



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

№ 1 (58), 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 № 2 від 21.02.13)

Підписано до друку 22.02.13.
Ум. друк. арк. 12,3
Обл.-вид. арк. 14,8
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. №13-3047

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, М.О. Клименко,
О. М. Ковальова, В.О. Сипливиий*

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, Є.М. Рябоконь,
Г.С. Сенаторова, І.А. Тарабан, Т.В. Фролова*

Редакційна рада

*А.Я. Циганенко (Харків) – голова,
С.Ю. Масловський (Харків) – заступник голови,
О.Я. Бабак (Харків), П.А. Бездітко (Харків),
О.М. Біловол (Харків), Р.В. Богатирьова (Київ),
В.В. Бойко (Харків), Дженс П. Бонд (Копенгаген, Данія),
В.О. Вишневський (Москва, РФ), О.Ф. Возіанов (Київ),
П.В. Волошин (Харків), О.Я. Гречаніна (Харків),
І.Я. Григорова (Харків), Д.І. Заболотний (Київ),
Т.В. Звягінцева (Харків), Н.І. Жернакова (Белгород, 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),
В.В. Мінухін (Харків), В.Ф. Москаленко (Київ),
М.І. Пилипенко (Харків), В.С. Приходько (Харків),
Г.П. Рузін (Харків), Ж.Д. Семидоцька (Харків),
Даніела Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія),
А.О. Терещенко (Харків), Ю.І. Феценко (Київ)*

Харків • ХНМУ • 2013

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
МЕДИЦИНАTHEORETICAL AND EXPERIMENTAL
MEDICINE

- Т.М. Вороб'єва, Н.Е. Макаrchуик, Е.В. Веселовская, А.В. Шляхова, С.П. Колядко, В.В. Туманова.** Концептуальна модель ролі енергоінформаційного пространства мира в механізмах нейродинамічних процесів нормального мозга и при его функціональній патології 6
- Т.М. Vorobiova, N.E. Macarchuyk, E.V. Veselovskaja, A.V. Shlahova, S.P. Kolyadko, V.V. Tumanova.** Conceptual model of role of the energy-information space in mechanisms of neurodynamic processes of normal brain and of brain with functional disorder
- М.К. Адейшвили-Сыромятникова, Л.П. Абрамова, Ю.В. Загоруйко, В.В. Мясоедов.** Возможные механизмы противовоспалительного действия метилурацила 18
- М.К. Adeyshvili-Syromiatnikova, L.P. Abramova, Yu.V. Zagorujko, V.V. Myasoedov.** Methyluracile antiinflammatory effect possible mechanism
- А.Г. Гулюк, Е.В. Желнин** Провоспалительные цитокины при травме альвеолярной кости у крыс в условиях введения дексаметазона 22
- A.G. Guliuk, Ye.V. Zhelnin.** Proinflammatory cytokines in alveolar bone trauma in rats on dexamethasone
- І.Я. Криницька.** Показники гуморального імунітету у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом 27
- I.Ya. Krynytska.** Indexes of humoral immunity in rats with modulated hepatopulmonary syndrome
- О.А. Наконечна, С.О. Стеценко, Д.І. Маракушин, І.А. Вишницька.** Вплив простих полієфірів на фосфоліпідний склад і активність ферментних мембранозв'язаних комплексів головного мозку щурів 33
- O.A. Nakonechna, S.O. Stetsenko, D.I. Marakushyn, I.A. Wishnytska.** Influence of polyethers on phospholipid composition and activity of enzymatic membrane-bound complexes in rats brain
- Т.М. Вороб'єва, О.Г. Берченко.** Значение ориентировочно-исследовательской реакции в восстановлении когнитивных процессов под влиянием трансплантации эмбриональных тканей в условиях эмоционального стресса 37
- T.M. Vorobjova, O.G. Berchenko.** Role of orientate-searching reaction in cognitive processes recovering under embryonic tissues transplantation influence in emotional stress condition
- Э.В. Карнаух.** Антистрессовое кардиопротекторное действие пирacetama при эмоциональном стрессе по критерию ограничения стресс-индуцированной ферментемии и протеолиза 43
- E.V. Karnaukh.** Antistress cardioprotective effect of Pyracetam under emotional stress by restrictions stress-induced fermentemia and proteolysis criterion

- В.В. Гринь, Т.В. Звягинцева.** Влияние лекарственных средств с фотопротекторными свойствами на содержание метаболитов оксида азота при локальном ультрафиолетовом облучении кожи морских свинок в постэритемный период 47
- V.V. Grin, T.V. Zvyagintseva.** Effect of photoprotectors on the oxide metabolites plasma level of guinea pigs after local ultraviolet irradiation
- 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 II. Фармакодинамика, клиническая эффективность и побочное действие ингредиентов корвалола 52
- 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 II. Pharmacodynamic, therapeutic effectiveness and side effects of the ingredients corvalol
- А.О. Сырочая, Ф.С. Леонтьева, И.В. Новикова, С.В. Иванникова, Е.Р. Грабовецкая.** Активные формы кислорода в процессе перекисного окисления липидов 65
- A.O. Syrovaya, F.S. Leontyeva, I.V. Novikova, S.V. Ivannikova, E.R. Grabovetskaya.** Reactive oxygen species in process of lipid peroxidation
- А.А. Биркун, Ю.Л. Криворутченко, О.Н. Постникова, А.А. Бабанин, Н.Ю. Новиков, М.И. Федосов, Т.А. Логадырь.** Микробиологическая и физико-химическая оценка эффективности комбинированной терапии препаратом экзогенного сурфактанта и амикацином при экспериментальной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* 71
- A.A. Birkun, Yu.L. Krivorutchenko, O.N. Postnikova, A.A. Babanin, N.Yu. Novikov, M.I. Fedosov, T.A. Logadir.** Microbiological and physico-chemical assessment of efficiency of combined treatment with exogenous surfactant and amikacin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*
- И.Н. Звягольская, И.В. Короваева, Л.А. Панченко, Н.Г. Попова, Л.А. Попова.** Лабораторная диагностика *Mycoplasma pneumoniae* и *Herpes simplex virus* инфекций у взрослых больных внегоспитальной пневмонией 78
- I.N. Zvyagolskaya, I.V. Korovaeva, L.A. Panchenko, N.G. Popova, L.A. Popova.** Laboratory diagnostics of *Mycoplasma pneumoniae* and *Herpes simplex virus* infection in the adult patients with community-acquired pneumonia
- І.С. Волошина.** Результати дисперсійного аналізу даних морфометричних показників репродуктивної системи щурів 82
- I.S. Voloshina.** Analysis of morphometric parameters of the reproductive system of rats
- Р.В. Салютін, С.С. Паляниця, М.Ф. Соколов, В.М. Сірман, Г.С. Лобинцева.** Гістологічна структура м'язової тканини й ультраструктурна характеристика ендотеліоцитів капілярів за умов експериментальної ішемії 86
- R.V. Salyutin, S.S. Palianytsia, M.F. Sokolov, V.M. Sirman, G.S. Lobynceva.** Histological structure of muscular tissue and ultrastructural description of endotheliocytes capillaries by experimental ischemia
- С.А. Морозов.** Морфологічна характеристика зачатків зубів новонародженого щура при експериментальній затримці внутрішньо-утробного розвитку 91
- S.A. Morozov.** Morphological characteristics of newborn rats' teeth germs in cases of pregnancy, complicated with intrauterine growth retardation

ГЕМАТОЛОГІЯ

HEMATOLOGY

- Н.И. Костюкова, З.И. Россоха, С.В. Выдыборец, Н.Г. Горovenko.** Роль аллельного полиморфизма гена *GSTM1* в развитии рефрактерных форм множественной миеломы 97

- N. I. Kostyukova, Z.I. Rossokha, S.V. Vydyborets, N.G. Gorovenko.** Role of *GSTM1* gene allele polymorphism in development of refractory forms in multiple myeloma

ТЕРАПІЯ

С.Е. Лозинський, В.М. Жебель, О.Л. Старжинська. Використання добового моніторингу артеріального тиску для прогнозування адекватної маси лівого шлуночка у нормотензивних і гіпертензивних пацієнтів 103

В.А. Капустник, О.Д. Кучеренко, Н.Д. Телегіна, В.В. Брек. Кардиоренальний синдром в клінічній практиці 108

М.О. Шелест. Продукція інтерлейкінів 1 β , 2 та 10 у хворих із загостренням хронічного пієлонефриту 113

В.А. Капустник, А.Я. Меленевиц. Хронічне обструктивне захворювання легких: сучасний погляд на проблему 118

Е.А. Захар'ян. Оцінка вираженості синдрому дисплазії з'єднувальної тканини у лиць з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок 122

Ю.К. Резуненко, А.Г. Истомин, М.П. Кириченко, С.І. Латогуз, В.І. Масло. Особливості фізичної реабілітації хворих з патологією нервової системи 127

ПЕДІАТРІЯ

Т.В. Фролова, О.В. Охупкіна, Ю.В. Сороколат, К.Г. Коліушко. Популяційний ризик виникнення порушень фібрилогенезу у дітей 131

Ю.В. Карпушенко. Стан екзокринної функції підшлудочної залози у дітей з харчовою сенсibiliзацією 136

Г.Н. Даниленко, Ж.В. Сотникова-Мелешкіна, К.А. Степанченко. Оцінка адаптаційних можливостей до навчальної діяльності у старшокласників з різним рівнем готовності до професійного вибору 141

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

В.М. Козько, Н.В. Анциферова, Г.О. Соломенник, Я.І. Копійченко, А.В. Сохань. Можливості корекції порушень ліпідного обміну у хворих на хронічний гепатит С 146

ОНКОЛОГІЯ

Ю.А. Винник, А.Ю. Воропай. Пути персистенції уропатогенної флори при запальних процесах мочевих шляхів 151

THERAPY

S.E. Lozinsky, V.M. Zhebel, O.L. Starzhynska. Use of ambulatory blood pressure monitoring to predict an appropriate left ventricular mass in normotensive and hypertensive patients

V. A. Kapustnik, O.D. Kucherenko, N.D. Tegina, V.V. Brek. Cardiorenal syndrome in clinical practice

M.O. Shelest. Production of interleukin 1 β , 2, and 10 in patients with exacerbation of chronic pyelonephritis

V.A. Kapustnyk, A.Ya. Melenevich. Chronic obstructive pulmonary disease: modern look on problem

E.A. Zaharyan Assess the severity of connective tissue dysplasia syndrome in persons with varicose disease of veins of the lower extremities

Yu.K. Rezunenko, A.G. Istomin, M.P. Kirichenko, S.I. Latoguz, V.I. Maslo. Features of physical rehabilitation of patients with pathology of nervous system

PEDIATRICS

T.V. Frolova, O.V. Ohapkina, Yu.V. Sorokolat, K.G. Koliushko. Risk of original on the fibrinogen synthesis disorders in children at population

Yu.V. Karpushenko. State of pancreas in children with food sensitization

G.N. Danilenko, Zh.V. Sotnikova-Melezhkina, K.A. Stepanchenko. Evaluating adaptation options to educational activity in senior pupils with different levels of preparedness for professional choice

INFECTIOUS DISEASES

V.N. Kozko, N.V. Antsyferova, A.O. Solomenyuk, Ya.I. Kopychenko, A.V. Sokhan. Possibilities of correction of lipid metabolism in patients with chronic hepatitis C

ONCOLOGY

Yu.A. Vinnik, A.Yu. Voropay. Ways of persistence of urinary tract infections

И.П. Гопыч, И.И. Яковцова, А.Е. Олейник.
Прогноз при муцинозных карциномах яичников: клинико-патологический анализ наблюдений 154

I.P. Gopych, I.I. Jakovtsova, A.E. Oliynyk.
Ovarian mucinous cancer prognosis: clinico-pathological analysis of cases

ПСИХІАТРІЯ

PSYCHIATRY

Н.А. Марута, Ю.В. Никанорова. Патопсихологические предикторы суицидального поведения у пациентов с паническими расстройствами 157

N.A. Maruta, Yu.V. Nikanorova. Pathopsychological predictors of suicidal behavior in patients with panic disorders

А.М. Кожина, Е.И. Сухованова. Современные подходы к терапии и реабилитации больных шизофренией 163

A.M. Kozhyna, E.I. Suhoivanova. Current approaches to the treatment and rehabilitation of patients with schizophrenia

В.И. Коростий, А.В. Полякова. Инновационные стратегии в терапии больных эпилепсией 168

V.I. Korostiy, A.V. Polyakova. Innovative strategy in treatment of patients with epilepsy

СУДОВА МЕДИЦИНА

FORENSIC MEDICINE

Н.В. Губин. Судебно-медицинская оценка степени тяжести телесных повреждений в случаях травм гортани 175

N.V. Gubin. Forensic-medical estimation degree of gravity physical injuries in cases larynx traumas

СТОМАТОЛОГІЯ

STOMATOLOGY

П.В. Российский. Сравнительная оценка количественно-качественного состояния костной ткани челюстей и скелета у пациентов с множественной потерей зубов 180

P. V. Rossiyskiy. Comprehensive assessment of the quantitative and qualitative state of bone tissue of jaw and skeleton in patients with multiple tooth loss

ІЗ ІСТОРІЇ МЕДИЦИНИ

FROM HISTORY OF MEDICINE

З.П. Петрова, Л.И. Чумак. Выдающийся харьковский хирург и общественный деятель заслуженный профессор В.Ф. Грубе 184

Z.P. Petrova, L.I. Chumak. The prominent Kharkov surgeon and publicman is deserved professor V.F. Grube

ІОБЛЕЙ

ANNIVERSARY

Л.І. Хананаєв, Т.В. Котурбаши, М.Г. Шевчук, І.Г. Дацун. Відомий анатом України – заслужений діяч науки і техніки України професор Ю.П. Мельман (до 100-річчя від дня народження) 196

L.I. Khananaev, T.V. Koturbashi, M.G. Shevchuk, I.G. Datsun. The known anatomist, Honoured Scientist of Ukraine, professor Yu.P. Melman (to the 100 year from the day of birth)

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616.831 – 001:538.3.001.6

Т.М. Воробьёва, Н.Е. Макаrchук, Е.В. Веселовская, А.В. Шляхова,
С.П. Колядко, В.В. Туманова*

*ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков
Киевский национальный университет им. Т.Г. Шевченко

**КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ РОЛИ
ЭНЕРГОИНФОРМАЦИОННОГО ПРОСТРАНСТВА МИРА В МЕХАНИЗМАХ
НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ НОРМАЛЬНОГО МОЗГА
И ПРИ ЕГО ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ**

В эксперименте на 55 лабораторных крысах с моделированием гедонического поведения (у 30 – влечение к каннабиноидам, у 25 – влечение к алкоголю) и 16 крысах с условно-рефлекторным стереотипом избегания и переключением на новые экзальтированные реалии в сферу дистантных энергоинформационных взаимодействий в условиях их ограничения (в камере Райха) исследовано значение энергоинформационного пространства в восстановлении нейродинамических процессов мозга. Изучены нейроэтологические, нейрофизиологические, когнитивные, электрофизиологические механизмы восстановления нарушенных функций. При каннабиноидной зависимости использованы сверхмалые дозы имплантации эмбриональной ткани пиявки, содержащей анандамид – лиганд каннабиноидных рецепторов. Можно допустить, что эти дозы анандамида имели, согласно теории О.И. Эпштейна, волновую информационную форму, влияющую позитивно на животный объект. Сверхмалые дозы белка S-100 и пептида дельта-сна также, по-видимому, имеют волновую информационную форму воздействия, находясь в мировом энергоинформационном пространстве, восстанавливают нейродинамические процессы при экспериментальной гедонии у крыс. Ограничение влияний энергоинформационных воздействий пространства в условиях помещения крыс в камеру Райха по ауторезонансным механизмам через G-рецепторы мембран клеток восстанавливает их нейродинамический гомеостаз.

Ключевые слова: *крысы, мозг, нейродинамические системы, модели, камера Райха, энергоинформационное пространство.*

Космические энергоинформационные потоки, включающие электромагнитные волновые процессы, полевые формы живого космического вещества и межклеточные информационные процессы, создают энергоинформационное пространство. Особой чувствительностью к нему обладают гликопротеидные рецепторы, сопряжённые с G-белками мембран клеток организма, которые приводят к возбуждению всей

внутриклеточной сигнализации и по механизмам резонанса активируют все биологические внутри- и межклеточные процессы [1]. При этом потоки отрицательных ионов, остроумно названные «витаминами воздуха», повышают устойчивость клеток и всего организма в целом при воздействии вредных факторов. Установлено, что мозг – это нелинейная система и нейродинамические системы нормального мозга являются

© Т.М. Воробьёва, Н.Е. Макаrchук, Е.В. Веселовская и др., 2013

хаотическими, при этом хаос играет позитивную роль (в нейродинамических системах), т. к. обеспечивает организму «информационно богатое (широкополосное) состояние и за счёт саморегуляции сможет сгенерировать новую адаптивную деятельность» [2–6].

Благодаря новым методологическим подходам стало очевидным, что биологические явления, механизмы деятельности всех систем животного организма определены электромагнитными процессами. Согласно теории относительности А. Эйнштейна [7] о пространстве и времени, стало возможным осмысление связи между веществом и энергией, между белками и нуклеиновыми кислотами, а также низкоэнергетических биоинформационных взаимодействий [1]. Опираясь на работы К. Е. Циолковского [8], В. И. Вернадского [9], И. Пригожина [2], Л. Ф. Кучина [1], О. И. Эпштейна [10], можно выделить фундаментальные космологическое и космопланетарное явления – монолит живого вещества. Согласно нашим представлениям, информационная осведомлённость нейродинамических систем мозга основана на уровне биоконтактных взаимодействий, находящихся в пространственном информационном поле, поддерживающем целостность биоинформационной структуры. Контактное полевое регулирование деятельности систем организма и осуществление общего контроля за биологической целостностью организма и всего материального биосферы обусловлено, видимо, целесообразностью возможности слежения, экстренного реагирования и обмена сведениями с любым живым объектом, находящимся в пространственном информационно-энергетическом поле, поддерживающем целостность биоинформационной структуры мирового гомеостаза. Такая биоконтактная полевая связь через программирующую систему «знания» и предвосхищения будущего может осуществлять жесткое целевое планирование в рамках биополевых установок. На наш взгляд, процесс поступления информации в биосистему связан с полевым информационным хранилищем пространственного биоэнергетического уровня. Исполнительные системы – это живые организмы, которые как аккумуляторы и эффективные проводники, осуществляющие

приспособительную деятельность в биосфере, производят биоэнергоинформационный поиск путей и возможностей адаптивного полевого контактного взаимодействия. Исходя из наших многолетних исследований, проведённых на крысах, собаках, приматах, и системного анализа данных эксперимента [11–14], мы полагаем, что в зависимости от уровня организации живые организмы занимают определённое место в иерархии биоинформационных взаимодействий. Реализация информационных контактов возможна благодаря дифференциации функций энергоинформационной направленности с образованием в системах особого аппарата, обеспечивающего трансформационную деятельность организма на полевом уровне. Акцептор результата действия – сложное аналитико-синтезирующее устройство, обеспечивающее полный информационный обмен в системе в рамках индивидуального опыта, аппарат, регулирующий доступ индивидуума к закодированной информационной модели прошлого и будущего, опережающего отражения действительности не только на общебиологическом, но и, прежде всего, на полевом уровне. Именно в этих условиях и возникла необходимость формирования специализированного функционального аппарата – акцептора результатов действия, который может явиться основной базой системного управления и оперирования прошлым опытом, а также предвидением и планированием будущего, осуществляя системную интегративную деятельность с учётом оценки биополевой целостности организма, определяющей её место в иерархии информационных взаимоотношений межсистемного управления установочными процессами в рамках биоэнергетического гомеостаза. То есть можно говорить о дифференцированном и интегративном подходах в понимании сложных процессов в деятельности животного организма и её нейрофизиологических механизмов с непременным привлечением для анализа теории функциональных систем П. К. Анохина [15].

Существует понятие «космофизический интеллект», проявление интеллекта у человека – это часть интеллектуального космического пространства. Возникло новое поле

науки – космическая антропология, наличие уровня предмышления, не говоря уже о представлениях Циолковского о том, что Космос – живое интеллектуальное образование.

Еще в XV в. Парацельсом открыто явление гормезиса, при котором минимальные концентрации химических, физических, биологических факторов могут в совершенно противоположном направлении воздействовать на живое вещество. Углублённые исследования этого явления были проведены В. П. Казначеевым, А. В. Трофимовым [16, 17]. Более того, Л. Ф. Кучин [1] показал, что минимальные повышения фона гамма-излучения для нежизнеспособных растений, животных и других биологических объектов пробуждают исчезнувшую активность. Это необъяснимое явление гормезиса указывает на существование вторичного биологического излучения, изменяется генетический код от более старого к более молодому, что напрямую связано с проблемой старения, омоложения, сохранения регенераторно-пластической активности в организме человека. В живом веществе есть не только белки нуклеиновые, но и полевые формы живого вещества. Могут быть периоды деструктивации ядра – биологический эволюционный «суицид», и клетки через апоптоз освобождают пространство для следующих регенераторных циклов – информосом (!), несут новую волну информации для следующих клеточных генераций. Явление гормезиса (с лат. «фармакологическая инверсия») – феномен необычный: сильные яды в сверхмалой дозе могут быть эффективными лекарствами. Это явление необычно, оно указывает на существование вторичного излучения – биологического, но пока неизвестного. В физике и химии хорошо известно, что с помощью не только полевых, электромагнитных, гравитационных и других воздействий можно изменить ход процесса.

Человек, как и любой материальный объект, обменивающийся информацией с окружающей средой, генерирует энтропийные поля в значительном диапазоне частот и энергий. Биологическая система способна своим излучением дестабилизировать окружающие её физические тела. Таким образом, тот организм, чей энтропийный потенциал

«зашкаливает», буквально уменьшает плотность всего, что его окружает, угнетает жизнедеятельность других биологических структур. Это не воля рока, а существуют периоды высокого напряжения энтропийных полей, вызванные объективным физическим процессом во внешней среде.

Оригинальная теория адаптации в живых системах, предложенная О. И. Эпштейном [10], суть которой заключается в информационно-сущностной природе феномена системной адаптации, являет собой совершенно новый подход к осмыслению сложных информационных процессов в организме и открывает путь познания отражательной деятельности организма как приспособительной. В подтверждение этой теории требуются углублённые исследования в области естественных наук и системы экспериментальных доказательств, прежде всего её главного постулата – «информационной детерминанты» и «изначальной интегративности», целесообразность (полезность) которой заключается в отражении первичного информационного кода адаптации, его воспроизведения и усложнения [18].

В биологии и современных нейронауках понятие «информация» вытеснило понятие «отражение». Стало очевидным, что во время восприятия сигнала совершаются информационные процессы с рядом кодирований и перекодирований, вплоть до возникновения субъективного образа реальных предметов. Этот сложный процесс восприятия информации и отражения осуществляется, как известно, на основе реверберации сложных процессов в мозгу с положительными и отрицательными обратными связями. В процессе отражательной деятельности возникает и специализируется приспособительная деятельность. Её результатом являются целесообразные изменения структурно-функциональной организации различных систем и органов животного организма и, прежде всего, мозга. Современная биология и нейробиология свидетельствуют, что приспособительные (адаптивные) реакции могут иметь фиксированные (специализированные), например, безусловно-рефлекторные и условно-рефлекторные, и динамические формы (реакция *arousal* – активация неспецифических систем), быстро отвечающие на

изменение информационных потоков из внешней и внутренней среды организма; есть и индивидуально-отражательные реакции. И суть следовых процессов информационных воздействий определяется ДНК – носителем информации, РНК – её переносчиком и участником в синтезе специфического белка, хранящего память информации. Надо полагать, что в процессе эволюции непременно совершенствовались информационные и отражательные взаимодействия, механизмы передачи информации как посредством специализации ионно-мембранных механизмов и сигнальных молекул, так и воспринимающих рецептивных аппаратов клетки.

С учётом изложенного нами сделано заключение, что приспособительная деятельность живых систем обусловлена объективным существованием энергоинформационной структуры мира. Опережающее отражение энергоинформационного процесса происходит на основе принципа сигнального реагирования и кодирования, что обеспечивается специфическим развитием органов чувств – анализаторов, которые переводят внешние энергоинформационные процессы в функциональные с их фиксацией на системном уровне на основе биоадаптивного регулирования гомеостаза организма. Таким путём мозг как биологический экран фокусирует энергоинформационные события внешнего мира.

Мы считаем, что психоактивные соединения, в частности этанол на уровне опиатных рецепторов, вмешиваются в энергоинформационное обеспечение деятельности структур мозга путём мощной настройки биотоков мозга, производят его системное перепрограммирование. Целесообразным мы считаем теоретическое осмысление данной проблемы в малоизученном аспекте, рассматривающее наркозависимость с позиций проблемы изменённых состояний сознания, предполагая, что наркомании – влечение организма к особому роду эйфорий, переключающих организм на иные экзальтированные реалии в сферу дистантных энергоинформационных взаимоотношений.

Для доказательства постулируемых реальных и гипотетических положений и вопросов в нашем эксперименте были использованы: 1) модель каннабиноидной

зависимости; 2) дистантная имплантация эмбриональных тканей передних отделов пиявки, содержащих анандамид; 3) модель условно-рефлекторного стереотипа (модель когнитивных процессов); 4) модель алкогольной абстиненции; 5) модель пароксизмальных состояний мозга в переходных процессах его нейродинамических систем при длительной алкоголизации; 6) модификация камеры В. Райха, ограничивающая воздействие энергоинформационного пространства на живой объект.

В связи с этим целью первой постановки экспериментов было изучение влияния дистантной (подкожной) имплантации эмбриональных тканей передних отделов пиявок в сочетании с потенцированными формами антител к мозгоспецифическому белку S-100 и пептиду дельта-сна на динамику поведенческих реакций, электрогенез неокортекса и структур лимбической системы мозга, гемодинамические и вегетативные показатели у крыс при каннабиноидной зависимости. Второй целью работы явилось экспериментальное исследование особенностей условно-рефлекторной деятельности в период формирования влечения к этанолу и коррекции нарушенных функций при ограничении электромагнитных полевых воздействий. Третья цель – экспериментальное исследование нейробиологических механизмов формирования изменённого функционального состояния у алкоголизованных крыс в условиях их абстиненции, а также ограничения энергоинформационных влияний, выяснение роли в них пароксизмального мозга.

