.I. Sokolova, N.N. Saveleva

ROLE OF AGE FACTOR IN DEVELOPMENT PERIODONTAL DISEASE

The article presents a modern vision of periodontal disease in the elderly. Focuses on major aspects of the pathogenesis and the main directions of development of the problem.

Key words: periodontal disease, geriatrics, osteoporosis, traumatic occlusion.

Поступила 24.05.13

ГІГІЕНА ТА МЕДИЧНА ЕКОЛОГІЯ

УДК 613.2:546.173/.175:616-092:574.24

В.В. Бабієнко*Одеський національний медичний університет, м. Одеса***ТОКСИКОЛОГІЧНА БЕЗПЕКА ПРОДУКТІВ ХАРЧУВАННЯ: ПРОБЛЕМА НЕОРГАНІЧНИХ ПРЕКУРСОРІВ ОКСИДУ АЗОТУ**

Встановлено, що частота перевищення вмісту нітратів в овочевій та баштанній продукції складала не більше 6 %, втім у весняний період у ранній овочевій продукції вміст нітратів у переважній більшості випадків перевищував ГДК. Найбільш високі концентрації нітратів знайдені в буряках, а також у салатних овочах і ранній капусті. В окремих випадках дуже високий вміст нітратів визначався і в картоплі. Вміст нітратів у водах, що використовуються для питного водопостачання в Одеській області, варіює в широких межах. У переважній більшості районів регулярно реєструються перевищення ГДК нітратів у воді підземних джерел питного водопостачання. Надлишкове надходження неорганічних прекурсорів оксиду азоту з харчовими продуктами та питною водою може вести до розвитку дизруптивних зсувів і дизрегуляційної патології у споживачів.

Ключові слова: харчові продукти, питна вода, нітрати, оксид азоту.

Однією із важливих проблем медичної екології і гігієни довкілля є охорона агроєкосистем від негативного впливу інтенсифікації та хімізації сільського господарства, хімічного забруднення навколишнього середовища, що веде до накопичення в продуктах рослинництва і тваринництва різних токсичних речовин, особливо нітратів і нітритів. Поряд з надходженням азоту у вигляді азотних добрив, приблизно така ж кількість азоту надходить у біосферу у вигляді оксидів від згоряння палива і з викидами промислових підприємств. Внесок нітросполук антропогенного і техногенного походження в загальному кругообігу азоту постійно зростає, що зумовлює збільшення нітрат-нітритного навантаження на людину [1–3].

Відомо, що надходження нітратів та інших неорганічних прекурсорів оксиду азоту у великих кількостях може викликати різні порушення функціонального стану організму – метгемоглобінемію, тканинну гіпоксію, встановлена також їх здатність до струмогенної й імунодепресивної дії [4, 5].

Експериментальні та епідеміологічні дослідження підтверджують роль нітратів як попередників N-нітрозосполук – групи речовин з вираженою канцерогенною й ембріотоксичною дією [6, 7].

Тривале високе нітратно-нітритне навантаження на організм людини може бути чинником підвищення рівня ендогенного нітрузування [1, 2, 8]. Крім того, не виключено виникнення дизруптивних ефектів, а саме, утворення надлишкових кількостей NO [9, 10]. Результати вибіркового контролю показують, що щорічно від 10 до 20 % і більше проб овочевих, плодових та баштанних харчових продуктів перевищує встановлені ГДК [11]. Тому розробка заходів, спрямованих на обмеження надходження нітратів в організм людини шляхом регламентування і більш якісного контролю за їх вмістом у харчових продуктах є актуальною проблемою.

Мета дослідження – оцінка токсикологічної безпеки продуктів харчування – потенційних джерел неорганічних прекурсорів оксиду азоту.

© В.В. Бабієнко, 2013

Матеріал і методи. Аналітичними методами оцінювали середнє надходження нітратів і нітритів з питною водою та продуктами харчування. Для цього було відібрано 617 проб питної води та 234 проби овочевої продукції.

Відбір, консервацію, зберігання та транспортування проб питної води проводили відповідно до вимог ГОСТ 24481-80, продуктів харчування – відповідно до вимог ДСТУ 1.0–93. Вміст нітратів і нітритів визначали методами колориметричного аналізу [12]. Отримані дані статистично обробили [13].

Результати. Встановлено, що частота перевищення вмісту нітратів в овочевій та баштанній продукції не перевищувала 6 %, втім у весняний період у ранній овочевій продукції вміст нітратів у переважній більшості випадків перевищував ГДК (таблиця). Найбільш високі концентрації нітратів відмічено в буряках з Миколаївського району (від 3546 до 8050 мг/кг при ГДК 1400 мг/кг), а також у салатних овочах і ранній капусті. В окремих випадках дуже високий вміст нітратів визначався і в картоплі – (881,0±13,5) мг/кг в Арцизькому районі.