В предыдущих исследованиях нами было показано, что у крыс после принудительного окулирования тлеющим каннабисом в течение 60 дней формировалась каннабиноидная зависимость, которую также можно рассматривать как модель изменённого состояния сознания, как и при алкогольной мотивации. Дистантные имплантации эмбриональных тканей передних отделов пиявки, которые функционируют в тканях реципиента, дискретно выбрасывают микро- (нано)дозы биологически активных соединений, подавляют агрессивное поведение, снижают систолическое артериальное давление и болевую чувствительность, нормализуют электри-

ческую активность эмоциогенных структур мозга крыс с каннабиноидной зависимостью, что свидетельствует об уменьшении тяжести абстинентного синдрома и является доказательством положительного эффекта при коррекции нарушений, возникающих при каннабиноидной зависимости [19–21]. Известно, что продуцируемый ганглиями передних отделов медицинской пиявки секрет слюнных желез содержит анандамид, который предположительно участвует как лиганд эндогенных каннабиноидных рецепторов в стресс-лимитирующих, антиноцицептивных механизмах, а также в механизмах, подавляющих неестественные влечения [19]. Эффективность имплантации можно объяснить наличием в ганглиях эмбриональных тканей передних отделов медицинской пиявки прогениторных клеток, которые в зоне поражения ткани (деструктивные изменения нейронов коры, атрофические и воспалительные изменения внутренних органов [22]) могут превращаться в специализированные ткани, тип и вид которых зависит от микроокружения [23, 24]. Особенностью одного из компонентов секрета слюнных желез пиявочной гиалуронидазы является облегчение межклеточной проницаемости, ей принадлежит существенная роль в образовании кутанеокапиллярного шунта, что создает предпосылки для целенаправленной доставки любых лекарственных препаратов к поражённому органу или ткани [25]. Исходя из этого, мы предположили, что имплантация эмбриональных тканей пиявок может способствовать усилению эффекта применяемых на этом фоне лечебных препаратов. Поэтому следующими этапами экспериментальных исследований было изучение на 30 крысах с каннабиноидной зависимостью комплексных эффектов дистантной имплантации эмбриональных тканей передних отделов пиявок в сочетании с биологически активными веществами – гомеопатическими препаратами Пропротен-100 и антителами к пептиду дельта-сна (созданы ООО «НПФ «Матера Медика Холдинг», Россия) [26]. Потенцированные антитела к мозгоспецифическому белку S-100 являются одним из важнейших регуляторов интегративной деятельности мозга, активируют процессы

нейрональной синаптической передачи. Пептид дельта-сна относится к стресс-лимитирующей системе и обладает чётким анксиолитическим эффектом, наиболее выраженным на фоне тревожно-депрессивного состояния, которое, как показали наши исследования и литературные данные, возникает при отмене приёма каннабиноидов [27, 28].

Результаты экспериментов показали, что после проведения двух дистантных имплантаций эмбриональных тканей передних отделов нитчаток пиявок и приёма пропротена-100 у животных с каннабиноидной зависимостью в состоянии её депривации изменялся стереотип поведения, усиливались двигательные и ориентировочно-исследовательские реакции, снижалось эмоциональное напряжение, нормализовалось систолическое артериальное давление и восстанавливались пороги болевой чувствительности. При этом в электрической активности мозга крыс присутствовали элементы судорожной и пароксизмальной активности с инициацией возникновения пароксизмов в гиппокампе. Особую роль гиппокампа в организации и совершенствовании функциональной системы пароксизмальной активности подчеркивают Н. А. Марута, С. П. Колядко, Т. М. Воробьева [29]. Они считают, что именно через систему пароксизмальной активности происходит «разбиение» устойчивого патологического состояния, по механизмам мобилизации лимбического «пароксизмального мозга» происходит переход его в новое, адаптивное состояние. Следует отметить активацию гиппокампа при осуществлении неспецифических реакций организма, направленных на мобилизацию адаптивных механизмов, подобных ориентировочной, в конкретном случае на новизну изменений внутренней среды одноразового введения сверхмалых доз антител к мозгоспецифическому белку S-100 [30]. Как при однократном, так и при повторном (курсовом) введении антидепрессивный механизм действия пропротена-100 связан с его способностью модифицировать функциональную активность мозгоспецифического белка S-100, осуществляющего в мозгу сопряжение информационных и метаболических процессов [31], а его анксиолитический эффект связан с модуляцией синаптической передачи в лимбических структурах

мозга, в том числе и в гиппокампе [32]. Результаты, полученные в эксперименте, свидетельствуют о терапевтическом эффекте сочетанного воздействия трансплантата эмбриональной ткани медицинской пиявки и потенцированных антител к мозгоспецифическому белку S-100 (пропротен-100) в условиях каннабиноидного стресс-синдрома, что проявлялось в подавлении тревожно-фобического состояния, нормализации вегетативных реакций, снижении эмоционального напряжения с агрессивной направленностью у животных с каннабиноидной зависимостью [33]. Одновременное воздействие двух дистантных имплантаций эмбриональных тканей передних отделов нитчаток пиявок и потенцированных (гомеопатических) антител к пептиду дельта-сна нормализует электрическую активность лимбико-неокортикальных структур мозга, снижает систолическое артериальное давление и повышает пороги возникновения отрицательных эмоциональных реакций у крыс со сформированной каннабиноидной зависимостью [34]. Ранее нами было показано, что имплантация эмбриональных тканей передних отделов пиявок способствует восстановлению гемодинамических показателей и активирует гемостатические реакции на эмоциональные нагрузки [35], возможно, за счёт значительного уменьшения симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему и смещения вегетативного баланса в сторону повышения парасимпатической активности [36]. Изменения электрофизиологических и вегетативных показателей на фоне снижения влечения к ингалянту позволяют сделать вывод о терапевтическом эффекте проведённых воздействий, который можно объяснить заместительной терапией анандамидом медицинской пиявки, а также анксиолитическим действием потенцированных антител к пептиду дельта-сна.

Во второй постановке экспериментальных исследований использовано 25 крыс-самцов половозрелого возраста. В качестве адекватной модели для изучения когнитивных функций взята условно-рефлекторная методика. Животных помещали в кабину, состоящую из двух камер, сообщающихся между собой отверстием с легко откры-

вающейся и закрывающейся створкой. Условно-рефлекторным сигналом служил сигнал метронома (300 уд/мин в течение 10 с), подкрепляемый ещё в течение 10 с электрическим током, подведённым к металлическим прутьям пола камеры. Условный рефлекс считался прочным, если в течение пяти раз животное переходило в безопасный (неподкрепляемый током) отсек камеры. Условно-рефлекторный стереотип формировали путём очередного подкрепляемого условного сигнала – 300 уд/мин и условного дифференцированного (неподкрепляемого током) – 100 уд/мин. После этого животным в течение 5 дней вводили перорально 1 мл 25%-ного раствора этанола, затем в течение 30 дней крысы получали в свободном выборе 25%-ный этанол, а в дальнейшем 45%-ный этанол.

Для коррекции расстройств когнитивных функций использовали специальное устройство – камеру Райха (15Ч27Ч11 см, внутри оббитую фольгой), эффекты которой способствуют ауторегуляции эндогенных излучений по резонансному принципу (модификацию камеры Райха осуществил физик С.П. Туманов). Благодаря отражательным свойствам собственных излучений крыс, в камере восстанавливались энергоинформационные процессы. Животные, попадая в необычные условия (установка с двумя камерами), активно исследовали камеру, замирали. Первое звуковое воздействие приводило к общей локомоторной активации, подкрепление звукового сигнала вызывало панику, подпрыгивания. Некоторые животные самостоятельно выходили из камеры из-за страха. Изменился условно-рефлекторный стереотип поведения: крысы не входили в камеру и только на 5-й – 6-й день отмечался условный сигнал как эмоционально положительно значимый, крысы усаживались поближе к выходу из камеры и без условного сигнала перебежали в другую часть камеры – эмоциональные реакции отражали положительный фон ощущения ситуации. Появление на условный сигнал ориентировочных реакций влекло за собой положительный груминг. Такая поведенческая реакция рассматривалась нами как признак формирования у животного «перспективного плана действий», цель, тактика: выделение условного сигнала не только как

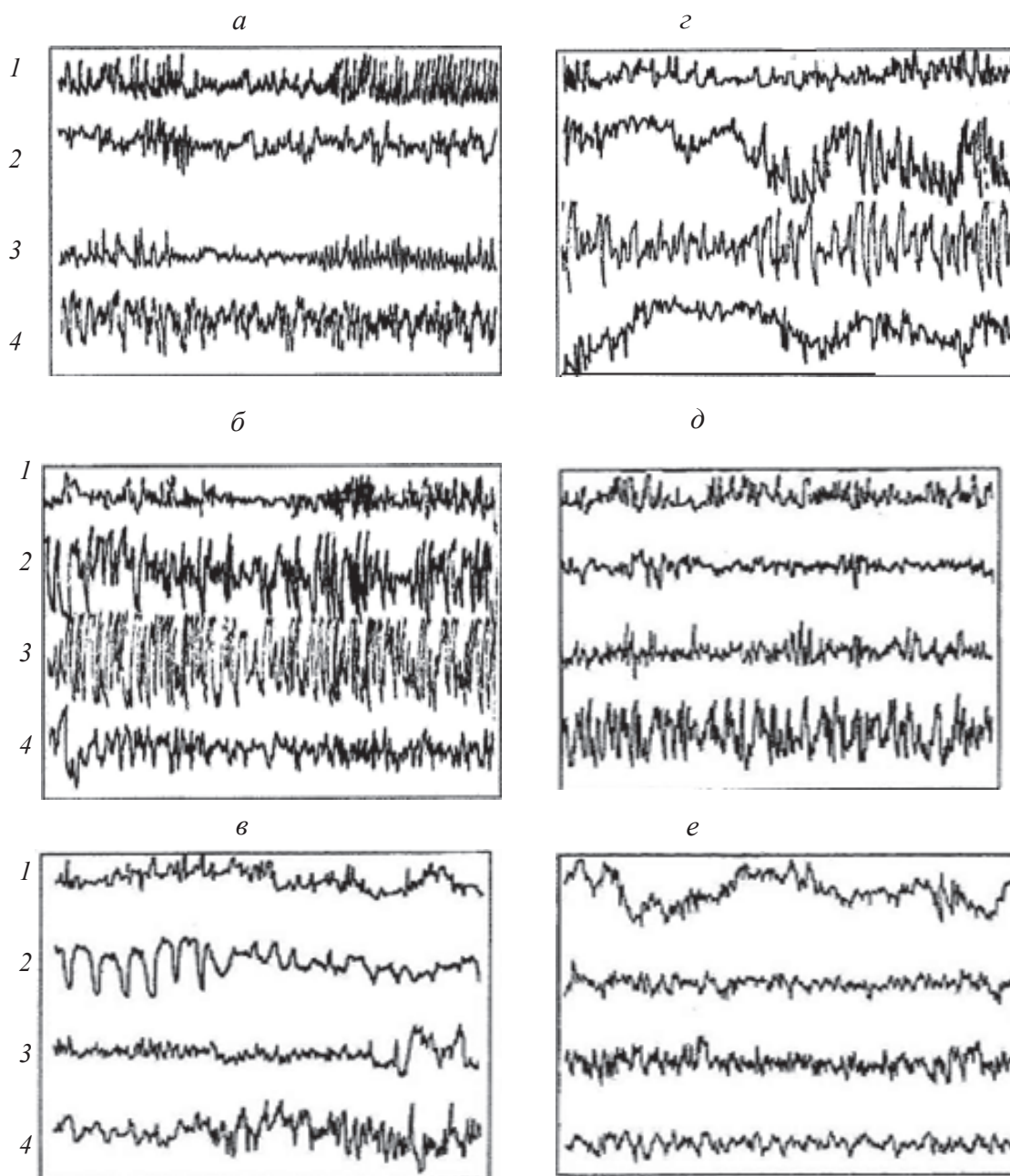
эмоционально значимого, но и как команды к активным действиям. Таким образом, у животных изменялась программа поведения.

В течение пяти дней принудительной алкоголизации эти животные привыкали к приёму этанола с признаками абстиненции: усиливались ориентировочные реакции в обычной для них обстановке, нарушался условно-рефлекторный стереотип, эмоциональные реакции носили амбивалентный характер. С позиций представлений синергетики всё разнообразие поведенческих эффектов алкоголизации можно было рассматривать в качестве выбора новой функции организации условно-рефлекторного поведения под влиянием дополнительного стимула. Как известно, мозг представляет собой нелинейную систему, и поэтому «хаос» на самом деле – адаптивная интегративная деятельность мозга. Пребывание животных в «камере Райха» на фоне их алкоголизации приводило в 100 % случаев к повышению локомоторной активности с восстановлением дифференцировок в условно-рефлекторном стереотипе. Весьма демонстративно в этот временной период эксперимента происходили изменения электрогенеза в различных структурах мозга, отражающие собой по частотно-амплитудным характеристикам переходные процессы с поиском путей восстановления нормального функционирования мозга (рисунок).

Опираясь на теорию функциональных систем целостного поведения П. К. Анохина [15], можно заключить, что в конкретной ситуации достижение результата в динамической (функциональной) системе мозга возможно только при непременном поступлении информации в блок афферентного синтеза из информационного хранилища памяти в неокортексе и гиппокампе, принятии решения и формировании блока акцептора действия – аналитико-синтетической модели будущего результата с обратными связями. Благодаря этому механизму обеспечивается положительный информационный обмен на основе опережающего возбуждения действию. По своей сути акцептор результата действия формирует модель будущего результата динамической системы мозга в условиях биоинформационного гомеостаза либо изменённого в условиях возникновения

возмущающих воздействий в информационном пространстве.

Целью третьей части экспериментальных исследований явилось изучение гедонического поведения, т. е. влечения к особому роду эйфорий, переключающих организм на новые экзальтированные реакции в сфере дистантных энергоинформационных взаимоотношений и в условиях ограничения энергоинформационных влияний. Исследования проведены на 16 крысах-самцах половозрелого возраста: контрольную группу составили 11 крыс с алкогольной мотивацией, которые в течение двух недель в естественных условиях продолжали получать 30%-ный этанол; опытную – 5 крыс также с алкогольной мотивацией, которых в течение месяца лишали этанола, помещали в модифицированную камеру Райха, предполагая, что её лечебный эффект (подавление искусственно приобретённой мотивации) будет обусловлен восстановлением нормального индивидуального энергоинформационного поля исследуемого объекта. Как известно, в животном организме носителем информации являются биотоки мозга, которые содержат информацию о любой его деятельности. Это заключение было сделано нами в результате специальных постановок исследований в эксперименте и защищено патентом ещё в 1981 г. [37]. При этом показано, что особая роль в адаптации животного принадлежит информационным механизмам функционирования эмоционального и пароксизмального мозга [29], что согласуется с теорией И. Пригожина, которая постулирует, что мозг работает в хаотическом режиме и его электрическая деятельность отражает формирование нового адаптивного системогенеза, с инициацией пароксизмального мозга, конкретно – гиппокампа [4, 6, 38]. Мы предполагаем, что такое изменение в деятельности мозга – основа для построения новых отношений мозговых нейродинамических систем. Эти отношения, согласно теории функциональных систем П. К. Анохина [15], являют собой феномен опережающего отражения действительности в протоплазме живого в форме химических превращений путём ускоренного отражения со значительным опережением внешних событий – в эволюции этот фактор опережа-



Электрическая активность у крыс опытной группы (животные с алкогольной мотивацией, на примере крысы № 5):

a – ЭЭГ крысы с алкогольной зависимостью в абстиненции,

б, в, г, д, е, - динамика ЭЭГ в различные периоды ежедневного пребывания в камере Райха;
1 – новая кора; *2* – гиппокамп; *3* – миндалевидный комплекс; *4* – гипоталамус

ющего отражения действительности превращается в универсальное свойство живой природы. В данной ситуации животное находится в условиях депривации не только естественной специфической, а также информационной биологической сигнализации.

Покрытие «камеры Райха» фольгой раскрывает способности организма к экстрачувствительности. На основе же рассогласования модели результата в акцепторе действия и имеющегося результата регулярно возникающая ситуация сенсорной депри-

вазии обуславливает информационный голод, последний оптимизирует интегративную деятельность мозга на поиск дополнительных информационных сигналов.

На наш взгляд, биологическая система, находящаяся в состоянии сенсорной и электромагнитной депривации, переходит в новое состояние – к поиску старых, эволюционно развитых связей, обусловленных генетически и направленно разрушающих новые связи, в том числе и патологические. Эти преобразования и лежат в основе принципа лечебного действия камеры Райха. Вместе с тем, существуют представления, что в организме есть системы, поддерживающие его информационный гомеостаз, необходимый для нормального физиологического состояния – наличие развитой сенсорной системы, принимающей изменения электромагнитных полей внешней среды. Нарушение энергоинформационных констант жизнедеятельности организма и разрушение внутренних осцилляторов приводят к развитию различных заболеваний. В условиях

информационного голода системы направлены на избирательное восприятие и концентрацию полезной дополнительной информации, включение её в афферентные взаимодействия в системной деятельности мозга. Мы полагаем, что внутри камеры Райха происходит накопление весьма важной информации. Вероятно, что в камеру Райха проникает информация, не экранируемая алюминием, которая имеет свои источники и носители информационных полей иной природы, а замкнутость алюминиевого контура обеспечивает концентрацию, фокусирование и взаимодействие информационных сигналов, как отражённых от биополей самого объекта, так и поступающих извне и взаимодействующих с объектом, находящимся внутри.

Таким образом, как демонстрируют результаты наших исследований, в нейродинамических процессах нормального мозга и его функциональных нагрузках важное модулирующее значение имеет энергоинформационное пространство мира.

Список литературы

1. *Кучин Л. Ф.* Биологические объекты во внешних и внутренних электромагнитных полях. Книга 1. Сущность, возможности и опасность биоэлектромагнитологии / Л.Ф. Кучин. – Харьков, – 2004. – 189 с.
2. *Пригожин И.* Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой / И. Пригожин, И. Стенгерс; пер. с англ. Ю.А. Данилова; под ред. В.И. Аршинова, Ю.Л. Климонтовича, Ю.В. Сачкова. – М.: Прогресс, 1986. – 432 с.
3. *Чернобровкина Т. В.* Синергическая медицина. Теоретические и прикладные аспекты в аддиктологии / Т. В. Чернобровкина, Б. М. Кершенгольц. – Йошкар-Ола, 2005. – 311 с.
4. *Бехтерева Н. П.* Магия мозга и лабиринт жизни / Н. П. Бехтерева. – М., 2007. – 383 с.
5. *Майоров О. Ю.* Исследование биоэлектрической активности с позиций многомерного линейного и нелинейного анализа ЭЭГ / О. Ю. Майоров, В. Н. Фенченко // Клиническая информатика и телемедицина. – 2008. – Т. 4, Вып. 5. – С. 12–20.
6. *Колядко С. П.* Место и значение пароксизмального мозга в механизмах патоморфоза невротических расстройств / С. П. Колядко // Психическое здоровье. – 2011. – № 7. – С. 50–68.
7. *Энштейн А.* Эфир и теория относительности / А. Энштейн // Собр. соч. научн. тр. – М.: Наука, 1965. – Т. 1. – С. 689.
8. *Циолковский К. Э.* Очерки о Вселенной / К. Э. Циолковский. – М.: Пламя, 1992. – С. 256.
9. *Вернадский В. И.* Живое вещество и биосфера / В. И. Вернадский. – М.: Наука, 1994. – 256 с.
10. *Эпштейн О. И.* Релиз-активность – от феномена до создания новых лекарственных средств / О. И. Эпштейн // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2012. – Т. 154. – С. 62–67.
11. *Воробьева Т. М.* Исследование функциональной организации системы положительных эмоций: автореф. дис. ... докт. биол. наук / Т. М. Воробьева. – М., 1978. – 47 с.
12. *Воробьева Т. М.* Значение системы позитивного подкрепления в механизмах саморегуляции психофизиологического состояния у приматов / Т. М. Воробьева, О. Г. Берченко // Междунар. симпозиум «Системные механизмы подкрепления». – Дагомыс, 1986. – С. 15–16.

13. Воробьева Т. М. The influence of emotional stress cognitive process in primates / Т. М. Воробьева, О. Г. Берченко // Proceeding 11 – the Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference «Stress and Behavior». – St. Petersburg, Russia, 2008. – 58 p.
14. Воробьева Т. М. Особенности алкогольного поведения в условиях ограничения энергоинформационных влияний / Т. М. Воробьева, В.В. Туманова // Психическое здоровье. – 2009. – № 11 (42). – С. 58–67.
15. Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условных рефлексов / П. К. Анохин. – М., 1968. – 547 с.
16. Казначеев В. П. Очерки о природе живого вещества и интеллекта на планете Земля / В. П. Казначеев, А. В. Трофимов. – Новосибирск: Наука, 2004. – 312 с.
17. Пат. № 2163491 RU. Устройство для дистанционного переноса информации с лекарственного препарата на организм человека / В.П. Казначеев, А.В. Трофимов, А.Ю. Шарнин; заявл. 13.05.98; опубл. 27.02.01.
18. Эпштейн О. И. Некоторые новые представления о феномене системной адаптации (архитектура регуляции функций) / О. И. Эпштейн, Т. М. Воробьева // Биоправление 3. Теория и практика. – Новосибирск, 1998. – С. 266–272.
19. Пат. 24329 UA. Спосіб лікування наркоманій / П.В. Волошин, Т.М. Воробйова, О. В. Веселовська, А. В. Шляхова / заявл. 23.02.07; опубл. 25.06.07; Бюл. № 9.
20. Воробьева Т. М. Купирование каннабиноидной зависимости у крыс методом дистантной имплантации эмбриональных тканей медицинской пиявки / Т.М. Воробьева, Е.В. Веселовская, А. В. Шляхова // Світ медицини та біології. – 2008. – № 3. – С. 15–20.
21. Воробьева Т. М. Экспериментальные исследования применения дистантной имплантации эмбриональных тканей передних сегментов *Hirudo medicinalis* при функциональной и дегенеративной патологии мозга / Т.М. Воробьева, Т.И. Гармаш, Е.В. Веселовская, А.В. Шляхова, Е.О. Зайцева // Матер. X міжнар. конф. гірудологів, 1–5 жовтня 2012 р., м. Харків. – Харків, 2012. – С 68–69.
22. Fandrich F. Preimplantation-stage stem cells induce long-term allogeneic graft acceptance without supplementary host conditioning / F. Fandrich, X. Lin, G. X. Chai // Nat. Med. – 2002. – № 8 – P. 171–178.
23. Hawley R. G. New feature: stem cell in the news / R. G. Hawley, D. A. Sobiesky // Stem. Cells – 2002. – Т. 20. – P.103–104.
24. Марута Н. А. Концепция универсальной роли пароксизмального мозга в механизмах переходных состояний при невротических расстройствах / Н. А. Марута, С. П. Колядко, Т. М. Воробьева // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2006. – № 1 (9). – С. 10–12.
25. Лабутин О. В. Практический опыт сочетания гирудотерапии и антигемостатических препаратов / О. В. Лабутин // Гирудо-2006. Матер. IX научн.-практ. конф. Ассоциации гирудологов России. – М., 2006. – С. 76–78.
26. Эпштейн О. И. Регуляторные возможности сверхмалых доз / О. И. Эпштейн // Бюл. эксперим. биологии и медицины (приложение). – 2003. – С. 10–16.
27. Липина Т. В. Сверхмалые дозы антител к пептиду дельта-сна: влияние на поведение мышей-самцов с тревожно-депрессивным синдромом / Т. В. Липина, Н. В. Михневич, О. И. Эпштейн // Бюл. эксперим. биологии и медицины (приложение). – 2003. – С. 162–165.
28. Мещеряков А. Ф. Антидепрессивные свойства антител к серотонину, к мозго-специфическому белку S-100 и к пептиду дельта-сна / А. Ф. Мещеряков // Бюл. эксперим. биологии и медицины (приложение). – 2003. – С. 27–30.
29. Марута Н. А. Значение эмоционального и пароксизмального мозга в переходных процессах нейродинамических систем при невротических расстройствах / Н. А. Марута, С. П. Колядко, Т. М. Воробьева // Укр. вісник психоневрології – 2012. – Т. 20, Вип. 1 (70). – С. 69–80.
30. Воробьева Т. М. Ориентировочная реакция мозга на изменение внутреннего гомеостаза – механизм активационных влияний сверхмалых доз фармакопрепаратов // Укр. вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10, Вип. 2 (31). – С. 93–95.

31. Антидепрессивные свойства Пропротена-100 и amitриптилина: сравнительное экспериментальное исследование / О. И. Эпштейн, Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, С. А. Сергеева // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2003 (приложение). – С. 142–144.
32. Анксиолитический эффект «Пропротена-100» в условиях наказуемого и ненаказуемого поведения / Т. А. Воронина, Г. М. Молодавкин, С. А. Сергеева, О. И. Эпштейн // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2003 (Приложение). – С. 139–141.
33. *Веселовская Е. В.* Подавление каннабиноидной зависимости у крыс дистантной имплантацией эмбриональных тканей медицинской пиявки в сочетании с Пропротеном-100 / Е. В. Веселовская // Вісник проблем біології та медицини. – 2008. – Вип. 2. – С. 59–63.
34. *Шляхова А. В.* Дистантная имплантация эмбриональных тканей медицинской пиявки в сочетании с антителами к пептиду дельта-сна купирует каннабиноидную зависимость у крыс / А. В. Шляхова // Вісник проблем біології та медицини. – 2008. – Вип. 2. – С. 136–140.
35. Гемодинамические показатели у крыс с эмоциональной гипертензией под влиянием ксеноимплантации эмбриональной ткани пиявки / О. Г. Берченко, Т. М. Воробьева, Е. В. Веселовская, А. В. Шляхова, О. М. Утевская, С. М. Харитоновна // Архив клин. и эксперим. медицины. – 2001. – Т. 10, № 2. – С. 241.
36. *Боровая Е. П.* Влияние гирудотерапии на показатели variability сердечного ритма у пациентов с ИБС среднего и пожилого возраста / Е. П. Боровая, Л. П. Свиридкина // Гирудотерапия. Матер. IX научн.-практ. конф. Ассоциации гирудологов России. – М., 2006 – С. 57–59.
37. Авт. свид. 908378. СССР. Способ управления поведением животного организма / Л.П. Бакуменко, И.И. Верзин, Т.М. Воробьева и др.; заявл. 03.05.76; опубл. 28.02.82. Бюл. № 8.
38. *Вейн А. М.* Универсальные церебральные механизмы в патогенезе пароксизмальных состояний / А. М. Вейн, О.В. Воробьева // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1999. – Т. 99, Вып. 12. – С. 8–12.

Т.М. Воробйова, М.Ю. Макачук, О.В. Веселовська, А.В. Шляхова, С.П. Колядко, В.В. Туманова

КОНЦЕПТУАЛЬНА МОДЕЛЬ РОЛІ ЕНЕРГОІНФОРМАЦІЙНОГО ПРОСТОРУ СВІТУ В МЕХАНІЗМАХ НЕЙРОДИНАМІЧНИХ ПРОЦЕСІВ НОРМАЛЬНОГО МОЗКУ ТА ПРИ ЙОГО ФУНКЦІОНАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ

В експерименті на 55 лабораторних щурах з моделюванням поведінки гедонії (у 30 – потяг до канабіноїдів, у 25 – потяг до алкоголю) та 16 щурах з умовно-рефлекторним стереотипом уникнення і перемиканням на нові екзальтовані реалії у сферу дистантних енергоінформаційних взаємодій в умовах їх обмеження (в камері Райха) досліджено значення енергоінформаційного простору у відновленні нейродинамічних процесів мозку. Вивчені нейроетологічні, нейрофізіологічні, когнітивні, електрофізіологічні механізми відновлення порушених функцій. При канабіноїдній залежності використані надмалі дози імплантації ембріональної тканини п'явки, що містить анандамід – ліганд канабіноїдних рецепторів. Можна допустити, що ці дози анандамиду мали згідно до теорії О.І. Епштейна хвильову інформаційну форму, що впливає позитивно на тваринний об'єкт. Надмалі дози білка S-100 та пептиду дельта-сон також, мабуть, мають хвильову інформаційну форму дії, знаходячись у світовому енергоінформаційному просторі, відновлюють нейродинамічні процеси при експериментальній гедонії у щурів. Обмеження впливів енергоінформаційних дій простору в умовах поміщення щурів у камеру Райха за ауторезонансними механізмами через G-рецептори мембран клітин відновлюють їх нейродинамічний гомеостаз.

Ключові слова: щури, мозок, нейродинамічні системи, моделі, камера Райха, енергоінформаційний простір.

*T.M. Vorobiova, N.E. Macarchuyk, E.V. Veselovskaja, A.V. Shlyahova,
S.P. Kolyadko, V.V. Tumanova*

CONCEPTUAL MODEL OF ROLE OF THE ENERGY-INFORMATION SPACE IN MECHANISMS OF NEURODYNAMIC PROCESSES OF THE NORMAL BRAIN AND OF BRAIN WITH FUNCTIONAL DISORDER

The significance of energy-information space has been investigated in neurodynamic processes of the brain in an experiment on 55 laboratory rats with modulated hedonic behavior (30 – with an attraction to cannabinoids, 25 – with an attraction to alcohol) and 16 rats with conditioned reflex stereotype of avoidance, which switched to the new exalted realities in the sphere of distant energy-information influences impacts under limited energy-information influences (in Raich's chamber). Neuroetological, neurophysiological, cognitional, electrophysiological mechanisms of restoration of impaired functions have been studied. In case of cannabinoid addiction, superlimited doses of fetal tissue leech, containing anandamid, were implantated. Anandamid is a cannabinoid receptor ligand. It can be assumed that these doses of anandamid, according to theory O.I Epstain, have wave information form, which affects positively on the living object. The influence of ultra-low doses of S-100 protein and peptide of delta-sleep have a wave information form of impact, which exists in the energy-information world space, restoring the neurodynamic processes during experimental hedonic in rats. Decrease of the energy-information space impact when the rats are in the Raich's chamber restore neurodynamic homeostasis of the cells through autoresonance mechanisms involving impact on G-receptors on the cell membranes.

Key words: *rat, brain, neurodynamic system, model, Reich's chamber, energy-information space.*

Поступила 13.02.13

УДК 616-001.4-008.83:546.172.6

*М.К. Адейшвили-Сыромятникова, Л.П. Абрамова,
Ю.В. Загоруйко, В.В. Мясоедов*
Харьковский национальный медицинский университет

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ МЕТИЛУРАЦИЛА

При развитии экспериментального воспаления в сыворотке крови, печени и слизистой желудка крыс отмечалось двукратное повышение уровня метаболитов оксида азота на фоне компенсаторного повышения активности супероксиддисмутазы (СОД). Применение метилурацила сдерживало чрезмерное накопление метаболитов оксида азота и к концу наблюдений обеспечивало полную нормализацию показателей и восстановление активности СОД во всех исследуемых тканях.

Ключевые слова: воспаление, оксид азота, нитраты, нитриты, метилурацил.

При наличии в организме любых патологических процессов одним из наиболее значимых интегральных показателей состояния метаболизма является интенсивность свободнорадикальных процессов. При возникновении и развитии воспаления, формировании отёка, ответа иммунной системы, реализации репаративных процессов в тканях накапливаются активные формы кислорода, что приводит к определённым реакциям со стороны физиологических антиоксидантных систем, лимитирующих интенсивность перекисных процессов [1]. В настоящее время одним из главных медиаторов оксидативного стресса считается оксид азота (NO) – очень активное химическое соединение, которое вырабатывается различными клетками организма и регулирует многие функции и метаболические процессы [2, 3]. Соединяясь с супероксидным радикалом, оксид азота образует пероксинитрит-анион (ONOO-), который индуцирует повреждение ДНК и может вызывать мутации [4]. Поэтому динамика изменений содержания NO в тканях и сопоставление этих показателей с активностью антиоксидантной защиты может дать более полную информацию о состоянии метаболических процессов, например, при развитии воспаления. Отрицательные

эффекты накопления оксида азота в тканях могут быть частично нейтрализованы путём применения лекарственных препаратов.

Целью настоящей работы было изучение влияния препарата Метилурацил на метаболизм оксида азота и активность супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови, печени и слизистой желудка крыс на разных стадиях развития экспериментального воспаления.

Материал и методы. Эксперименты были проведены на 70 половозрелых беспородных белых крысах-самках массой 180–200 г, которые были разделены на две группы: опытную и контрольную, по 30 шт. в каждой. Интактную группу составили 10 крыс. Все животные содержались на стандартном рационе вивария. Экспериментальное воспаление [5] вызывали инъекцией в подушечку правой задней стопы 0,1 мл 1%-ного раствора карагинена. Данная модель воспаления не вызывала гибели животных контрольной группы. Крысам опытной группы с первого дня после инъекции карагинена в течение 7 дней перорально вводили метилурацил на физиологическом растворе в дозе 5 мг на крысу. Крысы контрольной группы в те же сроки получали 0,5 мл изотонического раствора. На 1-е, 3-и и 7-е сутки после начала экспери-

© М.К. Адейшвили-Сыромятникова, Л.П. Абрамова, Ю.В. Загоруйко, В.В. Мясоедов, 2013

мента в сыворотке крови, слизистой желудка и печени крыс определяли содержание суммарных метаболитов оксида азота (мНО) [6], уровень нитритов [7] и нитратов, а также активность АО-фермента СОД [8]. Крыс декапитировали под эфирным наркозом. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента [9].

Результаты и их обсуждение. Уже в самом начале развития воспаления (1-е сутки) в сыворотке крови и тканях крыс контрольной группы наблюдалось существенное увеличение (в 1,5–1,8 раза) уровня метаболитов оксида азота (табл. 1). Параллельно с этим во всех исследуемых тканях отмечалось повышение на 20–25 % активности СОД, что указывало на усиление АО-защиты для сдерживания развития оксидативного стресса. Наиболее выраженные

изменения на данном этапе эксперимента наблюдались в ткани печени.

В период интенсивного развития воспаления (3-и сутки) уровень метаболитов оксида азота продолжал нарастать и во всех исследуемых тканях достоверно превосходил показатели у интактных животных более чем в 2 раза. В этот период наблюдений наиболее высокого уровня достигало накопление нитритов, что, по-видимому, было связано с понижением активности СОД, когда избыток супероксид-радикала приводил к чрезмерному накоплению этого метаболита в тканях.

К 7-м суткам у крыс контрольной группы показатели метаболизма оксида азота снижались, но всё ещё оставались достоверно выше, чем у интактных животных. Хотя в этот период у крыс контрольной группы отмечалось восстановление активности СОД, во

Таблица 1. Содержание метаболитов оксида азота и активность супероксиддисмутазы в тканях крыс контрольной группы при экспериментальном воспалении ($x \pm Sx$; $n=10$)

Показатель	Интактная группа	Сроки наблюдения (сутки)		
		1-е	3-и	7-е
<i>Сыворотка крови</i>				
мНО, мкмоль/мл	36,84±4,22	53,79±5,32*	74,76±8,48*	48,63±5,39*
Нитраты, мкмоль/мл	33,14±2,51	47,40±4,43*	66,61±5,75*	43,74±4,86*
Нитриты, мкмоль/мл	3,67±0,34	7,30±0,64	9,06±0,84*	5,91±0,55*
СОД, усл.ед./мл	5,53±0,48	6,64±0,59*	4,26±0,38*	5,75±0,52
<i>Слизистая желудка</i>				
мНО, мкмоль/г	31,73±3,65	50,77±6,22*	70,12±7,36*	39,66±3,27*
Нитраты, мкмоль/г	27,86±2,64	44,30±4,53*	59,06±4,75*	34,27±3,67*
Нитриты, мкмоль/г	4,19±0,37	8,13±0,67*	9,47±1,21*	5,99±0,47*
СОД, усл.ед./г	5,64±0,46	6,82±0,58*	6,43±0,63	5,25±0,52
<i>Печень</i>				
мНО, мкмоль/г	46,64±4,13	77,65±5,92*	98,14±8,33*	68,12±6,74*
Нитраты, мкмоль/г	41,67±4,18	67,51±6,40*	86,67±9,12*	60,84±5,04*
Нитриты, мкмоль/г	5,87±0,55	11,21±1,15*	13,15±1,254*	8,92±0,83*
СОД, усл.ед./г	6,36±0,52	8,01±0,72*	3,94±0,42*	5,28±0,54

Примечание. *Достоверно относительно интактной группы.

всех исследуемых тканях уровень нитритов был повышен относительно показателей интактных животных.

Применение метилурацила уже на 3-и сутки эксперимента обеспечило менее выраженное накопление уровня метаболитов NO в исследуемых тканях (табл. 2). Хотя содержание данных метаболитов было достоверно выше, чем у крыс интактной группы, в то же время показатели оставались достоверно ниже по сравнению с контрольной группой. Активность СОД в этот период снижалась до пределов нормы.

На 7-е сутки во всех исследуемых тканях крыс, получавших метилурацил, наблюдалась полная нормализация изучаемых показателей.

Таким образом, полученные данные показали, что применение метилурацила в ходе развития воспаления сохраняло активность ключевого АО-фермента – СОД в крови, сли-зистой желудка и печени в течение всего эксперимента и обусловило нормализацию метаболизма оксида азота во всех исследуемых тканях. Это эффективное блокирование свободнорадикальных процессов при действии метилурацила частично объясняет его противовоспалительное действие и позволяет рекомендовать данный препарат для более быстрого и эффективного снятия воспаления, особенно при осложнениях и присоединившейся инфекции.

Таблица 2. Содержание метаболитов оксида азота и активность супероксиддисмутазы в тканях крыс опытной группы при экспериментальном воспалении ($x \pm Sx$; $n=10$)

Показатель	Интактная группа	Сроки наблюдения (сутки)		
		1-е	3-и	7-е
<i>Сыворотка крови</i>				
mNO, мкмоль/мл	36,84±4,22	49,73±5,64*	50,47±4,82* [#]	39,79±2,87* [#]
Нитраты, мкмоль/мл	33,14±2,51	43,08±5,21*	44,49±3,85* [#]	36,45±3,53* [#]
Нитриты, мкмоль/мл	3,67±0,34	5,39±0,57* [#]	5,98±0,63* [#]	4,11±0,46* [#]
СОД, усл. ед./мл	5,53±0,48	6,69±0,58*	5,42±0,65 [#]	5,86±0,46
<i>Слизистая желудка</i>				
mNO, мкмоль/г	31,73±3,65	49,50±4,86*	45,69±4,85* [#]	30,78±3,46* [#]
Нитраты, мкмоль/г	27,86±2,64	41,79±4,12*	39,84±4,42* [#]	27,09±2,96 [#]
Нитриты, мкмоль/г	4,19±0,37	6,11±0,58*	4,22±0,37* [#]	3,91±0,27 [#]
СОД, усл.ед./г	5,64±0,46	7,61±0,73*	6,32±0,66	5,75±0,58
<i>Печень</i>				
mNO, мкмоль/г	46,64±4,13	69,08±6,86*	63,84±5,91* [#]	44,31±5,15 [#]
Нитраты, мкмоль/г	41,67±4,18	61,67±7,31*	58,34±4,68* [#]	39,59±3,83 [#]
Нитриты, мкмоль/г	5,87±0,55	9,27±0,95* [#]	8,69±0,81* [#]	5,58±0,67 [#]
СОД, усл.ед./г	6,36±0,52	8,72±0,69*	7,00±0,64 [#]	7,31±0,72 [#]

Примечание. * Достоверно относительно интактной группы; [#] достоверно относительно контрольной группы.

Выводы

Развитие воспаления вызывало существенные изменения метаболизма оксида азота в сыворотке крови, слизистой желудка и печени крыс, что приводило к снижению активности супероксиддисмутазы. Применение метилурацила сдерживало

чрезмерное накопление супероксидрадикала, что вызывало оптимизацию метаболизма оксида азота и к концу наблюдений обеспечивало полную нормализацию показателей и восстановление активности супероксиддисмутазы во всех исследуемых тканях.

Список литературы

1. *Барабой В. А.* Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при патологии / В.А. Барабой, Д.А. Сутковой, Ю.А. Зозуля. – М. : Знание-М, 2005. – С. 209–281.
2. *Рябов Г. А.* Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов / Г.А. Рябов, Ю.М. Азизов // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 1. – С. 8–13.
3. *Chatterjee A.* Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / A. Chatterjee, J.D. Catravas // *Vascul. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 49 (4–6). – P. 134–140.
4. *Пескин А. В.* Метаболизм супероксидных радикалов в клетках: автореф. дис. ... докт. мед. наук / А.В. Пескин. – М., 2001. – 54 с.
5. *Миронов П.И.* Молекулярные аспекты системного воспалительного ответа / П.И. Миронов, В.Ф. Альес // Анестезиология. – 2000. – № 4. – С. 1–4.
6. *Метельская В. А.* Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.
7. *Звягина Т. В.* Метаболиты оксида азота в крови и моче здоровых людей: их связь с цитокинами и гормонами / Т.В. Звягина // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 302–304.
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 // *Вопр. мед. химии.* – 1990. – № 2. – С. 88–91.
9. *Бейли Н.* Статистические методы в биологии / Н. Бейли. – М., 1962. – С. 260–275.

М. К. Адейшвілі-Сиром'ятнікова, Л. П. Абрамова, Ю.В. Загоруйко, В. В. М'ясоєдов
МОЖЛИВИ МЕХАНІЗМИ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ МЕТИЛУРАЦИЛУ

При розвитку експериментального запалення в сироватці крові, печінці та слизовій шлунка щурів відзначалося двохразове підвищення рівня метаболітів оксиду азоту на тлі компенсаторної активації супероксиддисмутазы. Застосування метилурацилу утримувало надмірне накопичення метаболітів оксиду азоту і до кінця спостережень забезпечувало повну нормалізацію показників та відновлення активності супероксиддисмутазы в усіх досліджуваних тканинах.

Ключові слова: запалення, оксид азоту, нітрати, нітрити, метилурацил.

М. К. Adeyshvili-Syromiatnikova, L. P. Abramova, Yu. V. Zagorujko, V. V. Myasoedov
METHYLURACIL ANTIINFLAMMATORY EFFECT POSSIBLE MECHANISM

Experiment inflammation on rats has caused of 2 time increase of nitric oxide metabolites level in studied tissues at compensated of superoxyddismutase activation. Employment of methyluracil suppressed excessive accumulation nitric oxide metabolites and provided with superoxyddismutase activity reestablishment.

Key words: inflammation, nitric oxide metabolism, nitrites, nitrates, methyluracil.

Поступила 26.09.12

УДК 616.716.85/.87-001-085.357-092.9

А.Г. Гулюк, Е.В. Желнин

*ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», г. Одесса
Харьковский национальный медицинский университет*

ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ ПРИ ТРАВМЕ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ КОСТИ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ ДЕКСАМЕТАЗОНА

На двух моделях посттравматической регенерации альвеолярной кости изучены маркёрные провоспалительные цитокины ИЛ-1 α , ФНО- α , ИЛ-8 в крови крыс на 7-е – 45-е сутки после травмы. Посттравматическая регенерация альвеолярной кости у крыс без предшествующей костной патологии сопровождается кратковременным повышением содержания провоспалительных цитокинов в крови: ИЛ-1 α и ИЛ-8 на 14-е сутки, ФНО- α на 7-е – 14-е сутки после травмы. Посттравматическая регенерация альвеолярной кости у крыс в условиях предварительного введения дексаметазона характеризуется изменениями цитокинового профиля в сторону увеличения концентрации всех цитокинов и удлинения периода их обнаружения в крови (ИЛ-1 α , ИЛ-8). Определение концентрации маркёрных провоспалительных цитокинов может быть использовано для прогнозирования процессов регенерации костной ткани при травмах челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: альвеолярная кость, посттравматическая регенерация, провоспалительные цитокины.

Процессы посттравматической регенерации костной ткани обеспечиваются системными (гормональными) и локальными регуляторами. И если роль системных регуляторов можно считать в достаточной степени изученной, то роль локальных, продуцируемых самими клетками, требует изучения. Среди локальных регуляторов процессов регенерации костной ткани заслуживают внимания провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО- α , индуцирующие процессы костной резорбции [1]. Кроме того, самыми последними исследованиями установлена роль ИЛ-8 в хронизации процессов заживления [2].

В современных условиях широкого распространения остеопороза и других метаболических нарушений кости назрела необходимость исследований механизмов регенерации костной ткани при травмах челюстно-лицевой области на фоне остеопенических состояний.

Целью данного исследования явилось изучение маркёрных провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α , ФНО- α и ИЛ-8 при посттравматической регенерации альвеолярной кости у крыс в условиях введения дексаметазона.

Материал и методы. Исследования проведены на 70 половозрелых крысах-самцах линии WAG, разделённых на четыре группы. Животным 1-й опытной группы (n=24) ежедневно внутримышечно вводили дексаметазон в дозе 1,675 мг/кг в течение двух недель [3], а через две недели наносили травматическое повреждение нижней челюсти в виде перфорационного (сквозного дырчатого) дефекта диам. 2 мм [4]. Крысам 2-й опытной группы (n=26) ежедневно внутримышечно вводили изотонический раствор в объёме, эквивалентном раствору дексаметазона, в течение двух недель и спустя две недели наносили такое же травматическое повреждение нижней челюсти, как и крысам 1-й группы. Животным 1-й и 2-й

© А.Г. Гулюк, Е.В. Желнин, 2013

груп проводили оперативное вмешательство под общим наркозом (аминазин 10 мг/кг, кетамин 50 мг/кг) в условиях асептики и антисептики и выводили из эксперимента на 7, 14, 28 и 45-е сутки. Выбор сроков исследований базировался на классификации стадийности репаративного остеогенеза у крыс [5]. У крыс 3-й контрольной группы (n=12) остеопороз вызывали ежедневным внутримышечным введением дексаметазона в дозе 1,675 мг/кг в течение двух недель. Четвёртую группу (n=8) составили интактные крысы. Животных всех групп выводили из эксперимента с соблюдением требований «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986). Содержание ИЛ-1α, ФНО-α и ИЛ-8 в периферической крови определяли иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе «Labline-90» (Австрия) согласно прилагаемой инструкции.

Результаты исследований обработали методами вариационной статистики [6].

Результаты и их обсуждение. На 14-е сутки после механического повреждения челюсти уровень ИЛ-1α превышал норму (интактные крысы) в 3,1 раза (рис. 1). Во все остальные сроки колебания в содержании ИЛ-1α находились в пределах нормы.

Как показали проведённые нами ранее исследования [7], под влиянием двухнедельного введения дексаметазона у крыс развиваются нарушения альвеолярной кости остеопоретического характера, сопровождающиеся повышением уровня всех маркерных провоспалительных цитокинов, из которых достоверным оказался уровень ИЛ-1α. Поэтому для корректности исследований нами приведены уровни ИЛ-1α, ФНО-α и ИЛ-8 в группе с остеопорозом до травмы.

В ответ на травму челюсти у животных с остеопорозом (1-я группа) уровень ИЛ-1α повышается как в сравнении с нормой, так и с показателями 2-й опытной группы во все временные сроки после травмы – с 7-х по 45-е сутки, и достигает максимальных значений на 14-е сутки, когда уровень ИЛ-1α в сыворотке крови превышал норму в 4,3 раза, а соответствующий показатель 2-й группы – в 1,4 раза.

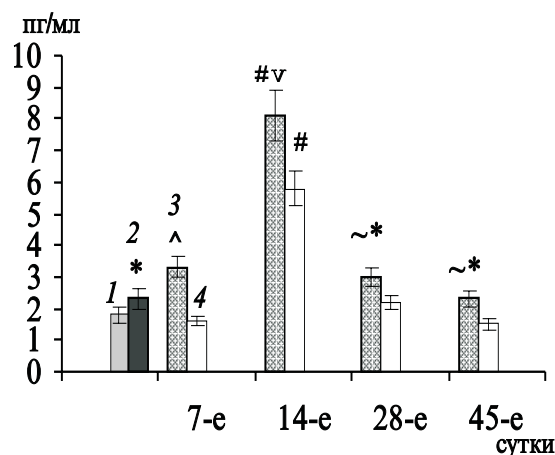


Рис. 1. Содержание ИЛ-1α в сыворотке крови крыс разных групп после травмы альвеолярной кости: 1 – интактные; 2 – остеопороз; 3 – остеопороз + травма; 4 – травма.

Достоверность различий по сравнению с интактными животными: * p<0,05; # p<0,01; v p<0,001. Достоверность различий между 3-й и 4-й группами: ~ p<0,05; ^ p<0,02.

Здесь и на рис. 2 и 3

Во 2-й группе крыс в ответ на травму челюсти уровень ФНО-α в сыворотке крови возрастал на 7-е и 14-е сутки в 1,6 и 1,8 раза соответственно по сравнению с уровнем интактных животных (рис. 2). В эти же сроки нарастает концентрация ФНО-α и в группе с травмой челюсти на фоне остеопороза. Так, на 7-е сутки содержание цитокина превышает норму в 1,8 раза, на 14-е – в 2 раза. Хотя во все последующие сроки концентрация ФНО-α в крови животных 1-й опытной группы несколько выше, чем во 2-й, достоверных различий в содержании данного цитокина

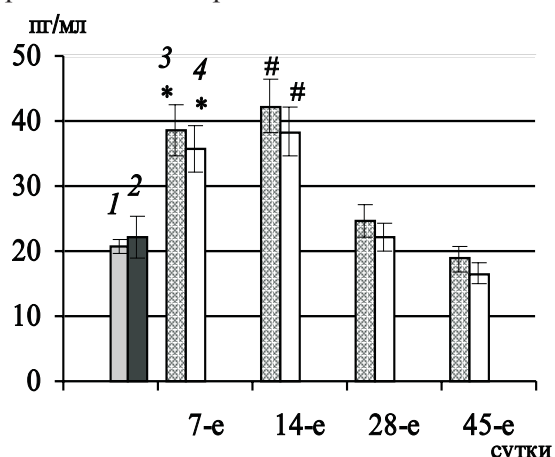


Рис. 2. Содержание ФНО-α в сыворотке крови крыс после травмы альвеолярной кости

в крови между группами не установлено. Пик увеличения ФНО- α , как и ИЛ-1 α , обнаруживается на 14-е сутки.

Уровень ИЛ-8 в сыворотке крови животных в ответ на травму повышается на 14-е сутки по сравнению с таковым у интактных животных, а во все остальные сроки достоверно не отличается от нормы (рис. 3). Наиболее выраженные изменения в концентрации ИЛ-8 в ответ на травму обнаружены у крыс 1-й группы. Здесь уровень цитокина превышал норму начиная с 14-х суток и до конца исследования (45-е сутки). В эти же сроки обнаруживали повышение уровня цитокина по сравнению с его уровнем во 2-й группе, что свидетельствует в пользу хронизации процессов заживления альвеолярной кости после её травмы в условиях предварительного введения дексаметазона [2].

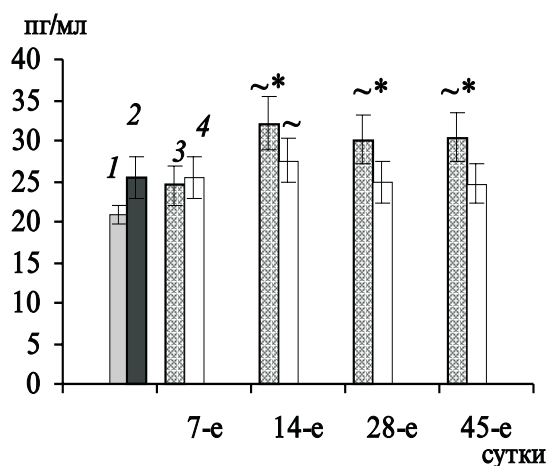


Рис. 3. Содержание ИЛ-8 в сыворотке крови крыс после травмы альвеолярной кости

Таким образом, маркёрные провоспалительные цитокины вовлечены в процессы репаративной регенерации альвеолярного отростка после механического повреждения. Это касается как случаев повреждения кости при нормальном состоянии пародонта, так и на фоне структурно-метаболических нарушений, в частности гормонального характера.

Вместе с тем, развитие травмы альвеолярного отростка в условиях дексаметазоновой патологии костной системы сопровождается более значительными и продолжительными изменениями цитокинового профиля.

Как следует из данных исследований, самым чувствительным оценочным тестом на костную патологию альвеолярного отростка, развивающуюся вследствие введения дексаметазона, оказался ИЛ-1 α . Только его концентрация достоверно повышалась через 2 недели после введения дексаметазона.