По окремих овочах у таких районах, як Миколаївський, Біляєвський, Білгород-Дністровський, Ізмаїльський, Болградський, Саратовський, Арцизький, Татарбунарський, відзначалося 2-...5-кратне перевищення ГДК нітратів. Ці райони визначені як території ризику.

При дослідженні частоти перевищення нормативних значень вмісту нітратів у питній воді у різних за своїм характером джерелах питного водопостачання Одеської області встановлено, що більша частина нестандартних за вмістом нітратів проб належить до підземних джерел. Викликають тривогу поодинокі випадки перевищення ГДК нітратів у водопровідній воді, зокрема в таких районах, як Котовський, Миколаївський, Роздільнянський, Великомихайлівський, Білгород-Дністровський, Овідіопольський та Фрунзівський.

При аналізі концентрацій солей азотної кислоти у питній воді встановлено, що вміст нітратів у водах, що використовуються для питного водопостачання в Одеській області, варіює в широких межах. У переважній більшості районів регулярно реєструються перевищення ГДК нітратів у воді підземних джерел питного водопостачання.

Особливо несприятлива ситуація склалася за цим показником у Болградському [(38,1±3,3) мг/л], Великомихайлівському [(39,1±2,3) мг/л] та Котовському [(32,6±4,7) мг/л] районах. При розрахунку добового надходження нітратів з зазначеними продуктами при врахуванні існуючих даних про споживання овочевої продукції населенням і якість питної води встановлено, що рівень токсичного навантаження складає від 500 до 1200 мг на добу, що значно перевищує безпечні рівні. Отже, основним джерелом надходження нітратів в організм людини в умовах півдня України є овочева продукція (до 80 % від загального токсичного навантаження).

Обговорення результатів. Зміна характеру і масштабів діяльності людини протягом останніх десятиліть порушила перебіг багатьох природних процесів, що призвело до зрушень у функціонуванні екологічних систем.

Надходження нітратів в організм у великих кількостях викликає різні порушення функціонального стану організму, аж до важких отруєнь. Токсична дія нітратів має широкий спектр проявів. Крім основних проявів – гемічної і гістотоксичної дії, виникають дизруптивні впливи внаслідок надлишкового утворення оксиду азоту, прекурсорами якого є нітрати. Експериментальні та епідеміологічні дослідження, проведені в різних країнах світу і в Україні, підтверджують роль нітратів як попередників N-нітрозосполук – речовин з вираженою канцерогенною і ембріотоксичною дією.

Всі ці прояви як прямої, так і опосередкованої токсичної дії нітратів диктують необхідність розробки заходів, спрямованих на зменшення впливу зазначених сполук шляхом зниження їх надходження в організм ззовні і їх несприятливої дії на організм аліментарних чинників. Для цього необхідний контроль за дотриманням еколого-гігієнічних регламентів вмісту нітратів у рослинних продуктах і питній воді та необхідне методичне його забезпечення. Ефективність системи контролю нерозривно пов'язана із забезпеченням контролюючих служб достатньо чутливими, надійними, селективними і доступними методами аналізу нітратів і нітритів у об'єктах довілля та, зокрема, харчових продуктах і питній воді.

Вміст нітратів в овочевій продукції

Район	Бурак (1400)	Картопля (250)	Цибуля (90)
Овідіопольський	60,5 ± 20,8	99,9 ± 5,7	14,55
Любашівський	990,0 ± 12,2	159,1 ± 20,3	126,1 ± 57,3
Білгород-Дністровський	1463,4 ± 804,0	94,7 ± 30,2	125,6 ± 65,5
Арцизький	838,3 ± 286,9	881,0 ± 13,5	544,2 ± 148,4
Миколаївський	942,5 ± 71,7	285,3 ± 130,4	66,8 ± 3,5
Ширяївський	950,0 ± 28,9	160,8 ± 21,9	–
Великомихайлівський	1061,0 ± 24,5	159,7 ± 14,7	148,3 ± 22,2
Біляївський	1205,5 ± 231,2	174,8 ± 15,9	105,9 ± 16,8

Примітка. В дужках указана ГДК.

* Рання овочева продукція.

Висновки

1. Встановлено, що частота перевищення вмісту нітратів в овочевій та баштанній продукції складає не більше 6 %, втім у весняний період у ранній овочевій продукції вміст нітратів часто перевищував ГДК.

2. Найбільш високі концентрації нітратів знайдені в буряках, а також у салатних овочах і ранній капусті. В окремих випадках дуже високий вміст нітратів визначався і в картоплі.

3. Вміст нітратів у водах, що використовуються для питного водопостачання в Одеській області, варіює в широких межах. У біль-

шості районів регулярно реєструються перевищення ГДК нітратів у воді підземних джерел.