В целом провоспалительные цитокины в низких концентрациях необходимы для формирования очага воспаления. ИЛ-1 α и ФНО- α имеют первостепенное значение в развитии раневого процесса: обеспечивают хемотаксис лейкоцитов в очаг, активируют экспрессию других цитокинов (в том числе хемокина ИЛ-8, факторов роста), активируют макрофаги, фибробласты, отложения коллагена, участвуют в процессах ангиогенеза и ремоделирования [8]. Высокие концентрации ИЛ-1 α , ФНО- α , ИЛ-8 являются показателями хронизации воспаления при хронических раневых процессах [2, 9], вызывают развитие системных проявлений воспалительной реакции [10, 11]. Длительно протекающий воспалительный процесс рассматривается как фактор, ингибирующий и/или нарушающий процесс регенерации [12]. Как показали результаты наших исследований, наиболее выраженные изменения установлены со стороны ИЛ-1 α и ИЛ-8. Это может иметь значение для разработки прогностических критериев процессов регенерации при травмах челюстно-лицевой области и оценки эффективности фармакотерапии остеопений.

Выводы

1. Посттравматическая регенерация альвеолярной кости у крыс сопровождается кратковременным повышением содержания провоспалительных цитокинов в крови: ИЛ-1 α и ИЛ-8 на 14-е сутки, а ФНО- α на 7-е – 14-е сутки после травмы.

2. Посттравматическая регенерация альвеолярной кости у крыс в условиях введения дексаметазона характеризуется изменением цитокинового профиля в сторону увеличения концентрации всех цитокинов и удлинения периода их обнаружения в крови (ИЛ-1 α и ИЛ-8).

3. Определение концентрации маркёрных провоспалительных цитокинов может иметь

значение для прогнозирования процессов регенерации костной ткани при травмах челюстно-лицевой области.

Перспективность исследования. Окончательным ответом на возможность использования провоспалительных цитокинов для

прогнозирования посттравматической регенерации альвеолярной кости может стать сопоставление обнаруженных метаболических нарушений с морфологическими особенностями регенерации, что и составит цель наших дальнейших исследований.

Список литературы

1. Экспериментальный остеопороз / В.В. Поворознюк, Н.В. Дедух, Н.В. Григорьева, И.В. Гопкалова. – К., 2012. – 97 с.
2. Звягинцева Т.В. Метаболитотропная терапия хронических ран / Т.В. Звягинцева, И.В. Халин. – Харьков: Апостроф, 2011. – 180 с.
3. Yasear A. Y. Effect of dexamethasone on osteoclast formation in the alveolar bone of rabbits / A.Y. Yasear, S.A. Namouda // Iraqi J. Veterinary Sciences. – 2009. – Vol. 23, № 1. – P. 13–16.
4. Дедух Н.В. Регенерация костного дефекта при введении животным препарата остеогенон / Н.В. Дедух, А.М. Дурсунов, С.В. Малышкина // Ортопед. травматол. – 2004. – № 2. – С. 40–45.
5. Дедух Н.В. Регенерація кістки при аліментарному остеопорозі (експериментальне дослідження) / Н.В. Дедух, О.А. Нікольченко // Ортопедія, травматологія і протезування. – 2009. – № 2. – С. 34–40.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
7. Желнин Е. В. Маркеры остеогенеза и их связь с процессами ремоделирования альвеолярной кости в эксперименте / Е. В. Желнин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Укр. мед. стомат. акад. – 2012. – Т. 12, Вип. 4. – С. 126–130.
8. Grinell F. Fibronectin degradation in chronic wounds depends on the relative levels of elastase, a1 – proteinase inhibitor, and α 2-macroglobulin / F. Grinell, M. Zhu // J. Invest. Dermatol. – 1996. – Vol. 106. – P. 335–341.
9. Wlaschek M. Oxidative stress in chronic venous leg ulcers / M. Wlaschek, K. Scharffetter-Kocharek // Wound Rep. Reg. – 2005. – Vol. 13. – P. 452–461.
10. Martin P. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly / P. Martin, S.J. Leibovich // Trends in Cell Biology. – 2005. – Vol. 15 (11). – P. 599–607.
11. Симбирцев А. С. Цитокиновая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9–16.
12. Шехтер А.Б. Воспаление и регенерация / А.Б. Шехтер, В.В. Серов // Воспаление: [руководство для врачей] / под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – С. 200–218.

А.Г. Гулюк, Є.В. Желнін

ПРОЗАПАЛЬНІ ЦИТОКІНИ ПРИ ТРАВМІ АЛЬВЕОЛЯРНОЇ КІСТКИ У ЩУРІВ В УМОВАХ ВВЕДЕННЯ ДЕКСАМЕТАЗОНУ

На двох моделях післятравматичної регенерації альвеолярної кістки вивчені маркерні прозапальні цитокини ІЛ-1 α , ФНП- α , ІЛ-8 в крові щурів на 7-му – 45-ту добу після травми. Післятравматична регенерація альвеолярної кістки у щурів без попередньої кісткової патології супроводжується короточасним збільшенням вмісту прозапальних цитокинів у крові: ІЛ-1 α і ІЛ-8 на 14-ту добу, ФНП- α на 7-му – 14-ту добу після травми. Післятравматична регенерація альвеолярної кістки у щурів в умовах попереднього введення дексаметазону характеризується змінами цитокінового профілю у бік збільшення концентрації усіх цитокинів і подовження періоду їх виявлення в крові (ІЛ-1 α , ІЛ-8). Визначення концентрації маркерних прозапальних цитокинів може бути використано для прогнозування процесів регенерації кісткової тканини при травмах щелепно-лицьової ділянки.

Ключові слова: альвеолярна кістка, травма, прозапальні цитокини, дексаметазон.

A.G. Guliuk, Ye.V. Zhelnin

**PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN ALVEOLAR BONE TRAUMA IN RATS
ON DEXAMETHASONE**

Marker proinflammatory cytokines IL-1 α , TNF- α , IL-8 in the blood were studied on two models of posttraumatic regeneration of alveolar bone in rats for 7–45 days after injury. Posttraumatic regeneration of alveolar bone in rats without prior bone disease was accompanied by a short-term increase in the content of proinflammatory cytokines in the blood: of IL-1 α and IL-8 on 14 day, TNF- α – for 7–14 days after injury. Posttraumatic regeneration of alveolar bone in rats with a proceeding administration of dexamethasone was characterized by changes of cytokine profile in the direction of increasing the concentration of cytokines and lengthening the period of their detection in the blood (IL-1 α , IL-8). Determination of the concentration of marker proinflammatory cytokines can be used to prognose the regeneration of bone tissue trauma in maxillofacial region.

Key words: *alveolar bone, posttraumatic regeneration, proinflammatory cytokines.*

Поступила 06.02.13

УДК 612.017+591.434:616.36-002+616.24-008.6]-001.5

І.Я. Криницька

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»*

ПОКАЗНИКИ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ЩУРІВ З МОДЕЛЬОВАНИМ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ

В експерименті на щурах з модельованим гепатопульмональним синдромом досліджено зміни показників гуморального імунітету і вмісту циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові. Результати дослідження вказують на виражені порушення з боку гуморальної ланки імунітету, які проявляються зростанням функціональної активності В-лімфоцитів з підвищенням вмісту основних класів сироваткових імуноглобулінів (А, М, G) і збільшенням вмісту циркулюючих імунних комплексів.

Ключові слова: гуморальний імунітет, кров, циркулюючі імунні комплекси, гепатопульмональний синдром.

Гуморальний імунітет забезпечується імуноглобулінами різних класів, в основному IgM, IgG, IgA, які синтезуються плазматичними клітинами, що є кінцевим етапом диференціювання В-лімфоцитів під впливом антигенного стимулу і хелперного сигналу [1, 2]. Однією з важливих біологічних функцій імуноглобуліну є зв'язування антигену та утворення циркулюючого імунного комплексу (ЦІК). Важливою характеристикою ЦІК є їх розмір [3, 4]. Відомо, що великомолекулярні імунні комплекси, порівняно з іншими фракціями, швидко елімінуються внаслідок їх фагоцитозу клітинами макрофагальної фагоцитуючої системи, тоді як дрібномолекулярні імунні комплекси тривалий час циркулюють в крові, як правило, не спричиняючи значних пошкоджень органів і тканин. Саме середньомолекулярні імунні комплекси мають найбільшу патогенність в організмі хворих: вони відкладаються в стінках мікросудин, активують комплемент за альтернативним шляхом і тому сприяють підвищенню порозності мікросудин і порушенням мікрогемодинаміки [5].

Печінка відіграє важливу роль у формуванні як клітинної, так і гуморальної ланок імунної системи, а її ураження призводить до значних змін функціонального стану імунітету [6]. Є дані, що при захворюваннях печінки

знижується активність неспецифічної реактивності та розвивається явище імунного дистресу [7]. У пацієнтів з цирозом печінки невірусного генезу відмічалися чітко виражені порушення з боку імунологічного статусу, які можна охарактеризувати як вторинний імунодефіцитний стан [8].

Значна роль в імунній відповіді належить і мононуклеарним клітинним елементам, здатним до фагоцитозу. Функції макрофагів в організації імунної відповіді дуже різні: фагоцитоз, який забезпечує не лише знищення мікроорганізмів, але і зв'язування та виведення продуктів руйнування власних тканин; участь у клітинному імунітеті – стимуляція життєдіяльності клітин, обробка і презентація антигенного матеріалу, регуляція роботи Т-лімфоцитів; участь у гуморальному імунітеті – презентація АГ, активація В-лімфоцитів; протипухлинний імунітет і цитотоксичність; розвиток запальної реакції; регуляція кінінової системи й гемостазу [9, 10].

Патогенез гепатопульмонального синдрому детально вивчався в роботах [11–13], проте його імунологічна складова залишається недостатньо відомою. Тому доцільно проаналізувати особливості гуморальної ланки імунітету при гепатопульмональному синдромі, що буде сприяти поглибленню розуміння суті даного патологічного процесу

© І. Я. Криницька, 2013

й дасть можливість патогенетично обґрунтувати нові напрямки терапії.

Метою даної роботи було дослідити основні зміни показників гуморального імунітету і вміст ЦІК в крові щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом.

Матеріал і методи. Досліди проведені на 56 безпородних щурах-самцях масою 180–220 г. В процесі моделювання патології 8 тварин загинуло. Перша експериментальна модель гепатопульмонального синдрому створювалася шляхом накладання подвійної лігатури на загальну жовчовивідну протоку і подальшого її пересічення скальпелем [14]. Тварин (експериментальна група I, n=12) анестезували внутрішньоочеревинним введенням тіопенталу натрію в дозі 40 мг/кг маси тварини. Виконавши розріз під мечовидним відростком, загальну жовчовивідну протоку відділяли від розташованих поруч тканин, накладали подвійну лігатуру вище і нижче місця запланованого перетину. Потім загальну жовчовивідну протоку пересікали скальпелем. У тварин контрольної групи I (n=12) загальна жовчовивідна протока була відділена від тканин, але не пересікалася. Післяопераційна рана пошарово, наглухо зашивалася. На 31-шу добу після операції тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом.

Друга експериментальна модель гепатопульмонального синдрому була створена шляхом 8-тижневого внутрішньошлункового введення олійного розчину CCl_4 (400 г на 1 л) у дозі 0,5 мл на 100 г маси тіла тварин (експериментальна група II, n=12), в 1-й день експерименту, 0,3 мл на 100 г на 3-й день експерименту і далі кожного третього дня до закінчення експерименту 0,3 мл на 100 г. Додатково в раціон щурів було введено суміш кукурудзяної муки, смальцю і холестеролу та розчин алкоголю. Тварини контрольної групи II (n=12) перебували на стандартному раціоні віварію і отримували внутрішньошлунково оливкову олію в еквівалентній кількості [15].

Утримання тварин та експерименти проводилися у відповідності до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Гуморальну ланку імунітету оцінювали шляхом визначення рівня імуноглобулінів

класу А, М, G у сироватці крові біохімічним методом [16]. Суть методу полягає у фракціонуванні білків сироватки крові органічними розчинниками і буферними розчинами. Білково-буферні комплекси, які утворюються, змінюють оптичну щільність середовища. Фотометрію проводили при довжині хвилі 440 нм. Кількість циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові визначали преципітацією їх розчином поліетиленгліколю-6000 [16].

Результати обробили параметричними методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Результати основних показників гуморального імунітету в сироватці крові щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом наведені в таблиці.

Як відомо, концентрація імуноглобулінів у сироватці крові відображає усталену рівновагу між їх синтезом і розпадом. Наші дослідження показали наявність вираженої дисімуноглобулінемії у тварин обох експериментальних груп. Так, у щурів експериментальної групи I (на 31-шу добу після перев'язки загальної жовчовивідної протоки) зафіксовано підвищення вмісту IgA в сироватці крові в 2,2 раза ($p < 0,002$) відносно щурів контрольної групи I. У щурів експериментальної групи II (після 8-тижневого введення тетрахлорметану) встановлено підвищення вмісту IgA в сироватці крові в 3,2 раза ($p < 0,001$) відносно щурів контрольної групи II (рис. 1).

При порівнянні вмісту IgA в сироватці крові тварин обох експериментальних груп виявлено його переважання на 61,5 % у щурів з тетрахлорметан-індукованим цирозом ($p < 0,01$).

Вміст IgM у щурів експериментальної групи I збільшився в 3,4 раза ($p < 0,001$) відносно контрольної групи щурів I. У щурів експериментальної групи II встановлено підвищення вмісту IgM в сироватці крові в 2,3 раза ($p < 0,001$) відносно контрольної групи щурів II.

При порівнянні вмісту IgM в сироватці крові тварин обох експериментальних груп нами виявлено його переважання на 64,5 % у щурів на 31-шу добу після перев'язки загальної жовчовивідної протоки ($p < 0,001$).

Вміст IgG у щурів експериментальної групи I збільшився в 1,3 раза ($p < 0,05$) відносно щурів контрольної групи I. У щурів експери-

Показники гуморального імунітету в сироватці крові щурів ($n=12$)
з модельованим гепатопульмональним синдромом ($M \pm m$)

Показник	Групи			
	контрольна I	експериментальна I	контрольна II	експериментальна II
IgA, г/л	0,35 ± 0,05	0,78 ± 0,09 $p_1 < 0,002$	0,39 ± 0,07	1,26 ± 0,12 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
IgM, г/л	0,91 ± 0,09	3,11 ± 0,10 $p_1 < 0,001$	0,83 ± 0,08	1,89 ± 0,11 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
IgG, г/л	2,05 ± 0,22	2,77 ± 0,23 $p_1 < 0,05$	2,47 ± 0,24	3,61 ± 0,18 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,02$
ЦК, ум. од.	31,46 ± 1,25	53,52 ± 1,74 $p_1 < 0,001$	32,62 ± 1,32	51,07 ± 1,93 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$

Примітка. p_1 – різниця достовірна у порівнянні з контрольними тваринами; p_2 – у порівнянні з ураженими тваринами.

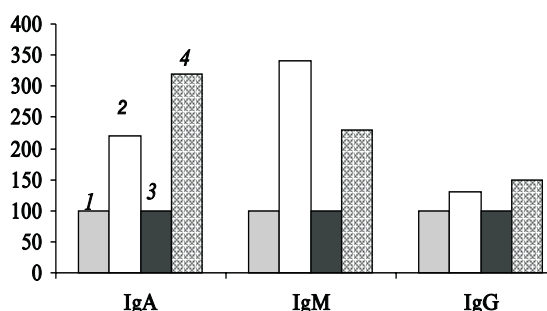


Рис. 1. Зміни показників гуморального імунітету в сироватці крові щурів:

- 1 – контрольна група I;
2 – експериментальна група I;
3 – контрольна група II;
4 – експериментальна група II

ментальної групи II встановлено підвищення вмісту IgG в сироватці крові в 1,5 раза ($p < 0,01$) відносно щурів контрольної групи II. При порівнянні вмісту IgG в сироватці крові тварин обох експериментальних груп виявлено його переважання на 30,3 % у щурів з тетра-хлорметан-індукованим цирозом ($p < 0,02$).

Клітини синусоїдних гемокапілярів печінки (клітини Купфера, зірчасті клітини Іто) відіграють важливу роль у функціонуванні імунної системи організму як в нормі, так і при

патології [17]. Печінкова екстракція речовин, що зазвичай фагоцитуються клітинами Купфера, зменшується за умов цирозу. В даних умовах велика кількість бактеріальних продуктів кишкового походження, а особливо ендотоксини, що потрапляють у велике коло кровообігу, є циркулюючими антигенами, здатними активувати систему гуморального імунітету. Активовані В-лімфоцити продукують підвищену кількість імуноглобулінів, що підтверджується і нашими дослідженнями. Крім того, зниження печінкового поглинання та елімінації антигенів зумовлює підвищену продукцію антитіл селезінкою, яка є місцем специфічної імунної відповіді на антигени, що циркулюють у крові, а макрофаги селезінки беруть на себе функцію макрофагів печінки [18, 19].

Однією з важливих фізіологічних функцій імуноглобулінів є нейтралізація антигенів, у тому числі й аутоантигенів, з утворенням ЦК і наступною їх елімінацією з організму, яка спрямована на підтримку імунологічного гомеостазу. Але за певних умов ЦК можуть фіксуватися у судинній стінці та під базальними мембранами у деяких внутрішніх органах, включаючи й легені [20, 21]. Суб-

ендотеліальне відкладення імунних комплексів супроводжується рекрутуванням і активацією нейтрофілів і резидентних макрофагів, а продуковані ними кисневі радикали і протеази викликають вторинне пошкодження тканини легень [22, 23]. Тому ми вважали доцільним визначити вміст ЦІК у сироватці крові як важливу ланку патогенезу імунного ураження за умови гепатопульмонального синдрому (таблиця).

У щурів експериментальної групи I (на 31-шу добу після перев'язки загальної жовчовивідної протоки) вміст ЦІК у сироватці крові зріс на 70,1 % ($p < 0,001$) відносно щурів контрольної групи I. У щурів експериментальної групи II (після 8-тижневого введення тетрахлорметану) встановлено підвищення вмісту ЦІК у сироватці крові на 56,6 % ($p < 0,001$) відносно контрольної групи II (рис. 2). При порівнянні вмісту ЦІК у сироватці крові тварин обох експериментальних груп достовірних змін не виявлено.

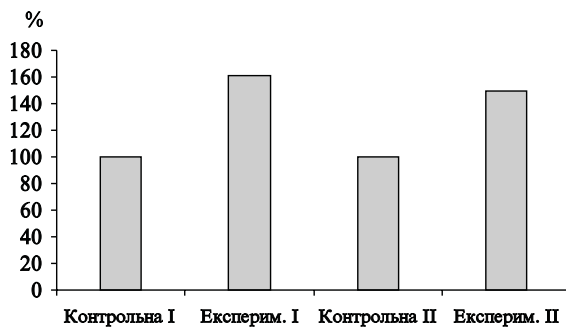


Рис. 2. Зміни вмісту ЦІК в сироватці крові досліджуваних тварин

Зростання вмісту ЦІК у сироватці крові щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом вказує на посилення інтенсивності утворення цих комплексів або/та на порушення механізмів їхньої елімінації. Імунні комплекси видаляються з організму за допомогою різних клітинних, біохімічних і ензиматичних процесів системою мононуклеарних і тканинних фагоцитів. Високі концентрації ЦІК при ефективній роботі

фагоцитів самі по собі не зумовлюють патологічно значуще відкладення імунних комплексів, але навіть незначне підвищення ЦІК при зниженому або паралізованому фагоцитозі може призвести до цього. Дуже важливе значення має функціональний стан печінки, де і відбувається руйнування імунних комплексів ретикулоендотеліоцитами. При фагоцитозі ЦІК різко зростають поглинання кисню, витрата глюкози, накопичення молочної кислоти. Така активація метаболізму супроводжується «окиснювальним вибухом» і споживанням великої кількості енергії. При функціональній недостатності системи макрофагів печінки різко послаблюється процес елімінації ЦІК [24]. Найбільш патогенними є імунні комплекси середнього розміру, що тривало циркулюють у судинному руслі і здатні ініціювати в тканинах ланцюг послідовних патологічних процесів [22, 23]. Вони можуть взаємодіяти з лімфоцитами і нейтрофілами, змінюючи їх функціональний стан, блокувати Fc-рецептори B-лімфоцитів, що призводить до зниження продукції антитіл.

Висновки

У крові щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом спостерігаються виражені порушення з боку гуморальної ланки імунітету, які проявляються зростанням функціональної активності B-лімфоцитів з підвищенням вмісту основних класів сироваткових імуноглобулінів (A, M, G) і збільшенням вмісту циркулюючих імунних комплексів, що пов'язано з посиленням інтенсивності їх утворення і/або порушенням механізмів елімінації.

Перспективність дослідження. В перспективі наші дослідження будуть продовжені шляхом вивчення показників гуморального імунітету в бронхоальвеолярному змиві щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом і за умов застосування коригувальних чинників.

Список літератури

1. Палійчук І. В. Вміст імуноглобулінів (IgM, IgG, IgE) у сироватці крові хворих на протезні стоматити різного генезу / І. В. Палійчук, М. М. Рожко, Р. В. Куцик // Галицьк. лікарськ. вісник. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 87–90.

2. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник; 3-е изд., доп. – К.: Полиграф плюс, 2006. – 482 с.
3. Шаповалова І. О. Рівень циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом / І. О. Шаповалова // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11, № 4. – С. 193–195.
4. Осипов С. Г. Методы определения циркулирующих иммунных комплексов (обзор литературы) / С. Г. Осипов, В. В. Еремеев, В. И. Рудиев // Лаб. дело. – 1983. – № 11. – С. 3–7.
5. Терьошин В. О. Вплив циклоферону на рівень циркулюючих імунних комплексів та їх фракційний склад у хворих на неалкогольний стеатогепатит / В. О. Терьошин // Укр. морфол. альманах. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 87–90.
6. Печень и иммунологическая реактивность / И.Н. Алексеева, Т.М. Брызгина, С.И. Павлович, Н.В. Ильчевич. – К.: Наук. думка, 1991. – 168 с.
7. Назар П. С. Особливості змін показників клітинного імунітету у хворих на алкогольне ураження печінки / П. С. Назар, О. І. Осадча, М. М. Левон // Клін. та експерим. патологія. – 2012. – Т. XI, № 1 (39). – С. 119–121.
8. Прудникова І. В. Стан клітинної ланки імунітету у хворих на цироз печінки невірусного генезу на тлі нейроциркуляторної дистонії / І. В. Прудникова // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11, № 6. – С. 154.
9. Андрейчин М. А. Клінічна імунологія та алергологія / М. А. Андрейчин, В. В. Чоп'як, І. Я. Господарський. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 372 с.
10. Куценко С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. – СПб, 2002 // Режим доступу до журн.: <http://www.medline.ru/public/monografy/toxicology/contents1p>
11. Degano B. Nitric oxide production by the alveolar compartment of the lung in cirrhotic patients / B. Degano // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 34. – P. 138–144.
12. Fallon M. B. Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease. Hepatopulmonary syndrome / M. B. Fallon // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39. – P. 138–142.
13. Rodriguez-Roizin R. Hepatopulmonary syndrome – a liver-induced lung vascular disorder / R. Rodriguez-Roizin, M. J. Krowka // New England J. Medicine. – 2008. – Vol. 358. – P. 2378–2387.
14. Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and hepatopulmonary syndrome / M. B. Fallon, G. A. Abrams, J. W. McGrath [et al.] // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 272. – P. 779–784.
15. Multiple pathogenic factor-induced complications of cirrhosis in rats: A new model of hepatopulmonary syndrome with intestinal endotoxemia / Hui-Ying Zhang, De-Wu Han, Zhong-Fu Zhao [et al.] // World J. Gastroenterology. – 2007. – Vol. 13 (25). – P. 3500–3507.
16. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические методы исследования в клинике / Е. Ф. Чернушенко, Л.С. Когосова. – К.: Здоров'я, 1978. – 159 с.
17. Журавлєва Л. В. Влияние комбинированной терапии на иммунный статус больных гипертонической болезнью с нарушением функции печени / Л. В. Журавлєва, О. Н. Ковалєва // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 5 (31). – С. 11–15.
18. Correlation between hepatic morphology and immunoglobulins and antibodies to Escherichia coli in cirrhosis / H. Prytz, M. Jorneboe, P. Christoffersen [et al.] // Gut. – 1977. – Vol. 18. – P. 28–32.
19. Павлова И. Е. Влияние спленэктомии на состояние иммунной системы у больных с синдромом портальной гипертензии: отдаленные результаты / И. Е. Павлова // Вестник С.-Пб. ун-та. – 2007. – Сер. 11, Вып. 3. – С. 118–127.
20. Марущак М. І. Особливості патогенетичних механізмів ендогенної інтоксикації та гуморального імунітету при експериментальному гострому ураженні легень / М. І. Марущак // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 3. – С. 108–112.
21. Матвеев С. Б. Оценка эндогенной интоксикации по показателям среднемолекулярных пептидов при неотложных состояниях / С. Б. Матвеев, Н. В. Федорова, М. А. Годков // Клин. лаб. – 2009. – № 5. – С. 16–18.

22. Ward P. A. Oxidative stress: acute and progressive lung injury / P. A. Ward // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2010. – Vol. 1203. – P. 53–59.

23. Лебедева Е. С. Влияние иммуносупрессии на пневмотоксический эффект диоксида азота / Е. С. Лебедева, Т. Н. Преображенская, И. В. Двораковская // Биомед. журн. – 2012. – Т. 13. – С. 103–111.

24. 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.

И. Я. Криницкая

ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У КРЫС С МОДЕЛИРОВАННЫМ ГЕПАТО-ПУЛЬМОНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

В эксперименте на крысах с моделированным гепатопульмональным синдромом исследовано изменение показателей гуморального иммунитета и содержания циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови. Результаты исследования указывают на выраженные нарушения со стороны гуморального звена иммунитета, которые проявляются ростом функциональной активности В-лимфоцитов сповышением содержания основных классов сывороточных иммуноглобулинов (А, М, G) и увеличением содержания циркулирующих иммунных комплексов.

Ключевые слова: гуморальный иммунитет, кровь, циркулирующие иммунные комплексы, гепатопульмональный синдром.

I. Ya. Krynytska

INDEXES OF HUMORAL IMMUNITY IN RATS WITH MODULATED HEPATOPULMONARY SYNDROME

In experiments on rats with modulated hepatopulmonary syndrome the changes in the indexes of humoral immunity in blood were studied. Results of the investigation indicate a pronounced imbalance of humoral immunity, manifested by increasing of functional activity of B-lymphocytes with increasing content of the major classes of serum immunoglobulins (A, M, G) and increasing content of circulating immune complexes.