4. Надлишкове надходження неорганічних прекурсорів оксиду азоту з харчовими продуктами і питною водою може приводити до розвитку дизруптивних зсувів і дизрегуляційної патології у споживачів.

Перспективність подальших досліджень. Одержані результати дозволяють дослідити особливості функціонування нитрергічних систем організму споживачів харчових продуктів і питної води із високим вмістом нітратів.

Список літератури

1. Тахиров М.Т. Материалы гигиенического обоснования допустимых остаточных количеств нитратов в бахчевых и овощных культурах / М.Т. Тахиров, Б.А. Пулатов, Ю.У. Хасанов // Гигиена и санитария. – 1982. – № 10. – С. 10–12.
2. Соколов О.А. Нитраты в окружающей среде / О.А. Соколов, В.М. Семенов, В.А. Агаев. – Пушино, 1990. – 317 с.
3. Нитраты, нитриты и N-нитрозосоединения. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. – Женева: ВОЗ, 1981. – 118 с.
4. The experience of environmental molecular epidemiological research conducted in the Southern Ukraine / V. Zaporozhan, L. Zasyпка, Y. Vorokhta, V. Babienko // China J. of Modern Medicine. – 2011 – Vol. 21, Issue 27. – P. 3344–3345.
5. Проблема забруднення овочевої продукції нітратами / Л.Г. Засипка, Ю.М. Ворохта, Л.В. Степанова, В.В. Бабієнко // Проблеми харчування. – 2008. – № 4. – С. 22–25.
6. Соверткова Л.С. Гігієнічні аспекти попередження синтезу канцерогенних N-нітрозамінів в повітряному середовищі і організмі людини: автореф. дис. ... канд. біол. наук: 14.02.01 / Л.С. Соверткова; Укр. наук.-гігієн. центр. – К., 1999. – 19 с.
7. Костюковский Я.Л. Канцерогенные N-нитрозамины. Образование, свойства, анализ / Я.Л. Костюковский, Д.Б. Меламед // Успехи химии. – 1988. – Т. 55, № 4. – С. 625–655.
8. Нариси вікової токсикології. – К.: Авіценна, 2005. – 256 с.

районів Одеської області, ($M \pm m$) мг/кг

Морква (250)	Огірки* (400)	Томати* (300)	Редис* (60)	Капуста (500)
12,06	75,36667	58,0±11,3	295,3±27,8	103,5±36,5
87,7±23,2	135,2±11,9	39,2±2,8	1157,0±112,4	563,5±72,6
153,4±39,2	92,8±23,0	68,0±15,2	587,0±118,2	324,6±109,4
532,1±22,2	208,7±12,4	101,0±24,2	2276,5±627,9	1569,8±766,7
310,6±39,4	167,9±12,4	107,4±7,9	–	542,4±70,1
470,0±24,7	371,6±12,7	120,0±13,5	1007,0±122,4	545,0±32,3
127,0±13,6	319,0±34,5	124,0±23,5	674,5±23,8	289,7±36,4
331,0±143,8	193,6±31,9	39,2±8,3	1131,0±25,8	654,0±54,4

9. Механізми порушення окисних процесів у тканинах при надлишковому утворенні оксиду азоту з екзогенних попередників / В.О. Костенко, А.Г. Костенко, С.В. Денисенко [та ін.] // Клін. та експерим. патологія. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 202–204.

10. Синдром надлишкового утворення оксиду азоту при дії екологічно небезпечних чинників / В.О. Костенко, І.В. Батухіна, С.М. Канюс [та ін.] // Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. «Проблеми і перспективи формування студентських колективів та екологічне виховання студентів», тези доповідей. – Полтава, 2005. – С. 23.

11. Синдром надлишкового утворення оксиду азоту / В.О. Костенко, І.В. Батухіна, С.В. Денисенко [та ін.] // Бюлетень IV читань ім. В.В. Підвисоцького, тези доповідей. – Одеса, 2005. – С. 54–55.

12. *Малышева А.Г.* Физико-химические исследования и методы контроля веществ в гигиене окружающей среды / А.Г. Малышева, Ю.А. Рахманин. – М.: Медицина, 2012. – 720 с.

13. *Халафян А.А.* STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян. – СПб.: Бинном-Пресс, 2007. – 508 с.