Key words: humoral immunity, blood, circulating immune complexes, hepatopulmonary syndrome

Поступила 11.03.13

УДК 577.125. 53:577.15:543. 395:616. 831

*О.А. Наконечна, С.О. Стеценко, Д.І. Маракушин, І.А. Вишницька**

Харківський національний медичний університет

**Луганський державний медичний університет*

ВПЛИВ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ НА ФОСФОЛІПІДНИЙ СКЛАД І АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТНИХ МЕМБРАНОВ'ЯЗАНИХ КОМПЛЕКСІВ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ

Вивчено вплив простих поліефірів на основі пропіленгліколей, гліцеролу та пентолу на фосфоліпідний склад і активність ферментних мембранозв'язаних комплексів гіпокампа щурів. Ксенобіотики на 30-ту добу за умов перорального введення у дозі 1/100 ДЛ₅₀ призводять до змін вмісту фосфоліпідних фракцій, зниження активності Na⁺, K⁺-АТФази синапсом і сукцинатдегідрогенази мітохондрій, що свідчить про мембранотропну дію речовин.

Ключові слова: *проті поліефіри, фосфоліпіди, мембранозв'язуючі комплекси, сукцинатдегідрогеназа.*

Дослідження механізмів дії екзогенних хімічних сполук на організм людини – одна з пріоритетних задач сучасної ксенобіохімії [1]. Особливу актуальність при цьому набуває з'ясування структурно-функціонального стану клітинних мембран. Біологічна активність більшості хімічних сполук значною мірою опосередковується через мембранні механізми, впливаючи на фосфоліпідний склад і активність мембранозв'язаних ферментів. До хімічних сполук, з якими тісно контактує людина, відносяться прості поліефіри на основі пропіленгліколей, гліцеролу та пентолу. Останні характеризуються великими об'ємами виробництва, широким використанням у промисловості та побуті, надходженням до водних екосистем, у тому числі й до джерел питного водопостачання [2]. На даний час недостатньо вивченим є вплив простих поліефірів на основі пропіленгліколей, гліцеролу та пентолу на стан нервової системи, на рівні якої, як відомо, здійснюється реалізація багатьох ефектів. Особливості фізико-хімічних властивостей простих поліефірів, зокрема наявність гідрофільних і гідрофобних груп, здатність до хімічних перетворень з утворенням біоло-

гічно активних сполук [3] дозволяють припустити можливість проникнення цих речовин і продуктів їх деструкції крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Метою даної роботи було вивчення вмісту фосфоліпідів, активності Na⁺, K⁺-АТФази і сукцинатдегідрогенази у синапсомальній і мітохондріальній фракціях гіпокампа щурів за умов тривалої дії простих поліефірів у дозі 1/100 ДЛ₅₀.

Матеріал і методи. Вивчення впливу простих поліефірів на основі пропіленгліколей, гліцеролу та пентолу на організм проводили з використанням тривалих (30 діб) експериментів на 40 статевозрілих щурах-самцях лінії WAG масою 180–220 г. Досліджували дію простих поліефірів на основі пропіленгліколей з молекулярною масою 2106 (ПГ-2106), на основі гліцеролу та пропіленгліколей з молекулярною масою 1136 (ГлПГ-1136), простих поліефірів на основі пентолу і пропіленгліколей з молекулярною масою 700 (ПнПГ-700). Тварин утримували у стаціонарних умовах віварію при постійній температурі та природному освітленні, маніпуляції над ними проводили відповідно до типових положень з питань біоетики. Щурів

© О.А. Наконечна, С.О. Стеценко, Д.І. Маракушин, І.А. Вишницька, 2013

піддавали пероральній затравці за допомогою металевого зонда водними розчинами щоденно одноразово протягом 30 діб у дозі 1/100 ДЛ₅₀, що відповідно складало 0,0145 г/кг маси тварин для ПГ-2106; 0,015 г/кг для ГлПГ-1136 та 0,15 г/кг для ПнПГ-700. Тваринам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. В дослідних і контрольній групах було по 10 тварин. По закінченні експерименту тварин декапітували гільйотинним ножом, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію у дозі 50 мг/кг маси. Для отримання гомогенату головного мозку наважку тканини подрібнювали на холоді й гомогенізували протягом 1–2 хв в охолодженому середовищі виділення, що складалося з 0,32 М сахарози на 0,05 М трис-НСІ буфері, рН 7,4. Співвідношення тканина/середовище (маса/об'єм) складало 1 г/9 мл. Ядра і незруйновані клітини віддаляли шляхом центрифугування при 600 g протягом 10 хв. Надосадову рідину використовували для отримання мітохондріальної й синаптосомальної фракцій. На першому етапі супернатант центрифугували при 9000 g протягом 20 хв, осад суспендували у 2,5 мл 0,32 М сахарози. Суспензію нашаровували на 10 мл 0,8 М сахарози і центрифугували при 9 000 g протягом 25 хв. Осад, який містить важкі синаптосоми та мітохондрії, суспендували в 2,5 мл 0,32 М сахарози, нашаровували на 10 мл 1,1 М сахарози і центрифугували протягом 20 хв при 20 000 g. Синаптосоми осаджували центрифугуванням при 20 000 g протягом 30 хв. Для контролю чистоти отриманих фракцій проводили мікроскопічний аналіз осадів синаптосом і міжфракційної межі. Для вивчення фосфоліпідного складу синаптосом гіпокампа головного мозку екстракцію ліпідів проводили за методом М. Кейтса [4]. Екстракцію проводили сумішшю хлороформ-метанол-NH₄ОН (7 н) у співвідношенні 120 : 70 : 9, випаровування екстрактів – у струмі сухого азоту. Для розділення індивідуальних фосфоліпідів на фракції використовували метод двомірної мікротонкошарової хроматографії [5]. Ідентифікацію фосфоліпідів проводили за стандартними розчинами і за допомогою специфічних реакцій. Кількісний вміст загальних і індивідуальних фосфоліпідів у ліпідних екстрактах оцінювали за кількістю

неорганічного фосфору, який визначали за допомогою молібденового реагенту [6]. Дослідження Na⁺, K⁺-АТФазної активності в синаптосомах головного мозку щурів проводили спектрофотометричним методом шляхом визначення кінцевого продукту АТФазних реакцій після утворення забарвленого комплексу з молібдатом амонію [7]. Дослідження активності сукцинатдегідрогенази мітохондріальної фракції головного мозку проводили колориметрично за допомогою 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразольного броміду й синього формазану [8]. Цифровий матеріал статистично обробляли з використанням t-критерію Стьюдента. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали p<0,05.

Результати та їх обговорення. Особливу чутливість до дії зовнішніх або внутрішніх факторів, як відомо, виявляє гіпокамп. Крім того, цій відділ головного мозку є відповідальним за важливі процеси, а саме формування емоційного стану [9]. На 30-ту добу ПГ-2106 і ГлПГ-1136 у дозі 1/100 ДЛ₅₀ порівняно з контролем достовірно значуще збільшували вміст фосфатидилхоліну (відповідно на 8 і 10 %), сфінгомієліну (на 27 і 18 %) і знижували вміст фосфатидилінозитулу (на 25 і 34 %), фосфатидилсерину (на 23 і 32 %). ПнПГ-700 при цьому виявляв менш виразний ефект, а саме він достовірно впливав на зміну вмісту лише фосфатидилінозитулу (на 20 %), зміни інших фосфоліпідних фракцій синаптосом гіпокампа були недовірними й практично дорівнювали значенням в контролі (табл. 1).

Виявлені зміни співвідношення фосфоліпідних фракцій синаптосом гіпокампа щурів є вагомою причиною порушення структурно-функціональної активності мембран нейронів, зокрема активності мембранозв'язаних ферментних комплексів.

Відомо, що Na⁺, K⁺-АТФаза приймає участь у механізмах збудження та створення трансмембранного потенціалу нейронів, виконує суттєву роль в організації відповіді клітини на різноманітні стимули, функціонує за механізмом Na⁺, K⁺-насосу [10].

На 30-ту добу дії простих поліефірів у дозі 1/100 ДЛ₅₀ активність Na⁺, K⁺-АТФази синаптосом головного мозку щурів зни-

Таблиця 1. Вміст фосфоліпідних фракцій синапсом гіпокампа щурів на 30-ту добу дії простих поліефірів у дозі 1/100 ДЛ₅₀ (M±m; n=10)

Речовина	Фосфатидилхолін	Фосфатидилетаноламін	Фосфатидилінозитол	Фосфатидилсерин	Сфінгомієлін
Контроль	48,6±1,4	34,5±1,9	8,9±0,8	4,7±0,3	3,3±0,2
ПГ-2106	52,6±1,5*	31,7±2,5	6,7±0,9*	3,6±0,3*	4,2±0,3*
ГлПГ-1136	53,4±2,1*	33,9±3,8	5,9±0,7*	3,2±0,4*	3,9±0,2*
ПнПГ-700	50,9±4,7	32,8±3,1	7,1±0,8*	4,1±0,5	3,6±0,4

Примітки: 1. Вміст виражений у % від загальної кількості фосфоліпідів, вміст загальних фосфоліпідів у контрольній групі тварин становив (864,7±26,9) нмоль/мг білка, у дослідних групах – в середньому (907,5±35,2) нмоль/мг білка.

2. *p<0,05 відносно контролю.

жувалася в середньому на 27 % порівняно з контролем (табл. 2).

(табл. 2). Виявлене зменшення активності мембранозв'язаних ферментних комплексів у

Таблиця 2. Активність Na⁺, K⁺-АТФази у синапсомальній фракції та сукцинатдегідрогенази у мітохондріальній фракції клітин головного мозку щурів на 30-ту добу дії простих поліефірів у дозі 1/100 ДЛ₅₀ (M±m; n=10)

Речовина	Na ⁺ , K ⁺ -АТФаза, мкмоль P _i /год·мг білка	Сукцинатдегідрогеназа, мкмоль/год·мг білка
Контроль	13,7 ± 0,61	97,1 ± 4,1
ПГ-2106	9,9 ± 0,76*	72,3 ± 2,8*
ГлПГ-1136	8,6 ± 0,75*	69,5 ± 3,0*
ПнПГ-700	11,4 ± 0,97*	82,1 ± 3,5*

Примітка. *p<0,05 відносно контролю.

Зниження активності Na⁺, K⁺-АТФази може вказувати на наявність патологічних процесів у головному мозку щурів при тривалій дії досліджуваних сполук. Оскільки фосфоліпіди займають важливе місце у структурно-функціональній організації транспортних АТФаз, то не виключено, що зміна активності ферменту може бути зумовлена впливом речовин і продуктів їх деструкції на фосфоліпідний склад клітин головного мозку. Відомо, що структурна цілісність субклітинних органел, передусім мітохондрій, також обумовлена ліпідними компонентами. Зміни фізико-хімічного складу значною мірою відображаються на активності їх ферментів. Так, активність сукцинатдегідрогенази в мітохондріальній фракції знижувалася в середньому на 23 % при дії всіх сполук у дозі 1/100 ДЛ₅₀ порівняно з контролем. Особливо активність цього показника змінювалася під впливом ГлПГ-1136 – на 28 %

головному мозку щурів залежить від зміни їх фосфоліпідного складу.

Висновки

Тривала дія простих поліефірів на основі пропіленгліколей, гліцеролу та пентолу в дозі 1/100 ДЛ₅₀ характеризується зміною фосфоліпідного складу, зниженням активності Na⁺, K⁺-АТФазної системи синапсом і сукцинатдегідрогеназного мембранозв'язаного ферментного комплексу мітохондрій головного мозку щурів. У механізмах біологічної дії простих поліефірів суттєвою ланкою є вплив на ЦНС, який супроводжується мембранотропним ефектом, що викликає дисфункцію внутрішньоклітинного метаболізму. Такі порушення структурно-функціонального стану мембран здатні формувати широкий спектр різних патологічних процесів.

Список літератури

1. *Марченко М. М.* Біохімічна біотрансформація ксенобіотиків у організмі / М. М. Марченко, О. В. Кеца, М. М. Великий. – Чернівці : Чернівецький нац. ун-т, 2011. – 280 с.
2. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов / В. И. Жуков, О. В. Зайцева, О. А. Наконечная [и др.]. – Харьков : Торнадо, 2000. – 438 с.
3. *Наконечна О. А.* Біотрансформація простих поліефірів в організмі щурів / О. А. Наконечна, С. О. Стеценко, Л. Г. Пісковська // Матер. XVII Междунар. научн.-техн. конф. «Экология и здоровье человека. Охрана водного и воздушного бассейнов. Утилизация отходов». – Щелкино, АР Крым, 1–5 июня 2009 г. – Харьков, 2009. – Т. 1. – С. 208–211.
4. *Кейтс М.* Техника липидологии / М. Кейтс. – М. : Мир, 1975. – 322 с.
5. *Орехович В. Н.* Современные методы в биохимии / В. Н. Орехович. – М. : Медицина, 1977. – 371 с.
6. *Brockhuse R. M.* Phospholipids structure of erythrocytes and hepatocytes / R.M. Brockhuse // Clin. Biochem. – 1974. – Vol. 14, № 3. – P. 157–158.
7. *Казеннов А. М.* Исследование активности Na, K-АТФазы в эритроцитах млекопитающих / А. М. Казеннов, М. Н. Маслова, А. Д. Шалабодов // Биохимия. – 1984. – № 7. – С. 1089–1094.
8. *Abe K.* Measurement of cellular 3-(4,5-dimethylazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide (MTT) reduction activity and LDH release using MTT / K. Abe // J. Neurosci. Res. – 1974. – № 38. – P. 325–329.
9. *Зозуля Ю. А.* Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга / Ю. А. Зозуля, В. А. Барабой, Д. А. Сутковой. – М. : Знание, 2000. – 344 с.
10. *Болдырев А. А.* Окислительная устойчивость Na⁺, K⁺-АТФазы / А. А. Болдырев, Е. Г. Курелла, О. В. Тюлина // Доклады АН СССР. – 1995. – Т. 342, № 4. – С. 546–548.

О.А. Наконечная, С.А. Стеценко, Д.И. Маракушин, И.А. Вишницкая

ВЛИЯНИЕ ПРОСТЫХ ПОЛИЭФИРОВ НА ФОСФОЛИПИДНЫЙ СОСТАВ И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТНЫХ МЕМБРАНОСВЯЗАННЫХ КОМПЛЕКСОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Изучено влияние простых полиэфиров на основе пропиленгликолей, глицерола и пентола на фосфолипидный состав и активность ферментных мембраносвязанных комплексов гиппокампа крыс. Ксенобиотики на 30-е сутки перорального введения в дозе 1/100 ДЛ₅₀ приводят к изменению содержания фосфолипидных фракций, снижению активности Na⁺, K⁺-АТФазы синапсомом и сукцинатдегидрогеназы митохондрий, что свидетельствует о мембранотропном действии веществ.

Ключевые слова: *простые полиэфиры, фосфолипиды, мембраносвязанные комплексы, сукцинатдегидрогеназа.*

О.А. Nakonechna, S.O. Stetsenko, D.I. Marakushyn, I.A. Wishnytska

INFLUENCE OF POLYETHERS ON PHOSPHOLIPID COMPOSITION AND ACTIVITY OF ENZYMATIC MEMBRANE-BOUND COMPLEXES IN RATS BRAIN

The influence of polyethers based on propylene glycols, glycerol and pentol on the phospholipid composition and enzymatic membrane-bound complex activity in rats brain was studied. On the 30th days xenobiotics at a dose of 1/100 LD₅₀ caused changes in the phospholipid composition of brain cells and reduced activity of the Na⁺ and K⁺-ATP system of synaptosomes and succinate dehydrogenase membrane-bound complex of mitochondria, thereby indicating their membrane-acting effect, dehydrogenase.

Key words: *polyethers, phospholipids, membrane-bound complexes.*

Поступила 10.12.12

УДК 612.821.83-089.843-092.9

Т.М. Воробьёва, О.Г. Берченко

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

ЗНАЧЕНИЕ ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РЕАКЦИИ В ВОССТАНОВЛЕНИИ КОГНИТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ В УСЛОВИЯХ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

На модели эмоционального стресса у крыс исследованы нарушения когнитивных процессов при выполнении условно-рефлекторной реакции избегания. Показано значение ориентировочно-исследовательской реакции в восстановлении когнитивных нарушений общей и эмоциональной активности под влиянием аллотрансплантации комплекса эмбриональных тканей передних отделов неокортекса и *locus coeruleus*.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, ориентировочно-исследовательские реакции, стресс, нейротрансплантация.

Наши предыдущие исследования, проведенные на собаках, крысах и приматах [1–5], показали, что эмоциональные стрессы, возникающие вследствие зоосоциальных конфликтов и стохастического воздействия экзогенных факторов, приводят к поломке важного звена в формировании целенаправленного поведения – когнитивных процессов. Следует подчеркнуть значение в механизмах этих нарушений неугасимой ориентировочно-исследовательской реакции, которая в норме является проявлением особой потребности и не уступает по своей силе фундаментальным биологическим потребностям (питьевой, пищевой, защитной, продления рода). Её приспособительная функция состоит в том, что она обеспечивает запись и оптимальный уровень анализа информации, чтобы осуществить мгновенную фиксацию следа. Отсюда, ускоренная выработка защитного условного рефлекса не всегда биологически целесообразна, потому что она нарушает программу ранее выработанного условно-рефлекторного стереотипа положительных и отрицательных условных рефлексов с последующей их полной поломкой. Нами изучены эффекты возможного

восстановления когнитивных функций под влиянием трансплантации эмбриональных нервных тканей. Важное преимущество трансплантации эмбриональных тканей мозга над другими биотехнологиями нейротрансплантаций состоит в том, что тканевые нейротрансплантаты, наряду с продукцией нейромедиаторов, содержат нейротрофические факторы дифференцировки нервных клеток, роста аксонов и дендритов, что значительно облегчает репаративный нейрогенез [6, 7].

Целью данного исследования явилось изучение влияния внутримозговой трансплантации комплекса эмбриональных тканей мозга передних отделов неокортекса и *locus coeruleus* на динамику восстановления когнитивных функций у крыс при эмоциональном стрессе.

Материал и методы. Исследования выполнены в хроническом эксперименте с использованием 24 нелинейных белых крыс-самцов половозрелого возраста массой от 250 до 280 г. Когнитивные процессы у животных исследовали с использованием условно-рефлекторной реакции избегания, которую вырабатывали в течение 21–23 опытных дней [3, 4].

© Т.М. Воробьёва, О.Г. Берченко, 2013

Одним из критериев формирования условно-рефлекторной деятельности являлись межсигнальные реакции: они возникали в конце паузы между действием условного сигнала. В этот период крысы проявляли беспокойство и резко перебежали в другую камеру, иногда отмечалось несколько сигнальных реакций в один межсигнальный период. Эти реакции, видимо, были связаны с механизмом отсчёта времени. Реакции проб наблюдались после реализации условного рефлекса: животные осторожно лапками прикасались к полу покинутой камеры (где только что получили удар током) либо на звук метронома подбежали к окну и не решались перейти в безопасный отсек, поднимали лапки, проявляли нерешительность в выполнении движения.

При анализе условных рефлексов учитывались латентные периоды и процентное содержание условных рефлексов от количества сочетаний предъявляемых условных и безусловных раздражителей, экстраординарные реакции, реакции проб, реакции безусловно-рефлекторного избегания, ориентировочно-исследовательские реакции, груминг, вегетативные компоненты (частота сердечных сокращений и дыхания). Степень выраженности ориентировочно-исследовательской активности оценивали по 3-балльной шкале: умеренная – 1 балл, повышенная – 2 балла, неугасимая – 3 балла.

В процессе выработки условных рефлексов выделяли ряд последовательных стадий: I – стадия организации первого условного рефлекса, II – стадия неустойчивого формирования условных рефлексов, III – стадия стабильных условно-рефлекторных ответов.

Экспериментальный невроз вызывали путём создания конфликтной ситуации в группе крыс при хроническом изолированном непрерывном воздействии звука силой 49 дБ и частотой 8 кГц, предъявляемого в течение 20 мин на протяжении 6 опытных дней. Затем вводили дополнительный раздражитель – электрокожное болевое воздействие при напряжении электрического тока от 18 до 20 В. Сочетанное воздействие звука и электрического тока на группу животных применяли также в вероятностном режиме от 20 до 25 мин на протяжении 14 опытных дней.

Аллотрансплантацию комплекса эмбриональных тканей (лобно-височных отделов коры и голубоватого пятна) 17–18-дневной гестации производили в передние отделы неокортекса [8]. Операцию нейротрансплантации осуществляли под кетаминным наркозом. Стереотаксические координаты локализации трансплантата рассчитывали по картам Е. Фифковой и Д. Маршалла [9].

Результаты исследований статистически обрабатывали с использованием непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. Исследование условно-рефлекторной реакции избегания у животных 1-й группы (контроль) показало быстрое формирование первых условно-рефлекторных ответов (I стадия). В среднем по группе возникновение первого условно-рефлекторного ответа отмечалось при $27,7 \pm 6,9$ сочетаниях условного сигнала с безусловным подкреплением (раздражение конечностей электротоком). На начальных этапах выработки условно-рефлекторной реакции активного избегания отмечались выраженные ориентировочно-исследовательские реакции, сопровождавшиеся такими вегетативными проявлениями, как сердцебиение, пароксизмальное дыхание, двигательное беспокойство, вокализация. По мере обучения степень проявления ориентировочно-исследовательской и отрицательно-эмоциональных реакций снижалась у 40 % крыс, отмечались реакции проб. Латентный период первого условно-рефлекторного ответа составлял $(11,4 \pm 3,1)$ с.

На II стадии (нестабильных условных рефлексов), когда условно-рефлекторная реакция на раздражитель сформировалась, но её проявления имели вероятностный характер, крысы были относительно спокойными, ориентировочно исследовательская реакция носила фазовый характер. Количество сочетаний условного сигнала и безусловного подкрепления в условиях формирования II стадии составляло $61,1 \pm 1,4$; содержание условных рефлексов от количества сочетаний условного и безусловного раздражителей на стадии нестабильных условных рефлексов – 47,2 %. Латентные периоды возникновения условно-рефлекторных реакций были нестабильными и составляли от 5 до 13 с.

На III стадии (стабильных условных рефлексов) число условных рефлексов активного избегания болевого подкрепления увеличивалось до 83,2 %. Латентные периоды условных рефлексов на этой стадии составляли $(6,4 \pm 0,6)$ с. Ориентировочно-исследовательская активность, двигательные акты были направлены на успешное выполнение условно-рефлекторной реакции избегания. В межсигнальных паузах реакций проб не наблюдалось, число экстрасигнальных реакций отмечалось изредка.

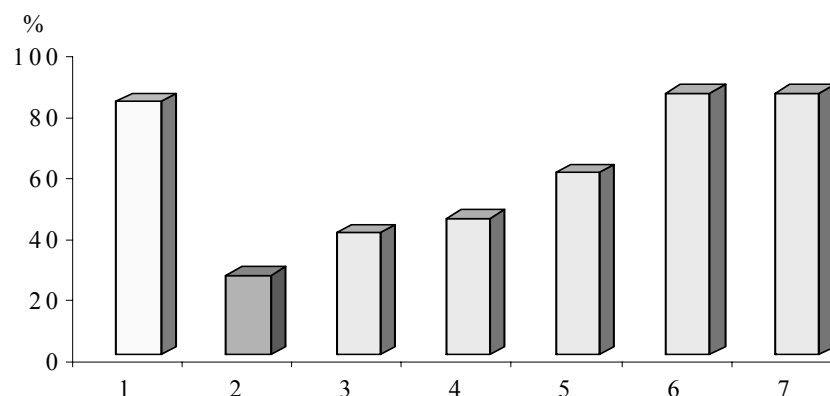
Как показал ряд исследований, воздействие звука и электрокожного болевого раздражения приводило к двигательному беспокойству с вертикальными стойками и неугасимой ориентировочно-исследовательской реакцией, вокализацией и тахикардией. Однако нарушение условных рефлексов выявлялось только у 21 % животных, поэтому для усиления зооконфликтной ситуации был введён стохастический дополнительный раздражитель – электрокожное болевое воздействие.

Через 14 дней сочетанного комплексного действия раздражителей на экстрарецепторы крыс и зоосоциальных конфликтных взаимодействий отмечалось развитие неугасимой ориентировочно-исследовательской реакции, которая не являлась целесообразной, а усиливала механизмы нарушений когнитивных функций. У 70 % крыс было выявлено нарушение в условно-рефлекторной деятельности, что проявлялось резким угнетением условно-рефлекторных реакций активного

избегания. Количество условных рефлексов активного избегания составляло 26,1 %, что ниже значений, полученных у интактных крыс на II и III стадиях формирования условно-рефлекторных ответов.

Исследование поведения крыс с экспериментальным неврозом и внутримозговой трансплантацией комплекса эмбриональных тканей неокортекса и голубоватого пятна позволило в течение 19 дней наблюдений выявить положительную динамику восстановления ориентировочно-исследовательской деятельности как универсального механизма адаптации, условно-рефлекторной деятельности, эмоциональных и вегетативных реакций (рисунок).

Исследование условно-рефлекторной активности животных через 7 дней после нейротрансплантации выявило возрастание до 40 % числа условно-рефлекторных ответов в сравнении с показателями, зарегистрированными после хронического стресса. Латентные периоды условных рефлексов были достоверно выше в сравнении с показателями контроля и стресса. У большинства крыс отмечалась нерешительность в выполнении условно-рефлекторного акта. В ответ на звук метронома животные подходили к окну и замирали, но были и частичные переходы в другой безопасный отсек (только передними лапками). Повидимому, в стадии афферентного синтеза функциональной системы поведенческого акта мнестические следы, извлечённые из «кладовых» прошлого опыта и его результата, были ослаблены и недостаточны для прогноза



Влияние нейротрансплантации на динамику восстановления условных рефлексов у крыс с экспериментальным неврозом:

1 – фон; 2 – экспериментальный невроз;

3, 4, 5, 6, 7 – соответственно 7-й, 10-й, 11-й, 16-й и 19-й дни после нейротрансплантации

модели будущего результата (акцептора результата действия), они не являлись стимулом для эфферентных путей, и поэтому реализации условного рефлекса не происходило.

Спустя 10 дней после нейротрансплантации наблюдалось изменение отдельных компонентов условно-рефлекторной деятельности. Это проявлялось в усилении выраженности ориентировочно-исследовательских реакций в ответ на действие, снижении латентных периодов условных реакций, значения которых достигали уровня фона. В то же время количество условно-рефлекторных ответов практически не отличалось от такого на 7-й день после нейротрансплантации и составляло 45 % (рисунок). Важно отметить, что на 11-й день после трансплантации только у отдельных животных наблюдалось полное восстановление программы выполнения условно-рефлекторного поведения, сопровождаемого только на начальном этапе ориентировочно-исследовательской реакцией, хотя крысы при этом были напряжены и насторожены. Однако в целом по группе количество условных сигналов отражало состояние готовности к выполнению условных рефлексов. В этот период количество рефлекторных ответов увеличивалось (рисунок).

На 16-й день после нейротрансплантации у всех крыс происходило восстановление программы условных рефлексов, их количество составляло 86 %. Ориентировочно-исследовательские, двигательные, эмоциональные, вегетативные компоненты обеспечения условно-рефлекторной деятельности были направлены на реализацию условных рефлексов. Очевидно, направленное вмешательство в активность норадренергических и холинергических систем мозга посредством нейротрансплантации эмбриональных тканей, синтезирующих нейромедиаторы, облегчает процессы восстановления памяти у крыс с экспериментальным неврозом. Рассматривая реализацию условных рефлексов у этих животных с позиций функциональной системы П. К. Анохина [10], можно предположить, что мгновенное извлечение накопленного опыта и включение энграмм памяти в акцептор результата действия

аналитико-синтетического механизма оценки модели будущего результата и наличной информации, поступающей по обратной связи в акцептор результата действия, обусловлено восстановлением нейротрансплантацией нейротрансмиттерных механизмов памяти. Об этом свидетельствуют и результаты исследований, в которых показано восстановление числа условных рефлексов до уровня фона, т. е. до формирования у крыс эмоционального стресса.

Таким образом, внутримозговая аллотрансплантация комплекса эмбриональных тканей передних отделов неокортекса и голубоватого пятна крысам с эмоциональным стрессом восстанавливает когнитивные функции, исследуемые на модели условно-рефлекторной реакции избегания, эмоциональные реакции и общую физиологическую активность. Положительные эффекты, отмечающиеся в первые (с 7-го по 10-й) дни после нейротрансплантации, по-видимому, обусловлены неспецифическим влиянием нейротрансплантатов, содержащих широкий спектр нейротрофических и ростовых факторов [11–13]. Специфическое влияние нейротрансплантации на когнитивные функции проявляется спустя 16 дней после имплантации, когда вследствие дифференцировки и пролиферации клеток и тканей трансплантата и установления синаптических контактов трансплантат выступает как источник синтеза специфических нейротрансмиттеров.

Выводы

1. На модели эмоционального стресса у крыс, который сопровождался неугасимой ориентировочно-исследовательской реакцией, показаны грубые нарушения аналитико-синтетических функций мозга и когнитивных процессов эмоциональной активности.

2. Аллотрансплантация комплекса эмбриональных тканей передних отделов неокортекса и *locus coeruleus* крысам с эмоциональным стрессом восстанавливает нарушенные когнитивные процессы и уровень ориентировочно-исследовательской реакции, по-видимому, вследствие влияний специфической нейротрансплантации и нейротрофического фактора и его микроокружения.

Список литературы

1. Воробйова Т. М. Вплив мікродоз різних фармакологічних препаратів на умовно-рефлекторну діяльність собак / Т. М. Воробйова // Фізіол. журн. УРСР. – 1961. – Т. 7, № 1. – С. 7–11.
2. Ведяев Ф. П. Модели и механизмы эмоциональных стрессов / Ф. П. Ведяев, Т. М. Воробьева. – К.:Здоров'я, 1983. – 163 с.
3. Воробьева Т. М. Влияние внутримозговой имплантации эмбрионального locus coeruleus на условно-рефлекторную реакцию избегания у крыс с экспериментальной атрофией лобно-височной коры головного мозга / Т. М. Воробьева, Д. А. Бевзюк, О. Г. Берченко // Нейрофизиология. – 2000. – Т. 32, № 1. – С. 36–41.
4. Гончарова А. В. Влияние дистантной имплантации эмбриональной ткани гиппокампа на механизм памяти у крыс с повреждением гиппокампа / А. В. Гончарова, О. Г. Берченко // Биол. вестник. – 1999. – Т. 3, № 1–2. – С. 41–45.
5. Воробьева Т. М. Значение биоадаптивного управления в механизмах восстановления когнитивных функций при алкоголизации / Т. М. Воробьева, О. Г. Берченко // Наркология. – 2010. – № 4. – С. 34–41.
6. Григорян А. С. Клеточная терапия при травме головного мозга / А. С. Григорян, П. В. Кругляков // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 35–42.
7. Активация экспрессии мозгового нейротрофического фактора в зоне имплантации аллогенных и ксеногенных стволовых (прогениторных) клеток нервной ткани у крыс с ишемическим инсультом / В. П. Чехонин, С. В. Лебедев, А. И. Волков [и др.] // Журнал клеточных технологий в биологии и медицине. – 2010. – № 4. – С. 195–198.
8. Воробьева Т. М. Техника трансплантации специфической эмбриональной ткани и ее эффективность / Т. М. Воробьева, О. Г. Берченко, В. В. Гейко // Укр. вісник психоневрології. – Харків, 1995. – Т. 3, Вип. 2 (6). – С. 241–242.
9. Буреш Я. Электрофизиологические методы исследования / Я. Буреш, М. Петрань, И. Захар. – М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1962. – 466 с.
10. Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса / П. К. Анохин, 1968. – 547 с.
11. Neuroprotective and behavioral efficacy of nerve growth factor-transfected hippocampal progenitor cell transplants after experimental traumatic brain injury / M. F. Philips, G. Mattiasson, T. Wieloch [et al.] // J. Neurosurg. – 2001. – Vol. 94. – P. 765–774.
12. Amelioration of ischemia induced neuronal death in the rat striatum by NGF-secreting neural stem cells / G. Andberg, Z. Kokaia, A. Bjurklund [et al.] // Eur. J. Neuroscience. – 1998. – № 10. – P. 2026–2036.
13. McDermott K. L. Delayed administration of basic fibroblast growth (BFGF) attenuates cognitive dysfunction following parasagittal fluid percussion brain injury in the rat / K. L. McDermott, R. Raghupathi, S. Fernandez // J. Neurotrauma. – 1997. – Vol. 14. – P. 191–200.

Т. М. Воробйова, О. Г. Берченко

ЗНАЧЕННЯ ОРІЄНТОВНО-ДОСЛІДНИЦЬКОЇ РЕАКЦІЇ У ВІДНОВЛЕННІ КОГНІТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ПІД ВПЛИВОМ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕМБРІОНАЛЬНИХ ТКАНИН ЗА УМОВ ЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ

На моделі емоційного стресу у щурів досліджено порушення когнітивних процесів під час виконання умовно-рефлекторної реакції уникання. Показано значення орієнтовно-дослідницької реакції у відновленні когнітивних порушень загальної та емоційної активності під впливом алотрансплантації комплексу ембріональних тканин передніх відділів неокортексу і *locus coeruleus*.

Ключові слова: когнітивні порушення, орієнтовно-дослідницькі реакції, стрес, нейро-трансплантація.

T.M. Vorobjova, O. G. Berchenko

ROLE OF ORIENTATE-SEARCHING REACTION IN COGNITIVE PROCESSES RECOVERING UNDER EMBRYONIC TISSUES TRANSPLANTATION INFLUENCE IN EMOTIONAL STRESS CONDITION

Has been discovered cognitive processes dysfunction under the orientate-searching escape reaction realization on the rat emotional stress model. Has been showed the role of orientate-searching reaction in the cognitive dysfunction of general and emotional activity under influence of the neocortex ventral sections and *locus coeruleus* embryonic tissues complex allotransplantation.

Key words: *cognitive dysfunction, orientate-searching reaction, stress, neurotransplantation.*

Поступила 07.02.13

УДК 615.214.22+615.22]: 615.015.4

Э.В. Карнаух

Харьковский национальный медицинский университет

АНТИСТРЕССОВОЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПИРАЦЕТАМА ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ ПО КРИТЕРИЮ ОГРАНИЧЕНИЯ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ФЕРМЕНТЕМИИ И ПРОТЕОЛИЗА

Изучено влияние пирарцетама на активность общей лактатдегидрогеназы, сердечной фракции ЛДГ₁, протеиназы в сыворотке крови и тканях миокарда у крыс в условиях экспериментальной модели острого эмоционального стресса. Повышение активности этих основных маркерных ферментов характеризует развитие стрессогенных деструктивных и дегенеративных изменений в мембранных субклеточных структурах кардиомиоцитов. Ограничение стресс-индуцированной ферментемии и протеолиза под влиянием пирарцетама является проявлением его мембрано- и цитопротекторного действия в отношении кардиомиоцитов. Сохранение структурной целостности кардиомиоцитов можно расценивать как проявление антистрессового кардиопротекторного действия пирарцетама при эмоциональном стрессе.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, лактатдегидрогеназы (общая ЛДГ, ЛДГ₁), протеиназы, миокард, пирарцетам.

Известно, что больные кардиологического профиля наиболее подвержены действию психоэмоциональных стрессорных факторов. Учитывая известное взаимоотношение стресса и основных сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, атеросклероз), клинически важно достоверно оценить риск развития миокардиодистрофий стрессового генеза.

Ферментативная активность миокарда служит ранним и объективным критерием его функционального состояния [1–3]. На основании биохимического исследования активности основных маркерных ферментов можно задолго до клинических проявлений и ЭКГ-подтверждения диагностировать развитие миокардиодистрофий стрессового генеза, чтобы своевременно и целенаправленно включить в состав комплексной терапии сердечно-сосудистой патологии эффективный антистрессовый препарат с кардиопротекторным действием.

Целью данного исследования явилось изучение влияния пирарцетама на активность

основных ферментов, характеризующих структурную целостность кардиомиоцитов у крыс в условиях острого эмоционального стресса.

Материал и методы. Опыты проведены на половозрелых крысах линии Вистар обоего пола. Животных содержали в условиях, соответствующих требованиям «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986). Крысы были разделены на три группы по 6 особей в каждой: 1-я – интактные (служили контролем); 2-я – животные, подвергавшиеся воздействию острого эмоционального стресса (ЭС), и 3-я – которым моделировали ЭС на фоне предварительного введения (за 1–1,5 часа до окончания стрессирования) стресс-протектора из группы ноотропов пирарцетама (200 мг/кг подкожно). Для моделирования острого ЭС была использована реалистическая модель нейрогенного стресса Ф.П. Ведяева «Конфликт афферентных раздражений» [4].

© Э.В. Карнаух, 2013

Для характеристики структурной целостности и степени развития стрессогенных деструктивно-дегенеративных изменений кардиомиоцитов была исследована активность основных маркерных ферментов в сыворотке крови: общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и с учётом тканевой специфичности её пяти изоэнзимов активность сердечной фракции ЛДГ₁, а также активность протеиназ в сыворотке крови и тканях миокарда.

Активность протеиназ в сыворотке крови и тканях миокарда определяли с помощью нового высокочувствительного ферментного метода (чувствительность составляет 10^{-9} – 10^{-10} г), разработанного в Институте терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины (Харьков)*. Метод основан на использовании для протеолитической реакции иммобилизованного субстрата в виде сывороточного альбумина быка (Serva, Германия), содержащего

крови их активность значительно ниже – $(7,40 \pm 0,11)$ мкг·л⁻¹·ч⁻¹. Сывороточная активность общей ЛДГ составляет $(9,100 \pm 0,355)$ мккат/л, активность сердечной фракции ЛДГ₁ – $(0,910 \pm 0,032)$ мккат/л (таблица).

В условиях острого ЭС наблюдается выход тканевых протеиназ в кровь с увеличением их активности в сыворотке крови в 4,2 раза – до $(31,0 \pm 0,18)$ мкг·л⁻¹·ч⁻¹, и снижением на 38 % их активности в тканях миокарда — до $(7,2 \pm 0,29)$ мкг·л⁻¹·ч⁻¹ (по сравнению с контролем, $p < 0,001$). Наряду с этим, в сыворотке крови на 53 % повышается активность общей ЛДГ – до $(13,92 \pm 0,812)$ мккат/л, и в 2,9 раза активность ЛДГ₁ – до $(2,60 \pm 0,352)$ мккат/л (по сравнению с контролем, $p > 0,001$).

Предварительное введение пираретама предотвращает чрезмерную ферментацию и ограничивает стресс-индуци-

Влияние пираретама на активность ферментов в миокарде и сыворотке крови у крыс в условиях острого эмоционального стресса ($M \pm m$; $n = 6$)

Условия опыта	Активность			
	протеиназ в миокарде, мкг·л ⁻¹ ·ч ⁻¹	протеиназ в сыворотке крови, мкг·л ⁻¹ ·ч ⁻¹	общей ЛДГ в сыворотке крови, мккат/л	ЛДГ ₁ в сыворотке, крови, мккат/л
Контроль	11,6±0,72	7,4±0,11	9,10±0,355	0,91±0,032
ЭС	7,2±0,29*	31,0±0,18*	13,92±0,812*	2,60±0,352*
Пираретам+ЭС	15,6±0,72*#	14,2±0,47*#	8,92±0,43#	1,02±0,043#

Примечание. $p < 0,05$; * по сравнению с контролем; # по сравнению с ЭС.

маркерный фермент – пероксидазу из хрена (Calbiochem, США) [5, 6]. Активность общей ЛДГ и ЛДГ₁ определяли с помощью наборов фирмы Labsystems (Финляндия) унифицированным клиническим методом. Цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Наблюдавшиеся изменения расценивали как статистически достоверные при $p < 0,05$.

Результаты. У интактных крыс основная часть протеиназ сосредоточена в тканях миокарда, активность которых составляет $(11,6 \pm 0,72)$ мкг·л⁻¹·ч⁻¹, тогда как в сыворотке

роvanный протеолиз. Пираретам снижает выход тканевых протеиназ в кровяное русло до $(14,2 \pm 0,47)$ мкг·л⁻¹·ч⁻¹ (по сравнению с ЭС, $p < 0,001$), но в миокарде их активность становится выше контрольного уровня и уровня при ЭС – $(15,6 \pm 0,72)$ мкг·л⁻¹·ч⁻¹ ($p < 0,02$). При этом активность общей ЛДГ и ЛДГ₁ в сыворотке крови нормализуется и соответствует контрольному значению – $(8,92 \pm 0,43)$ и $(1,02 \pm 0,043)$ мккат/л соответственно ($p > 0,05$).

Обсуждение результатов. Общая ЛДГ (L-лактат, НАД-оксидоредуктаза) – гликолитический фермент, обратимо катализи-

* Метод разработан на базе биохимической лаборатории под руководством канд. мед. наук Л.М. Самохиной.

рующий окисление L-лактата в пировиноградную кислоту, а в качестве промежуточного акцептора водорода требуется НАД: L-лактат + НАД \leftrightarrow пируват + НАД·Н₂.

Изоэнзим ЛДГ₁ (α -гидроксибутират-дегидрогеназа) происходит из ткани сердца, является мочевиностабильной фракцией. Активность общей ЛДГ в сыворотке крови повышается при всех заболеваниях, сопровождающихся деструкцией тканей, и по её повышению и одновременному повышению активности ЛДГ₁ можно судить о степени повреждения миокарда. Характерно, что эти изменения обнаруживаются задолго до ЭКГ-подтверждения, а степень активности ЛДГ₁ коррелирует с размерами очага деструкции [2, 3].

В последнее время широко изучается новое звено стресс-реализующей системы – усиление реакций ограниченного протеолиза в ответ на действие различных стрессорных факторов. Экстренная мобилизация и перераспределение энергетических и структурных ресурсов клетки, являясь характерной чертой стресс-синдрома, в большинстве случаев приводит к различным деструктивным изменениям мембранных и белковых структур клеток и тканей. При этом отмечается резкое повышение активности протеолитических ферментов [5, 6]. При воздействии стресса достаточной силы эндогенные ингибиторы протеиназ не способны ограничить повреждающее действие продуктов протеолиза на клеточные структуры, что приводит к необратимым морфологическим нарушениям.

В наших опытах острый ЭС сопровождается усилением реакций ограниченного протеолиза. При этом наблюдается выход тканевых протеиназ в кровь с увеличением их активности в сыворотке крови в 4,2 раза и соответствующим снижением в 1,6 раза их активности в тканях миокарда. Наряду с этим, наблюдается повышение в 1,5 раза сывороточной активности общей ЛДГ и в 2,9 раза её сердечной фракции ЛДГ₁.

Разнонаправленное изменение активности протеиназ в миокарде и сыворотке крови, возможно, связано с особенностями механизмов ограничения реакций протеолиза пирарцетамом при его однократном или длительном курсовом применении. Как цикли-

ческое производное ГАМК, содержащее кольцо пирролидона с медиаторной ГАМК-миметической активностью метаболического действия [1], пирарцетам в условиях острого опыта и однократного применения, вероятно, проявляет преимущественно мембраностабилизирующее действие, ограничивая выход активированных стрессом тканевых протеиназ из миокарда в кровяное русло. А для эффективного ограничения протеолиза путём активации эндогенных ингибиторов тканевых протеиназ в миокарде пирарцетаму, как и всем препаратам метаболического типа действия, необходимо не однократное (как в нашей серии опытов), а длительное курсовое введение.

В отношении фермента ЛДГ и его сердечной фракции ЛДГ₁ даже при однократном введении пирарцетама отмечается статистически достоверная нормализация этих показателей в условиях острого ЭС, что свидетельствует о предотвращении грубых стрессогенных деструктивных изменений миокарда [1, 7].

Эффективное предотвращение грубых деструктивных и дегенеративных процессов в кардиомиоцитах и сохранение структурной целостности мембранных структур миокарда под влиянием пирарцетама в условиях острого ЭС подтверждается и данными патоморфологического исследования с помощью трансмиссионной электронной микроскопии, что наглядно иллюстрирует взаимосвязь между структурой и функцией в отношении субклеточных органелл кардиомиоцитов.

Выводы

1. В условиях модели острого эмоционального стресса «Конфликт афферентных раздражений» наблюдается усиление реакций ограниченного протеолиза и стресс-индуцированная ферментемия, что характеризует развитие грубых стрессогенных деструктивных изменений мембранных и белковых структур кардиомиоцитов

2. Применение пирарцетама предотвращает стрессогенную ферментемию и ограничивает стресс-индуцированный протеолиз. Нормализуется активность основных биохимических маркёрных ферментов – общей

ЛДГ і ЛДГ₁. Ограничение реакций протеолиза и предупреждение агрессии протеолитических ферментов в отношении мембранных структур и клеточных органелл кардиомиоцитов в наших опытах характеризуется выраженным снижением выхода тканевых протеиназ в кровяное русло.

3. Биохимические эквиваленты мембрано- и цитопротекторного влияния и сохранения структурной целостности кардиомиоцитов в условиях острого эмоционального стресса можно расценивать как проявление антистрессового кардиопротекторного действия пираретама.

Список литературы

1. Карнаух Е. В. Кардіопротекторні властивості препаратів, які володіють антистрессовою дією: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / Е. В. Карнаух. – К., 2001. – 16 с.
2. Чекман И. С. Биохимическая фармакодинамика / И. С. Чекман. – К.: Здоров'я, 1991. – 200 с.
3. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1982. – С. 241–242.
4. Ведяев Ф. П. Модели и механизмы эмоциональных стрессов / Ф.П. Ведяев, Т.М. Воробьева. – К.: Здоров'я, 1983. – 134 с.
5. Пат. 20171 Україна, МПК С 12 Q 1/38. Спосіб визначення активності протеїназ або їх інгібіторів в біологічних рідинах / Самохіна Л.М., Дубінін А.А. – Опубл. 25.12.97. Бюл. № 6.
6. Самохіна Л. М. Активність протеїназ і α_1 -інгібітора протеїназ при адреналовому стресі у крыс / Л.М.Самохіна, П.А. Калиман // Укр. біохім. журн. – 1994. – № 5. – С. 93–96.
7. Карнаух Э. В. Пираретам: морфофункциональная антистрессовая кардиопротекция по данным электронной микроскопии / Э.В. Карнаух // Медицина сьогодні і завтра. – 2011. – № 3 (52). – С. 28–32.

Е.В. Карнаух

АНТИСТРЕСОВА КАРДИОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ПІРАЦЕТАМУ ПРИ ЕМОЦІЙНОМУ СТРЕСІ ЗА КРИТЕРІЄМ ОБМЕЖЕННЯ СТРЕС-ІНДУКОВАНОЇ ФЕРМЕНТЕМІЇ ТА ПРОТЕОЛІЗУ

Вивчено вплив пірацетаму на активність загальної ЛДГ, серцевої фракції ЛДГ₁, протеїназ у сироватці крові та тканинах міокарда у щурів в умовах експериментальної моделі гострого емоційного стресу. Підвищення активності цих основних маркерних ферментів характеризує розвиток стрессогенних деструктивних і дегенеративних змін у мембранних субклітинних структурах кардіоміоцитів. Обмеження стрес-індукованої ферментемії та протеолізу під впливом пірацетаму є проявом його мембрано- та цитопротекторної дії відносно кардіоміоцитів. Збереження структурної цілісності кардіоміоцитів можна розцінювати як прояв антистрессової кардіопротекторної дії пірацетаму при емоційному стресі.

Ключові слова: емоційний стрес, лактатдегідрогенази (загальна ЛДГ, ЛДГ₁), протеїнази, міокард, пірацетам.

Е. V. Karnaukh

ANTISTRESS CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF PYRACETAM UNDER EMOTIONAL STRESS BY RESTRICTIONS STRESS-INDUCED FERMENTEMIA AND PROTEOLYSIS CRITERION

Studied the effect of Pyracetam on the activity of LDG total, cardiac fraction LDG₁, proteases in the blood and tissues of the myocardium of rats under an experimental model of acute emotional stress. Increased activity of these key marker's enzymes characterizes the development of stressful destructive and degenerative changes in membrane subcellular structures cardiomyocytes. Limitation of stress-induced proteolysis and fermentemia influenced Pyracetam is a manifestation of its membrane- and cytoprotective action on cardiomyocytes. Preservation of the structural integrity of cardiomyocytes can be regarded as a manifestation of antistress cardioprotective effect of Pyracetam under emotional stress.

Key words: emotional stress, lactate dehydrogenase (LDG total, LDG₁), proteinase, myocardium, Pyracetam.

УДК 615.27:612.015.3:546.172.6-31:616.5-001.15-092.9

В.В. Гринь, Т.В. Звягинцева

Харьковский национальный медицинский университет

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ФОТОПРОТЕКТОРНЫМИ СВОЙСТВАМИ НА СОДЕРЖАНИЕ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА КРОВИ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОМ ОБЛУЧЕНИИ КОЖИ МОРСКИХ СВИНОК В ПОСТЭРИТЕМНЫЙ ПЕРИОД

Изучено влияние фотопротекторных препаратов «Мазь тиотриазолина 2%», «Мазь метилурациловая 10%», «Альтан», «Витамин А» на содержание метаболитов оксида азота сыворотки крови при локальном ультрафиолетовом облучении кожи морских свинок в постэритемный период. Установлено, что исследуемые лекарственные средства, достоверно снижая уровень метаболитов оксида азота, повышение которых индуцировано ультрафиолетовым облучением, не приводят к их нормализации в постэритемный период.

Ключевые слова: ультрафиолетовое облучение, оксид азота, мазь тиотриазолина, мазь метилурацила, альтан, витамин А.

В последние годы, наряду с общим ухудшением экологической обстановки, изменением климата, загрязнением атмосферы, возникла проблема, связанная с влиянием на здоровье человека избыточного ультрафиолетового облучения (УФО) [1]. Большинство негативных эффектов УФО связывают с влиянием на иммунитет.

УФО кожи сопровождается ответной реакцией в виде эритемы, во многом определяющей объективную и субъективную оценку тяжести поражения [2]. Эритема – асептическое воспаление кожи альтеративно-экссудативного характера, тесно связанное с иммунитетом, так как оно является ничем иным, как способом реализации иммунных процессов в критической ситуации [3]. Оксид азота (NO) действует как сигнальная молекула между клетками иммунной системы, обладает цитотоксическими и цитостатическими свойствами [4]. Высокий уровень продукции оксида азота является пусковым механизмом развития ранней стадии воспалительной реакции – формирования воспалительного отёка и последующей лейкоцитарной инфильтрации [5]. Однако роль

оксида азота в формировании отдалённых иммунных реакций не установлена.

Среди лекарственных средств фотозащитным действием обладают «Мазь тиотриазолина 2%», «Мазь метилурациловая 10%», «Альтан», «Витамин А». Фотопротекторный эффект этих лекарственных средств, с нашей точки зрения, связан с влиянием на метаболиты оксида азота, в том числе и в отдалённые после УФО сроки.

Целью данной работы было изучение влияния лекарственных средств с фотозащитными эффектами «Мазь тиотриазолина 2%», «Мазь метилурациловая 10%», «Альтан», «Витамин А» на содержание метаболитов оксида азота сыворотки крови морских свинок в постэритемный период УФО кожи.

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

© В.В. Гринь, Т.В. Звягинцева, 2013

«Витамин А» соответственно. Каждая группа включала 6 морских свинок.

Фотопротекторную активность лекарственных средств изучали на модели острого экссудативного воспаления – УФ-эритемы [6]. Эритему вызывали с помощью ртутно-кварцевой лампы ОКН-11М дозой облучения, равной одной минимальной эритемной дозе. Эритемную реакцию учитывали через 1, 2, 4 часа после облучения и ежедневно, вплоть до исчезновения, и оценивали в баллах для каждого пятна: 0 – отсутствие эритемы, 1 – слабая эритема, 2 – чётко выраженная эритема. Суммировали интенсивность трёх пятен [6]. Все препараты назначали в лечебно-профилактическом режиме за 40 мин до облучения, 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. Содержание общих метаболитов NO и нитрит-аниона в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса [7], нитратов – путём математического расчёта. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики, при сравнении выборок – с помощью t-критерия Стьюдента [8].

Результаты и их обсуждение. У интактных животных содержание общих метаболитов NO в сыворотке крови составляло ($42,78 \pm 3,59$) мкмоль/л, нитрит-аниона – ($5,64 \pm 0,46$) мкмоль/л и нитратов – ($37,14 \pm 2,89$) мкмоль/л.