В.В. Бабиенко

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ: ПРОБЛЕМА НЕОРГАНИЧЕСКИХ ПРЕКУРСОРОВ ОКСИДА АЗОТА

Установлено, что частота превышения содержания нитратов в овощной и бахчевой продукции составляла не более 6 %, однако в весенний период в ранней овощной продукции содержание нитратов в подавляющем большинстве случаев превышало ПДК. Наиболее высокие концентрации нитратов найдены в свекле, салатных овощах и ранней капусте. В некоторых случаях очень высокое содержание нитратов определялось и в картофеле. Содержание нитратов в водах, используемых для питьевого водоснабжения в Одесской области, варьирует в широких пределах. В подавляющем большинстве районов регулярно регистрируется превышения ПДК нитратов в воде подземных источников питьевого водоснабжения. Избыточное поступление неорганических прекурсоров оксида азота с пищевыми продуктами и питьевой водой может вести к развитию дисрегуляторной патологии у потребителей.

Ключевые слова: пищевые продукты, питьевая вода, нитраты, оксид азота.

V.V. Babienko

TOXICOLOGICAL FOOD SECURITY: THE PROBLEM OF NITRIC OXIDE PRECURSORS

In assessing the content of nitrates in plant production found that the frequency of excess nitrates in vegetable and melon production did not exceed 6 %, however in the spring at an early vegetable production nitrates in most cases exceeded the MAC. The highest concentrations of nitrates are found in beets, as well as salad vegetables and early cabbage. In some cases, very high nitrate content was determined in potatoes. Nitrate in water used for drinking water in the Odessa region varies widely. In most areas regularly recorded exceeding the MAC of nitrate in ground water sources of drinking. Excessive intake of inorganic oxide precursors with food and drinking water can lead to the development of disruptive disorders and deregulation diseases among consumers.

Key words: food, drinking water, nitrates, nitric oxide.

Поступила 03.04.13

Требования к оформлению статей

1. Журнал принимает к публикации оригинальные и обзорные статьи по различным проблемам клинической и экспериментальной медицины.

2. Объем оригинальной статьи — не менее 5 и до 12 страниц текста, обзорных — до 15 страниц.

3. Статья подается в редакцию в двух распечатанных экземплярах и на диске в виде текстового файла.

4. Текстовый файл на диске должен иметь формат редактора Word или .rtf. Имя файла (латинскими буквами) должно соответствовать фамилии первого автора. Весь материал статьи должен содержаться в одном файле.

5. Текст статьи должен быть распечатан шрифтом Times New Roman (или другим), кегль 14, межстрочный интервал — полуторный. Одна страница распечатанного текста должна вмещать 60–65 знаков в строке, 28–30 строк на странице.

6. Рукопись подписывается всеми авторами.

7. На титульном листе работы должна находиться отметка руководителя учреждения, в котором выполнена работа, о разрешении на публикацию (заверяется печатью). К статье прилагается официальное направление от руководителя учреждения.

8. Оригинальные статьи пишутся по следующей схеме:

УДК

Название статьи

Авторы (И.О. Фамилия)

Университет (институт, академия)

Вступление (заголовком не выделяется)

Материал и методы исследований

Результаты исследований

Обсуждение результатов исследований

Выводы

Перспективность исследования

--

Список литературы — не менее 7 источников (в порядке упоминания в тексте; если авторов более четырех — указываются три фамилии, а потом «и др.», если четыре — то все четыре фамилии; обязательно дается название журнальной статьи)

Резюме с названием и фамилией автора, а также ключевые слова обязательно на **трех** языках — украинском, русском, английском.

9. Статья может быть написана на украинском, русском или английском языках. При условии написания статьи на украинском или русском языках обязательным является подача полного текста на английском языке.

10. Текст статьи может быть иллюстрирован таблицами, графиками, схемами, диаграммами любой степени сложности, фотографиями микропрепаратов. Таблицы должны иметь вертикальную ориентацию и создаваться с помощью мастера таблиц (опция «Таблица — вставить таблицу» редактора Word), заголовок и номер (если их не менее двух). Формулы создаются с помощью редактора формул MS Equation, графики и диаграммы — с помощью MS Graph, MS Excel). Фотографии и другие растровые изображения представлять в оригинале и/или отдельными файлами TIFF, Photoshop EPS с разрешением не менее 300 dpi.

11. Текст статьи и все относящиеся к статье материалы должны быть тщательно выверены; цитаты, таблицы, иллюстрации, формулы, сведения о дозировках должны быть завизированы авторами на полях.

12. Дополнительно авторам необходимо сообщить о себе следующие сведения: фамилию, имя, отчество, место работы, должность, научную степень, ученое звание, тему выполненной (выполняемой) научной работы, домашний адрес и контактные телефоны, e-mail (распечатываются на отдельном листе и вносятся в файл).

Все статьи, представленные в редакцию, проходят рецензирование и редактирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и корректировать текст статьи в части, не затрагивающей содержания работы. При необходимости статья может быть возвращена авторам для доработки или ответов на возникшие вопросы.

Журнал не принимает материалы, ранее опубликованные или поданные для публикации в другие печатные издания.

Тел.: (057) 707-73-00.

e-mail: ekm.kharkiv@mail.ru