У свинок без лечения исчезновение эритемы наблюдалось на 10-е сутки. В это время содержание метаболитов оксида азота в крови превышало норму в 1,6 раза (рисунок). На 14-е сутки уровень общих метаболитов NO был больше на 33 %, а на 28-е сутки – на 25 % по сравнению с интактной группой (рисунок, а). Также регистрировали увеличение концентрации нитрит-аниона к 14-м суткам на 24 %, к 28-м – на 18 % по сравнению с интактной группой (рисунок, б). Уровень нитратов также превышал норму: к 14-м суткам на 34 %, к 28-м – на 26 % (рисунок, в). Таким образом, в контрольной

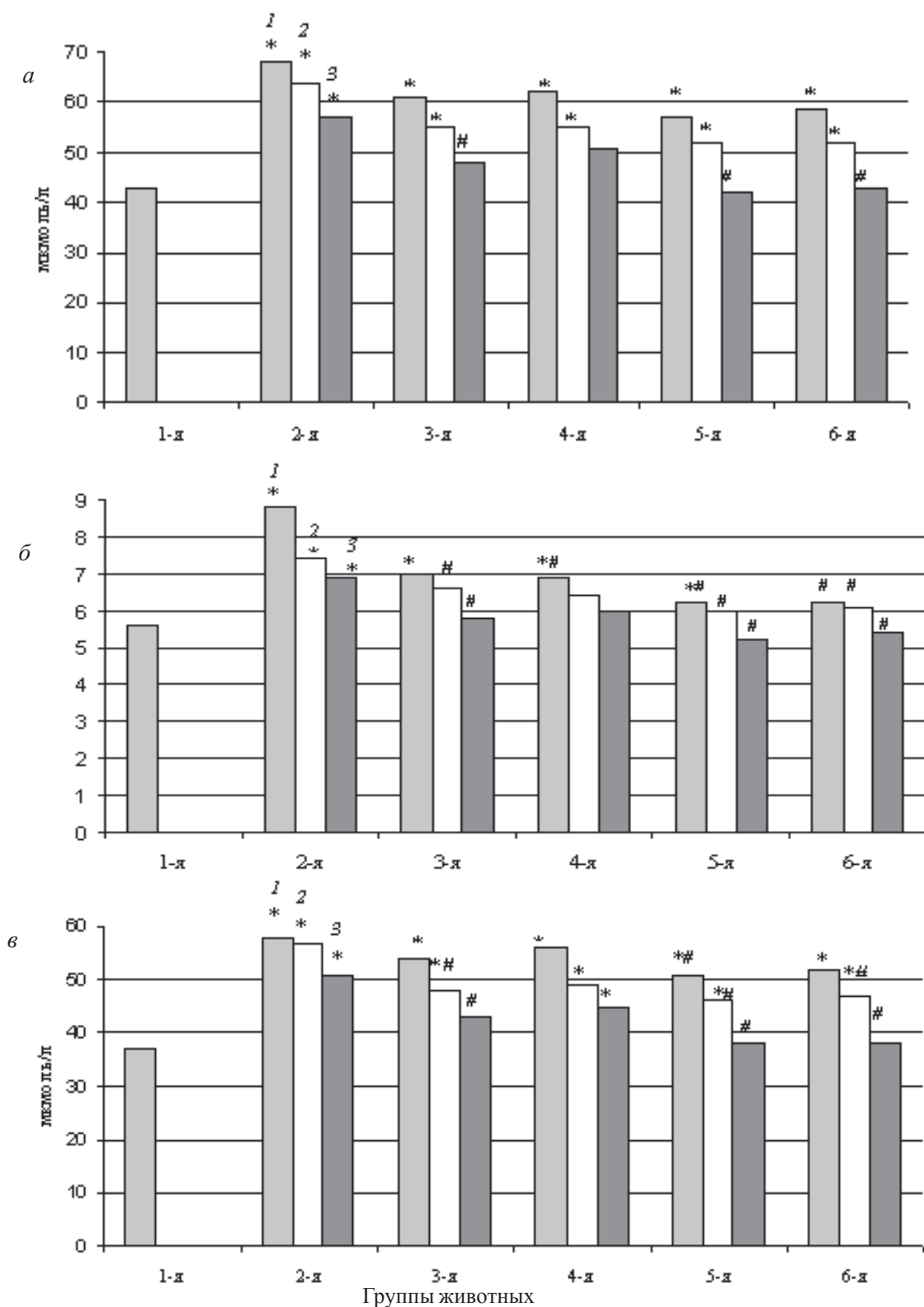
группе наблюдается увеличение содержания всех метаболитов NO в постэритемный период.

При лечебно-профилактическом применении препарата «Мазь тиотриазолина 2%» эритема исчезла на 8-е сутки. В это время уровень нитрит-аниона был достоверно меньше на 21 % и продолжал снижаться к 14-м суткам на 13 %, к 28-м – на 17 % по сравнению с контрольной группой. Концентрация общих метаболитов NO на 14-е сутки также была ниже нормы на 15 %, на 28-е – на 16 %; нитратов – на 15 и 16 % соответственно по сравнению с группой без лечения. Следовательно, «Мазь тиотриазолина 2%» оказывает положительное влияние на динамику течения иммунных нарушений, индуцированных УФО.

Под влиянием препарата «Мазь метилурациловая 10%» эритема исчезла на 9-е сутки. В это время, как и в 3-й группе, содержание нитрит-аниона было меньше по сравнению с группой без лечения на 23 %, однако на 14-е и 28-е сутки не регистрировалось снижение его уровня. Уровень общих метаболитов NO и нитратов на 8-е сутки был повышен, но снижался, как и в группе с применением препарата «Мазь тиотриазолина 2%», на 14-е сутки на 13 % по сравнению с группой без лечения. Однако на 28-е сутки не наблюдалось достоверного снижения всех метаболитов NO в сравнении с контрольной группой. Таким образом, «Мазь метилурациловая 10%» проявляет меньшее влияние на динамику течения иммунных нарушений, индуцированных УФО, чем «Мазь тиотриазолина 2%».

Под влиянием препарата «Альтан» эритема исчезала на 8-е сутки. В отличие от показателей 3-й и 4-й групп, уровень общих метаболитов NO, нитрит-анионов и нитратов был на 16, 28 и 15 % соответственно меньше, чем в контрольной группе. На 1-е и 28-е сутки содержание общих метаболитов NO снижалось на 19 и 26 %, нитрит-аниона – на 20 и 25 %, нитратов – на 19 и 26 % соответственно по сравнению с группой без лечения. Следовательно, «Альтан» оказывает большее влияние на динамику течения иммунных нарушений, индуцированных УФО, чем «Мазь тиотриазолина 2%» и «Мазь метилурациловая 10%».

При лечебно-профилактическом применении препарата «Витамин А» эритема



Влияние препаратов на содержание общих метаболитов NO (а), нитрит-аниона (б) и нитратов (в) сыворотки крови морских свинок в постэритемный период локального УФО:

1-я – интактные, 2-я – контрольные, 3-я – леченные мазью тиотриазолина, 4-я – мазью метилурацила, 5-я – альтаном, 6-я – витамином А; 1 – 7-е – 10-е сутки; 2 – 14-е; 3 – 28-е.

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

исчезала на 8-е сутки. В это время уровень общих метаболитов NO и нитрит-аниона был ниже, чем в контрольной группе, на 13 и 29 % соответственно. На 14-е и 28-е сутки, как и у животных, получавших препарат «Альтан», регистрировалось снижение уровня общих метаболитов NO на 18 и 24 %, нитрит-аниона на 17 и 19 %, нитратов на 18 и 24 % соответственно по сравнению с контролем. Следовательно, «Витамин А» оказывает большее влияние на динамику течения иммунных нарушений, индуцированных УФО, чем «Мазь тиотриазолина 2%» и «Мазь метилурациловая 10%», но меньше, чем «Альтан».

Все исследуемые препараты обладают клиническим фотопротекторным эффектом, наиболее выраженным у препаратов «Мазь тиотриазолина 2%», «Альтан», «Витамин А» (эритема исчезла на 8-е сутки). Вместе с тем, эти лекарственные средства, как и «Мазь метилурациловая 10%», не приводят к нормализации содержания метаболитов NO сыворотки крови морских свинок даже в отдалённые постэритемные сроки, что свидетельствует о достаточно серьёзных нарушениях иммунных процессов, происходящих под влиянием УФО. Однако изуча-

емые лекарственные средства снижают уровень метаболитов NO. Возможно, существует связь между фотопротекторной эффективностью исследуемых препаратов и их влиянием на уровень метаболитов NO сыворотки крови морских свинок в постэритемный период.

Установленные факты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения влияния препаратов с фотозащитной активностью на иммунные механизмы постэритемных реакций.

Выводы

1. Локальное ультрафиолетовое облучение кожи морских свинок приводит к возрастанию концентрации метаболитов NO крови в постэритемный период – на 10-е – 28-е сутки.

2. Применение препаратов «Мазь тиотриазолина 2%», «Мазь метилурациловая 10%», «Альтан», «Витамин А» приводит к снижению содержания метаболитов NO в крови, однако последние не достигают физиологических значений даже в отдалённые после ультрафиолетового облучения сроки.

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 кліні. медицина. – 2009. – № 2. – С. 63–67.
2. Комарова Л. Н. Синергизм комбинированного действия ультрафиолетового излучения и ионизирующей радиации / Л. Н. Комарова, Р. О. Крицкий // Электромагнитные излучения в биологии: Тр. III Междунар. конф. – Калуга, 2005. – С. 158–163.
3. Rougier A. Protection of the skin against ultraviolet radiations / A. Rougier, H. Schaefer // Paris: John Libbey Eurotext, 2008. – P. 211.
4. Мажитова М. В. Спектрофотометрическое определение уровня метаболитов монооксида азота в плазме крови и ткани мозга белых крыс / М. В. Мажитова // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 3. – С. 45–48.
5. Значение оксида азота и малонового диальдегида в диагностике обострения хронического панкреатита и эффективности его лечения / А. В. Петраков, В. Н. Дроздов, Л. В. Винокурова [и др.] // Лечащий врач. – 2011. – № 2. – С. 63–66.
6. Стефанов А. В. Биоскрининг. Лекарственные средства / А. В. Стефанов. – К.: Авиценна, 1998. – 189 с.
7. Метельская В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

В.В. Гринь, Т.В. Звягінцева

ВПЛИВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ФОТОПРОТЕКТОРНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ НА ВМІСТ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ КРОВІ ПРИ ЛОКАЛЬНОМУ УЛЬТРАФІОЛЕТОВОМУ ОПРОМІНЕННІ ШКІРИ МОРСЬКИХ СВИНОК В ПОСТЕРИТЕМНИЙ ПЕРІОД

Вивчено вплив фотопротекторних препаратів «Мазь тіотриазоліну 2%», «Мазь метилурацилова 10%», «Альтан», «Вітамін А» на вміст метаболітів оксиду азоту сироватки крові при локальному ультрафіолетовому опроміненні шкіри морських свинок в постеритемний період. Встановлено, що досліджувані лікарські засоби, достовірно знижуючи рівень метаболітів оксиду азоту, підвищення яких індуковано ультрафіолетовим опроміненням, не приводять до їх нормалізації в постеритемний період.

Ключові слова: ультрафіолетове опромінення, оксид азоту, мазь тіотриазоліну, мазь метилурацилу, альтан, вітамін А.

V.V. Grin, T.V. Zvyagintseva

EFFECT OF PHOTOPROTECTORS ON THE NITRIC OXIDE METABOLITES PLASMA LEVEL OF GUINEA PIGS AFTER LOCAL ULTRAVIOLET IRRADIATION

It was studied the effect of photoprotective medicins «Thiotriazoline ointment 2%», «Methyluracilum ointment 10%», «Altan», «Vitamin A» on the nitric oxide metabolites plasma level Guinea pigs by the local ultraviolet irradiation during posterythema period. It is established, that the investigated preparations significantly reduces the level of nitrogen oxide metabolites, which increasing induced by ultraviolet irradiation, without normalization during posterythema period.

Key words: ultraviolet irradiation, nitric oxide, Thiotriazoline ointment, Methyluracilum ointment, Altan, Vitamin A.

Поступила 05.04.12

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 II. ФАРМАКОДИНАМИКА, КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНГРЕДИЕНТОВ КОРВАЛОЛА

В статье дана характеристика фармакодинамических, фармакокинетических, токсических свойств ингредиентов Корвалола. Описаны результаты клинических испытаний действующих компонентов препарата, показана их терапевтическая эффективность и безопасность.

Ключевые слова: *Корвалол, этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты, мята перечная, фенобарбитал, клиническая эффективность, безопасность, клинические испытания.*

Ознакомившись с разработкой ОАО «Фармак» (г. Киев) – новой лекарственной формой препарата Корвалол – таблетки для перорального и/или сублингвального применения, и проведя её доклиническое изучение, мы констатировали факт высокой фармакологической активности препарата при сохранении достаточного уровня его безопасности, о чём изложили в Сообщении I [1]. Однако наше внимание привлекли сведения в сети Internet об отсутствии эффективности у препарата Корвалол, о его «чрезвычайной» опасности, о запрете ввоза на территорию других государств. Нас не оставили равнодушными сообщения в научной печати Российской Федерации об исключении препарата из перечня жизненно необходимых антиангинальных средств [2], а также о попытке отнесения его к рецептурным лекарственным средствам, предпринятой в 2008 г. Многие специалисты, в частности врачи НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (г. Санкт-Петербург), ратуют за отнесение Корвалола к рецептурным препаратам.

Именно эта информация побудила у авторов желание расставить акценты на вопросах о целесообразности/нецелесообраз-

ности применения препарата, о его терапевтической эффективности и безопасности.

По нашему мнению, фармако- и токсико-динамическими свойствами, кинетикой, а иногда и фармацевтическим взаимодействием компонентов препарата определяются его свойства. В связи с этим, прежде чем говорить о комбинированном препарате в целом, следует детально охарактеризовать эффективность и безопасность (в том числе клинические) ингредиентов, входящих в его состав.

Настоящая информация о фармакодинамике ингредиентов Корвалола охватывает публикации начиная с 60-х – 70-х годов минувшего столетия по настоящее время, а также базируется на результатах проведённых клинических испытаний компонентов.

Один из действующих ингредиентов Корвалола – фенобарбитал. Очевидно, именно этот препарат может иметь потенциальную опасность (наибольшую среди других компонентов Корвалола) при применении как в качестве самостоятельного фармакологического средства, так и при использовании его в составе других многокомпонентных препаратов. В то же время

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

благодаря этому ингредиенту в значительной степени проявляются специфические фармакологические эффекты Корвалола.

Фенобарбитал (Phenobarbitalum, 5-этил-5-фенобарбитальная кислота) – противосудорожный препарат из группы барбитуратов продолжительного действия. Компания Bayer (Германия) выпустила фенобарбитал в продажу в 1912 г. под торговым названием Luminal. Новый барбитурат был синтезирован германским химиком Э. Фишером в 1904 г., спустя два года после синтеза первого барбитурата — барбитала. Люминал оставался общепринятым седативным и снотворным средством вплоть до появления бензодиазепинов в 1950-х годах.

Фенобарбитал не только подавляет сенсорную зону коры головного мозга, но и предупреждает моносинаптическую, а также полисинаптическую передачи в центральную нервную систему. Как правило, фенобарбитал рассматривают как снотворный препарат. Действительно, он проявляет выраженный снотворный эффект и находит применение при расстройствах сна. Он вызывает наступление сна через 30–60 мин продолжительностью от 6 до 8 часов. После пробуждения у человека может какое-то время держаться сонливость, вялость, снижение работоспособности. В снотворных дозах фенобарбитал несколько уменьшает интенсивность основного обмена, что проявляется незначительной гипотермией.

В качестве успокаивающего фенобарбитал назначают больным с невротическими состояниями, спазмами гладких мышц внутренних органов, повышенной возбудимостью, при нейровегетативных расстройствах, гипертонии, стенокардии, мигрени в малых дозах (в 10 раз ниже снотворной) и чаще всего в сочетании с другими препаратами: успокаивающими, спазмолитиками, обезболивающими, сосудорасширяющими средствами. Существенного отрицательного действия на сердечно-сосудистую систему фенобарбитал не оказывает. В настоящее время наиболее часто применяется как противоэпилептическое средство. Впервые был использован в 1912 г. и до сих пор считается одним из наиболее эффективных препаратов, которые применяют при генерализованных эпилептических припадках

и фокальных припадках у взрослых и детей. Противоэпилептическая активность фенобарбитала позволяет использовать его при хорее, спастических параличах, разных судорожных реакциях [3–5]. Широко фенобарбитал применяется в педиатрической практике во всех возрастных периодах благодаря способности индуцировать синтез повышенного количества микросомальных ферментов, а также снотворному, противосудорожному, мембраностабилизирующему свойствам [4, 6–8]. С лечебной целью фенобарбитал назначают новорожденным, у которых регистрируются повторные судорожные приступы в течение первых 48 часов жизни. Применяется фенобарбитал и в более поздние сроки – на 4-й – 6-й неделях жизни новорожденных. Эффективность барбитала показана в клинике новорожденных, родившихся с признаками асфиксии при нормальном весе. Показаниями к профилактическому применению фенобарбитала у таких новорожденных есть неврологические отклонения, которые проявляются в первые сутки и характеризуются резким возбуждением, гипертонией, дрожанием рук, ног, подбородка. Фенобарбитал применяют при желтухах, обусловленных непрямой билирубинемией у новорожденных, а при необходимости и до рождения [9, 10]. Фенобарбитал (барбитураты) оказывает индуктивное действие на ферменты печени, метаболизирующие чужеродные вещества. Он способствует быстрому накоплению билирубина в желчи и выделению его из организма. Это и позволило применять препарат при желтухах, обусловленных непрямой билирубинемией у новорожденных, а при необходимости и до рождения. Фенобарбитал эффективен при гипербилирубинемиях новорожденных, угрожаемых по гнойно-септическим заболеваниям (от инфицированных матерей) [6]. Такую эффективность препарата связывают со способностью повышать неспецифические и гуморальные механизмы защиты организма ребенка. Наиболее часто фенобарбитал применяют при зарегистрированных отклонениях в функционировании нервной системы у новорожденных, которые связаны с осложненной беременностью. Однако зарегистрирован нежелательный эффект при применении фенобар-

битала у новорождєнних в течение 7 дней – развитие гипокальциемии [5, 8, 9, 11–13]. Фенобарбитал профилактически назначают беременным с резус-отрицательной принадлежностью крови и отягощєнным по гемолитической болезни новорождєнних анамнезом [10]. Назначается недоношенным новорождєнным детям с целью создания благоприятных условий для поддержания процессов дозревания в головном мозге, так как он способствует миелинизации нервной ткани. Эффективен при вирусном гепатите [14–16], что связывают с его способностью нормализовать билирубиновый обмен. Фенобарбитал используют и при холестатических желтухах [3, 9]. Показан как иммуносупрессор [17]. Фенобарбитал может стимулировать восстановление нарушений клеточной ультраструктуры, вызванной гидropической трансформацией, что позволяет рекомендовать его для включения в комплексную терапию субарахноидальных кровоизлияний [18]. Показана (в экспериментальных исследованиях) антигипоксическая активность фенобарбитала. Её объясняют мембраностабилизирующими свойствами препарата, а именно с этими свойствами ассоциируют его способность индуцировать синтез нуклеиновых кислот и белка, нормализовать рН крови, снижать активность пирувата, лактата крови новорождєнних, которые перенесли хроническую гипоксию. Фенобарбитал оказывает и снотворное, и спазмолитическое, и миорелаксирующее действие.

Существует определєнная зависимость между концентрацией фенобарбитала в крови и спинно-мозговой жидкости и его терапевтическим или токсическим действием. Эффективность лечения больных эпилепсией в большинстве случаев зависит от содержания антиконвульсанта в крови и колебания его уровня между приємами [3, 19].

Существуют особенности фармакокинетики фенобарбитала у детей, больных эпилепсией [19, 20]. Фармакокинетику фенобарбитала меняет его совместное применение с другими антиконвульсантами и препаратами других фармакотерапевтических групп [21, 22], а также собственно патологический процесс, при котором он применяется [20, 23, 24].

Как любому препарату, фенобарбиталу присущи прогнозируемые (ожидаемые)

побочные эффекты. Со стороны нервной системы и органов чувств могут наблюдаться сонливость, летаргия, угнетение дыхательного центра, головокружение, головная боль, нервозность, тревога, галлюцинации, атаксия, кошмарные сновидения, гиперкинезия (у детей), нарушение процесса мышления, парадоксальная реакция (необычное возбуждение, бессонница), особенно у детей, пожилых и ослабленных больных, эффект последєствия (астения, ощущение разбитости, вялости, снижение психомоторных реакций и концентрации внимания).

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз) могут регистрироваться агранулоцитоз, тромбоцитопения, гипотензия и мегалобластная анемия (при длительном применении), брадикардия, сосудистый коллапс. В некоторых случаях фенобарбитал способен вызвать аллергические реакции: кожную сыпь или крапивницу, локальные отєки (особенно век, щєк или губ), эксфолиативный дерматит (синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), тошноту/рвоту, запор.

При длительном применении возможны поражение печени (желтушность склер или кожи), дефицит фолатов, гипокальциемия, остеомалация, нарушение либидо, импотенция. Фенобарбитал вызывает привыкание (выявляется примерно через 2 недели лечения), лекарственную зависимость (психическую и физическую), синдром отмены и «отдачи». Однако риск возникновения зависимости возрастает при использовании больших доз и с увеличением продолжительности приєма, а также у пациентов с лекарственной и алкогольной зависимостью в анамнезе. Постоянное применение барбитуратов в дозах, превышающих терапевтические в 3–4 раза, приводит к развитию физической зависимости у 75 % пациентов. Симптомы токсического действия могут не проявляться в течение нескольких часов после приєма фенобарбитала. Токсическая доза значительно варьирует. Приєм внутрь 1 г вызывает серьезное отравление у взрослых, приєм 2–10 г, как правило, вызывает летальный исход. Клинической медицине известны случаи благополучного исхода при отравлении фенобарбиталом [25]. Отравление

фенобарбиталом возможно и при одновременном применении других лекарственных средств – анальгина и пентальгина (20 таблеток) [26]. При приёме высоких доз фенобарбитала развивается состояние глубокой комы с явлениями сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности [27].

Терапевтический уровень фенобарбитала в крови человека составляет 5–40 мкг/мл, летальный – 100–200 мкг/мл. Очевидно, что такие концентрации в крови фенобарбитала не могут быть достигнуты при применении терапевтических доз препаратов, в том числе Корвалола.

Воздействие фенобарбитала в ранний период развития организма может в течение длительного времени оказывать разрушительное влияние на познавательные способности человека и сказываться даже во взрослом возрасте при отсутствии физических аномалий [28], что следует учитывать при назначении самого препарата либо фенобарбиталсодержащих средств в этом периоде.

В то же время отмечается клиническая эффективность фенобарбитала при влиянии токсических веществ (ФОС, липидо- и водорастворимые динитрофенольные соединения), что связывают с индукцией микросомальной ферментной системы печени – цитохрома Р-450 [29, 30]. Фенобарбитал резко усиливает токсическое действие акрилонитрила [31], снижает токсичность тиофосамида и не влияет на токсичность 5-фторурацила [32], повышает тератогенность циклофосамида [33].

Не останавливаясь на основном механизме действия препарата, следует подчеркнуть некоторые особенности реализации его фармакологического и токсического действия. Он оказывает ротеноподобное действие на дыхательную цепь митохондрий, угнетая НАДН-дегидрогеназу, что приводит к увеличению восстановленности пиридиннуклеотидов [34, 35]. При этом в ткани мозга увеличивается содержание АТФ и кислой фосфатазы, что способствует активации окисления сукцинатов [36]. Фенобарбитал является индуктором микросомального окисления, что показано данными доклинических и клинических исследований [37–39], и он не оказывает значительного влияния на

скорость синтеза липидпереносящих белков, но снижает скорость их деградации. Фенобарбитал приводит к росту активности и содержания факторов антиперекисной защиты, что сопровождается заметным снижением уровня перекисных процессов в микросомах, уменьшением интенсивности ферментативного перекисного окисления липидов, содержания гидроперекисей в микросомальных липидах [40]. Фенобарбитал увеличивает содержание цитохромов Р-450 в печени [41], влияет на интенсивность обмена липидов в микросомальной фракции мозга и в печени [42], вызывает снижение активности щелочных ДНКазы и РНКазы в ядерной, митохондриальной и микросомальной фракциях [43]. Фенобарбитал уменьшает экскрецию с мочой натрия, очевидно, посредством его влияния на продукцию натрийуретического фактора в печени [44].

Способность фенобарбитала вызывать индукцию ферментов и усиливать активность монооксигеназной ферментной системы печени следует учитывать при одновременном его применении (равно, как и при применении фенобарбиталсодержащих препаратов) с другими лекарственными средствами. Фенобарбитал снижает уровень в сыворотке крови непрямым антикоагулянтов, кортикостероидов, гризеофульвина, доксицилина, эстрогенов. Фенитоин, производные вальпроевой кислоты повышают содержание фенобарбитала в сыворотке крови. Применение фенобарбитала с метилфенидатом, ингибиторами МАО может привести к повышению концентрации фенобарбитала в сыворотке крови, что может способствовать развитию токсического действия и усилению угнетающего влияния на ЦНС. Применение фенобарбитала с гризеофульвином приводит к снижению, а применение с амфетамином – к замедлению его всасывания из кишечника. Ацетазоламид ослабляет эффект, а седативные средства, в том числе этанол и этанолсодержащие вещества, усиливают эффект фенобарбитала. Очевидно, усиление седативной активности при сочетании фенобарбитала с эфиром изовалериановой кислоты и мятой перечной, которым также свойственно седативное действие, проявляется в препарате Корвалол, что позволяет исполь-

зовать в его составе достаточно низкую и достаточно безопасную дозу барбитурата.

Вследствие усиления метаболизма под воздействием фенобарбитала возможно уменьшение интенсивности и длительности действия кортикостероидов, кортикотропина, хлорамфеникола, циклоспорина, дикарбамина, гликозидов наперстянки, метронидазола, хинидина, карбамазепина и противосудорожных средств из группы сукцинимидов, эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов, вальпроевой кислоты, трициклических антидепрессантов, доксицилина, фенопрофена, хлорпромазина, фенилбутазона, витамина D, ксантинов (за исключением дифиллина). Фенобарбитал может усиливать токсическое действие на печень и почки средств для наркоза.

Фенобарбитал входит в состав многих комбинированных лекарственных средств, находящихся на фармацевтическом рынке стран СНГ, в том числе Украины, таких как беллатаминал, валокордин, валордин, валосердин, валоферин, корвалдин, лавокордин, нео-теофедрин, паглюферал, пенталгин-Н, пиралгин, пливалгин, тетралгин, андипал, часть из которых, как и Корвалол, содержит растительные компоненты.

Среди комбинированных препаратов, содержащих фенобарбитал, различные лекарственные формы Корвалола разных производителей: корвалол (Corvalolum), корвалол-МФФ, корвалол-УБФ, которые имеют состав, аналогичный составу Корвалола – таблетки для перорального и/или сублингвального применения (ОАО «Фармак» [1]). В Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации значится препарат с названием: мяты перечной листьев масло + фенобарбитал + этилбромизовалерианат (*Menthae piperitae foliorum oleum + Phenobarbital + Ethylbromisovalerionate*), который имеет состав, аналогичный составу Корвалола, который также применяется в качестве седативного и сосудорасширяющего средства при следующих заболеваниях: функциональные расстройства сердечно-сосудистой системы (кардиалгия, синусовая тахикардия, повышение АД); бессонница (нарушение засыпания), невротические состояния, вегетативная лабильность, раздражительность, ипохонд-

рический синдром; в качестве спазмолитического лекарственного средства при спазме мускулатуры органов пищеварительного тракта (кишечная и желчная колика) [45]. Фенобарбитал в значительной степени предопределяет фармакологическую активность этих препаратов, при этом сохраняется достаточная степень их безопасности.

Многочисленные клинические наблюдения, посвящённые изучению клинической эффективности и безопасности антидепрессантов, седативных средств, анксиолитиков растительного происхождения, среди которых, в частности, ингредиенты, обуславливающие фармакологическое действие Корвалола (изовалериановая кислота, валериана, мята перечная, ментол и др.), свидетельствуют о том, что именно они занимают прочное место в терапии нетяжёлых расстройств тревожно-депрессивного спектра [46–50].

Важный действующий компонент Корвалола – масло мяты перечной (*Ol. Mentha piperita*). Мята перечная – одна из старейших известных лекарственных трав – высоко ценилась в Древней Греции и Риме. Считалось, что мятный запах поднимает настроение, улучшает работу мысли, поэтому так популярны были венки из мяты. Гиппократ указывал на мочегонные и стимулирующие свойства мяты, римляне употребляли её как вспомогательное средство для пищеварения. Авиценна рекомендовал её при внутренних кровотечениях, заболеваниях пищеварительного тракта, головных болях. Мятное эфирное масло получают из листьев многолетнего травянистого растения семейства яснотковых. Масло мяты перечной содержит витамины А и С, омега-3-жирные кислоты и минералы, включая калий, марганец, железо, магний, кальций и медь. В семенах найдено жирное масло. Свежие листья в период бутонизации, а также надземные части в период цветения используются для выделения эфирного мятного масла методом гидродистилляции и ментола, широко применяемых в медицине, парфюмерии и др. Эфирное масло в своей основе состоит из изомеров ментола, лимонена, пинена, дипентена, α -фелландрена, цинеола, пулегона, жасмона и эфиров ментола уксусной и валериановой кислот. Основным компо-

нентом его является вторичный спирт ментол (его содержится от 45 до 92 %), который и придает знаменитый пьянящий, мятный аромат и замечательное «ощущение охлаждения». При нанесении на слизистые оболочки или втирании в кожу ментол раздражает нервные окончания, вызывая ощущения холода и покалывания. При возбуждении холодových рецепторов суживаются поверхностные сосуды и рефлекторно расширяются сосуды внутренних органов. Этим, очевидно, объясняется снижение болей под воздействием ментола при стенокардии и его лёгкое местно-анестезирующее действие.

Эксперименты с маслами мяты перечной, в том числе с ментолом, начались ещё в 1885 г., и его вскоре признали как «очень полезное лекарство», особенно для устранения симптомов простуды [51, 52]. Масло имеет следующие токсикологические данные: среднесмертельная доза (LD_{50}) при пероральном пути поступления в организм животных (крысы) 5 г/кг, при накожном нанесении (кролики) $LD_{50} > 5$ г/кг.

Мята перечная, её масла, ментол применяются как самостоятельные лекарственные средства, а также используются в качестве компонентов многочисленных комбинированных препаратов, среди которых масло мяты перечной, ментол, растворы ментола спиртовые, настойка мяты перечной, настой листьев мяты перечной, свечи и множество других.

Масло мяты перечной обладает освежающими, антисептическими и обезболивающими свойствами, а также противовирусной и антибактериальной активностью [53], что является основанием для использования при простудах и гриппе, воспалении верхних дыхательных путей (насморк, бронхит), вирусных заболеваниях печени. Масло мяты перечной повышает иммунитет, сопротивляемость организма простудным заболеваниям, усиливает секрецию пищеварительных желез, снимает спазмы кишечника, уменьшает тошноту, изжогу, метеоризм, а также явления гастроэнтерита, способствует растворению камней в желчном пузыре, обладает мягким мочегонным эффектом [53–55]. Ароматические масла мяты нормализуют работу кишечника, уменьшают менструальные боли. Мятное масло помогает

при воспалительных заболеваниях кожи, стимулируя заживление, применяется для уменьшения зуда и отбеливания кожи, используется при угревой сыпи, а также как слабо обезболивающее и гипотензивное средство. Возможно, последнее свойство эфирного масла мяты перечной и ментола, а также спазмолитическая активность обусловлены взаимодействием с кальциевыми каналами и способностью блокировать прохождение ионов кальция в гладкомышечные клетки [56–58]. Очевидно, что такие свойства масла мяты перечной, как способность устранять нервное возбуждение, восстанавливать силы, оказывать седативное и спазмолитическое воздействие на сосуды головного мозга, способность улучшать мозговое и коронарное кровообращение, анальгетическое и гипотензивное действие, проявляются при применении препарата Корвалол. Мята перечная, обладая спазмолитическим, коронарорасширяющим, желчегонным, антисептическим, анксиолитическим действием, эффективна при головной боли, хронических заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечника, холецистохолангитах, диспепсии, вздутии живота, метеоризме, спастических состояниях желудка и кишечника и даже во время процедуры эндоскопии [59–66]. Результаты двойных слепых плацебоконтролируемых исследований доказали эффективность мяты перечной при синдроме раздражённого кишечника [61, 66]. Использовали масло мяты перечной для лечения желчекаменной болезни, как противорвотное и спазмолитическое средство [63, 67]. Мятную перечную (и комплексные препараты, в состав которых входит она, а также производные изовалериановой кислоты) применяют для лечения астеноневротического синдрома. Эффективным маслом мяты перечной оказалось и при использовании его в сочетании с другими эфирными маслами для лечения депрессии, что подтверждено в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [68]. Результаты двойного слепого сравнительного исследования засвидетельствовали сопоставимость эффективности масла мяты и цитраприда [69]. Комбинация мяты перечной с валерианой (и мелиссой), известная под названием Персен, широко исследовалась

в ходе клинических испытаний, где и была подтверждена эффективность этого препарата у пациентов с психоневротическим синдромом и посттравматическим стрессом [70].

Перечисленные свойства мяты перечной в значительной степени могут объяснять проявление терапевтической эффективности Корвалола.

Одним из компонентов масла мяты перечной является ментол, который также может использоваться в качестве самостоятельного лекарственного средства. Есть свидетельства, что ментол был известен в Японии более 2000 лет назад, но на Западе нет данных о его выделении до 1771 г. [71]. Спектр фармакологической активности ментола широк, однако наибольшего внимания заслуживает факт проявления успокаивающего действия, часто в сочетании с настоек валерианы, красавки и др., а также способность рефлекторно (в результате раздражения рецепторов слизистой оболочки полости рта) вызывать расширение коронарных сосудов. Именно этот аспект действия ментола при применении внутрь заслуживает внимания при оценке эффективности Корвалола.

Одним из действующих компонентов Корвалола является этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты. Синтезировано вещество в России, на что получен Патент Российской Федерации в 1997 г. («Способ получения этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты»), который служит растворителем для ряда лекарственных средств, а также экстрагентом для веществ, содержащихся в лекарственном растительном сырье, используется для изготовления настоек, экстрактов и лекарственных форм для наружного применения (обтираний, компрессов), а также комбинированных лекарственных средств, обладающих седативной активностью. Седативный эффект этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты подобен эффекту валерианы. Его спазмолитический эффект обусловлен раздражением преимущественно рецепторов полости рта и носоглотки, снижением рефлекторной возбудимости в центральных отделах нервной системы и усилением торможения в нейронах коры и подкорковых структур головного мозга, а также сниже-

нием активности центральных сосудодвигательных центров и прямым местным спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру. Таким образом, этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты оказывает рефлекторное, успокаивающее и спазмолитическое действие. Очевидно, действие на ЦНС обусловлено чувствительностью нервных клеток к этанолу. При системном применении обладает способностью вызывать анальгезию и общую анестезию. Очевидно, указанные свойства этого ингредиента проявляются в препарате Корвалол.

Кстати, этиловому эфиру α -бромизовалериановой кислоты присуща антисептическая активность, которая повышается с увеличением концентрации этанола.

К сожалению, результаты клинических испытаний этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты не были обнаружены в доступной литературе, вероятно, что такие исследования не проводились вовсе.

Этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты всасывается в системный кровоток ещё из слизистой оболочки ротовой полости и метаболизируется путём деэстерификации с образованием изовалериановой кислоты, на клинической эффективности и фармакологической характеристике которой следует детально остановиться.

Изовалериановая кислота – главная составная часть природной валериановой кислоты, применяется в производстве не только корвалола, но и валидола, валокордина, фруктовых эссенций и др. Оказывает спазмолитическое действие, уменьшает возбудимость ЦНС, усиливает продолжительность действия снотворных средств, что, возможно, имеет положительное значение при комбинировании этого ингредиента с фенобарбиталом при использовании наименьших доз. Интересен факт защитного действия изовалериановой кислоты (как и фенобарбитала) в условиях отравления ФОС при стимуляции сердечной деятельности [72]. Косвенным свидетельством клинической эффективности этого ингредиента Корвалола, который является компонентом валерианы, могут быть результаты её клинических испытаний, подтверждающие наличие противотревожного, вегетотропного эффекта, способности улучшать качество

сна, удлинять его продолжительность и сокращать период засыпания у взрослых и детей [46, 47, 49, 73–78], оказывать положительное действие при сердечно-сосудистых заболеваниях [79].

Введённый в состав изовалериановой кислоты ион брома усиливает успокаивающее влияние на нервную систему [80]. Кроме того, бром усиливает действие снотворных препаратов, анальгетиков, анестетиков и средств для наркоза. Он селективно восстанавливает и усиливает биохимические процессы торможения в нейронах, содействуя таким образом восстановлению правильного соотношения процессов возбуждения и торможения в головном мозге. Очевидно, введение иона брома также вносит определённый вклад в общие фармакодинамические свойства Корвалола и потенцирует действие входящего в его состав барбитурата.

Противопоказанием к применению этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты является гиперчувствительность, а его побочным действием в результате резорбции может быть угнетение ЦНС. По взаимодействию с другими лекарственными средствами и передозировке тилового эфира α -бромизовалериановой кислоты сведений нет. Трудно предположить, что изовалериановая кислота будет вызывать значимые (опасные) побочные реакции, хотя бы в силу того, что это вещество входит в состав выделений специфических кожных желёз, потовых желёз не только человека, но и млекопитающих, то есть является природным секретом [81].

Принимая во внимание публикуемые в некоторых источниках литературы и в основном в сети Internet далеко не всегда обоснованные, на наш взгляд, данные о вреде Корвалола, опасности его применения, связанной, в частности, с эффектами брома, следует более детально остановиться на вопросах возможного развития бромизма у лиц, которые длительно могут употреблять Корвалол.

Бромизм (греч. bromos – зловоние) – хроническая интоксикация бромсодержащими лекарственными препаратами [82]. В Оксфордском толковом словаре общей медицины (2002 г.) бромизм охарактеризован как симптомы, возникающие у человека при слишком большом потреблении бромидов, обычно применяющихся в качестве успокаивающих лекарственных средств. Бромизм может развиваться и в результате нарушения его метаболизма в организме или у лиц, проживающих в прибрежных и вулканических районах Земли, где отмечается избыток брома в окружающей среде. Длительное применение лекарств, содержащих бром, в больших дозах вызывает притупление сознания, слабость, сонливость, нарушение восприятия, речь человека становится неразборчивой, а в некоторых случаях может развиваться кома. При бромизме могут наблюдаться расстройства пищеварительной системы, бронхит, нарушения сна, аппетита, сексуальной активности, апатия, адинамия, снижение памяти, могут возникать психозы в виде делирия, галлюциноза. При острой интоксикации бромом возникают депрессия, дереализация, нарушения самовосприятия, расстройства ориентировки. Особенностью кожных проявлений бромизма есть бромодерма (кожные высыпания в виде синюшных угрей или фиолетовых бляшек на лице, голенях, ягодицах, иногда по всему телу). Очевидно, не следует утверждать, что при рекомендуемом применении Корвалола по соответствующим показаниям может развиваться бромизм. В то же время при назначении препарата необходимо учитывать возможную гиперчувствительность к его компонентам.

Все освещённые нами эффекты ингредиентов Корвалола, очевидно, обеспечивают эффективность и безопасность препарата Корвалол, анализу которых будет посвящено следующее сообщение.

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 кліні. медицина. – 2012. – № 4 (57). – С. 22–30.

2. Яицкий Н.А. Доказательная медицина и клинические наблюдения / Н.А. Яицкий, Э.Э. Зваргау, П.В. Мирошенков // Мир Медицины. – 2001. – № 9–10. – С. 1–3.
3. Монотерапия эпилепсии фенобарбиталом и дифенином: сравнительный анализ / А.А. Дутов, Г.А. Гольтваница, Р.Р. Биктимеров [и др.] // Неврол. вестник. – 2004. – Т. XXXVI, Вып. 1–2. – С. 40–42.
4. Могоряну П.Д. Применение фенобарбитала в педиатрической практике // П.Д. Могоряну, Л.А. Кашкавал // Здоровоохранение, Кишинев. – 1991. – № 1. – С. 52–55.
5. Могоряну П.Д. Терапия фенобарбиталом в периоде новорожденности и предупреждение ее осложнений // Вопр. охраны материнства. – 1987. – № 12. – С. 56.
6. Керимова А.М. Применение фенобарбитала в комплексной терапии новорожденных, угрожаемых по гнойно-септическим заболеваниям / А.М. Керимова, В.П. Лебедева // Педиатрия. – 1983. – № 5. – С. 60–61.
7. Могоряну П.Д. Фенобарбитал – терапия у новорожденных детей и предупреждение ее осложнений / П.Д. Могоряну // Здоровоохранение, Кишинев. – 1988. – № 3. – С. 16–19.
8. Могоряну П.Д. Комбинированный препарат эргокальциферола и фенобарбитала, его использование в детском возрасте / П.Д. Могоряну, Л.А. Кашкавал // Педиатрия. – 1983. – № 4. – С. 62–64.
9. Филиппов Е.С. Влияние фенобарбитала на процессы желчеотделения у новорожденных детей / Е.С. Филиппов // Расстройство питания и хронические заболевания ЖКТ у детей. – Л., 1980. – С. 89–91.
10. Применение фенобарбитала у беременных для профилактики гемолитической болезни новорожденных / В.И. Калиничева, Е.С. Филиппов, Н.В. Пансенко [и др.] // Вопр. охраны матер. и детства. – 1981. – № 8. – С. 40–43.
11. 25-оксивитамин D в крови детей при терапии фенобарбиталом в условиях Молдавской ССР / П.Д. Могоряну, В.Б. Спиричев, О.Г. Переверзнева [и др.] // Здоровоохранение. – 1983. – № 6. – С. 20–21.
12. Возрастные особенности минерального состава костной ткани в условиях применения фенобарбитона / С.А. Кутя, В.П. Белоцерковский, А.Т. Чернов [и др.] // Укр. мед. альманах. – 2003. – Т. 6, № 5. – С. 85–86.
13. Кутя С.А. Морфогенез костей скелета половозрелых крыс в условиях применения фенобарбитона / С.А. Кутя // Укр. мед. альманах. – 2002. – Т. 5, № 1. – С. 92–94.
14. Богачук Л.И. Эффективность применения фенобарбитала в комплексной терапии больных вирусным гепатитом / Л.И. Богачук, М.А. Андрейчин, Н.А. Васильева // Врачебное дело. – 1983. – № 11. – С. 108–110.
15. Еселев М.М. Применение оптимальных доз фенобарбитала при лечении синдрома Жильбера / М.М. Еселев, П.Г. Сцепуро // Врачебное дело. – 1987. – № 6. – С. 65–66.
16. Фенобарбитал в комплексной терапии вирусного гепатита / Л.И. Богачик, М.А. Андрейчин, Н.А. Васильева, А.Н. Олейник // Патогенетическая терапия вирусных гепатитов и их исходов: Тез. конф. – Гродно, 1982. – С. 73–75.
17. Рахимова А.Т. Сравнительное исследование иммуносупрессивной активности имурана и фенобарбитала // А.Т. Рахимова, А.М. Нажмитдинов, З.З. Хакимов // Мед. журн. Узбекистана. – 1985. – № 11. – С. 80–83.
18. Махкамов К.Э. Ультраструктура гематоэнцефалического барьера при субарахноидальном кровоизлиянии и действии фенобарбитала / К.Э. Махкамов, И.М. Байбеков // Вопр. нейрохирургии. – 2001. – № 1. – С. 19–22.
19. Негуссу Меконнен. Скорость всасывания фенобарбитала из различных отделов желудочно-кишечного канала / Меконнен Негусу // Сб. науч. трудов. – М., 1983. – С. 87–90.
20. Окуджава В.М. О концентрации фенобарбитала в биологических жидкостях при лечении больных эпилепсией / В.М. Окуджава, З.И. Антадзе, Ф.Г. Ветрогон // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1984. – № 6. – С. 879–882.
21. Герасимюк Д.Л. Концентрация фенобарбитала в крови при эпилептическом синдроме у больных детским церебральным параличом / Д.Л. Герасимюк, А.М. Коровин // 8-й Всесоюзн. съезд невропатол. и наркол. – Тез. докл., 25–28 окт. 1988 г. – М., Т. 2. – С. 188–190.

22. *Сульдин А.В.* Изучение фармакокинетики фенобарбитала у собак при совместном применении с некоторыми транквилизаторами / А.В. Сульдин, Е.А. Хволис, В.В. Горбунова // Изыскания, изучения действия и анализ синтетических и природных веществ. – Пермь, 1985. – С. 18–23.
23. *Мартиросян В.В.* Изучение фармакокинетики и фармакодинамики фенобарбитала в эксперименте и у больных эпилепсией / В.В. Мартиросян, В.С. Бойченко, Л.И. Дятчина // Фармакол. и токсикол. – 1982. – № 3. – С. 92–93.
24. *Кавтарадзе Н.П.* Распределение фенобарбитала в центральной нервной системе и его корреляция с концентрацией препарата в крови и спинномозговой жидкости / Н.П. Кавтарадзе, Н.М. Геладзе // Пробл. невропатол., психиатр. и наркол. / Матер. съезда невропатологов. – Тбилиси, 1987. – С. 212–216.
25. *Фисун А.М.* Случай успешного лечения больной с тяжелым отравлением фенобарбиталом / А.М. Фисун, Т.Н. Куликова // Анестезиол. и реаним. – 2005. – № 4. – С. 72–73.
26. *Наумов В.Н.* Комбинированное отравление фенобарбиталом и анальгином на фоне поражения надпочечников метастазами рака легкого / В.Н. Наумов, Р.Р. Краснова, В.С. Галкина // Суд.-мед. экспертиза. – 1985. – № 3. – С. 54–55.
27. *Утка В.Г.* Случай тяжелого отравления фенобарбиталом / В.Г. Утка // Военно-мед. журн. – 1981. – № 9. – С. 68–69.
28. *Hart W.* Нарушения умственных способностей, вызванные внутриутробным воздействием фенобарбитала / W. Hart // РМЖ. – 1996. – Т. 3, № 3.
29. *Кокшарьова Н.В.* Вплив фенобарбіталу на функціональний стан нервово-м'язового з'єднання та периферійного нерва білих щурів за дії ДДВФ та афугану / Н.В. Кокшарьова, С.Д. Ковтун // Доп. АН УРСР. Серія Б. – 1981. – № 2. – С. 76–78.
30. *Лукьянчук В.Д.* Защитный эффект фенобарбитала при отравлении динитрофенолами / В.Д. Лукьянчук // Фармакол. и токсикол. – 1984. – № 5. – С. 100–103.
31. Влияние димефосфона, ксифона и ионола на содержание и показатели активности цитохромов Р-450 печени крыс на фоне длительного введения фенобарбитала / Л.Е. Зиганшина, А.Н. Фаттахова, О.О. Ведерникова, А.У. Зиганшин // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2004. – Т. 138, № 10. – С. 442 - 445.
32. *Мосиенко В.С.* Влияние фенобарбитала на токсический и проивоопухолевый эффекты химиотерапевтических препаратов / В.С. Мосиенко, Л.И. Загоруйко // Акт. пробл. эксперим. химиотерапии опухолей / Матер. 11-й Всесоюзн. совещания. – Свердловск, 1982. – С. 226–227.
33. Влияние фенобарбитала на цитогенетическую активность циклофосамида / В.С. Журков, Р.В. Меркурьева, Н.П. Бурмантова [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1983. – № 4. – С. 77–79.
34. *Хазанов В.А.* Влияние фенобарбитала и бензонала на окисление сукцината и альфа-кетоглутарата митохондриями мозга крыс / В.А. Хазанов, А.С. Саратиков // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1985. – № 12. – С. 692–694.
35. *Петренко В.В.* Влияние фенобарбитала на активность НАДФН-генерирующих ферментов печени крыс разного возраста / В.В. Петренко // Нейрогуморальные механизмы старения / Матер. Симпозиума, 14–16 окт. 1986 г. – К., 1986. – С. 201–202.
36. Состояние энергетического метаболизма и распределение липидов в печени крыс при введении фенобарбитала и масла / В.Н. Соловьев, В.А. Вавилин, А.В. Панов, В.В. Ляхович // Биохимия. – 1983. – Т. 48, Вып. 7. – С. 1149–1156.
37. *Гаппаров М.М.* Метаболизм липидпереносящих белков печени крыс в норме и при введении фенобарбитала / М.М. Гаппаров, Б.Г. Ляпков // Биохимия. – 1980. – Т. 45, Вып. 10. – С. 1744–1748.
38. *Гаппаров М.М.* Механизмы увеличения продолжительности жизни крыс при ферментативном импринтинге микросомальных монооксигеназ печени фенобарбиталом / М.М. Гаппаров, Б.Г. Ляпков // Буковинський медичний вісник. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 185–187.

39. Гуляева Л.Ф. Исследование активности монооксигеназной системы печени крыс при индукции фенобарбиталом в раннем неонатальном периоде / Л.Ф. Гуляева, В.М. Мишин // *Вопр. мед. химии.* – 1985. – № 5. – С. 49–53.
40. Влияние фенобарбитала на активность микросомальных монооксигеназ, перекисное окисление липидов и факторы антиперекисной защиты в печени крыс / А.В. Семенюк, Л.И. Колесникова, Л.Н. Деряпа [и др.] // *Ин-т клин. и эксперим. медицины СО АМН СССР.* – Новосибирск, 1985. – С. 119–120.
41. Матюшин А.И. О возможной роли нуклеаз в механизме индуцирующего эффекта фенобарбитала / А.И. Матюшин, Ю.И. Наумов // *Фармакол. и токсикол.* – 1981. – № 2. – С. 208–210.
42. Осадчая Л.М. Влияние фенобарбитала на интенсивность обмена липидов в микросомной фракции мозга и печени / Л.М. Осадчая, Ф.Е. Путилина, С.Г. Кузнецова // *Фундаментальные достижения нейрхимии и медицины / Всесоюзн. конф. по биохимии нервной системы.* – Горький, 1987. – С. 111–112.
43. Использование метода ферментативного гидролиза для изолирования производных барбитуровой кислоты из крови (на примере фенобарбитала и барбамила) / Н.А. Чувина, А.С. Колупаева, О.Ю. Стрелова [и др.] // *Суд.-мед. экспертиза.* – 2010. – № 4. – С. 19–21.
44. Иванов Ю.И. К механизму задержки экскреции электролитов под влиянием фенобарбитала / Ю.И. Иванов, Т.Л. Невская, А.В. Щербинина // *Фармакол. и токсикол.* – 1981. – № 4. – С. 436–439.
45. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное изд.: в 2 т. – М.: Медицинский совет, 2009. – Т. 2, Ч. 1. – 568 с.; Ч. 2. – 560 с.
46. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis / S. Bent, A. Padula, D. Moore [et al.] // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119, № 12. – P. 1005–1012.
47. Фурса Н.С. Особенности применения валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis*) при заболеваниях нервной системы / Н.С. Фурса, С.Н. Фурса // *Фармация.* – 1992. – № 4. – С. 89–92.
48. Корекція психовегетативного синдрому у дітей з первинною артеріальною гіпертензією / В.Г. Майданек, М.В. Хайтович, Є.А. Бурлака [та ін.] // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2008. – № 1. – С. 10–18.
49. Is there clinical evidence supporting the use of botanical dietary supplements in children / A. Hrstinger, B. Dietz, R. Bauer [et al.] // *J. Pediatr.* – 2005. – № 146. – P. 311–317.
50. Effect of valerian (valerian-extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study / R. Andreatini, V.A. Sartori, V.A. Seabra [et al.] // *Phytother. Res.* – 2002. – № 16. – P. 650–654.
51. Eccles R. Menthol and related cooling compounds / R. Eccles // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1994. – № 46. – P. 618–630.
52. Effect of inhaled menthol on citric acid induced cough in normal subjects / A.H. Morice, A.E. Marshall, K.S. Higgins, T.J. Grattan // *Thorax.* – 1994. – № 49. – P. 1024–1026.
53. Николаевский В.В. Биологическая активность эфирных масел / В.В. Николаевский, А.Е. Еременко, И.К. Иванов. – М.: Медицина, 1987. – 140 с.
54. Miyasaka L.S. Valerian for anxiety disorders / L.S. Miyasaka, N.A. Atallah, B.G. Soares // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – Vol. 4. – CD004515. Режим доступа: <http://cochrane.org/CD004515/valerian-for-anxiety-disorders>
55. Фурса Н.С. Валериана лекарственная в фитотерапии гельминтозов, болезней печени, почек, поджелудочной и эндокринных желез / Н.С. Фурса, С.Н. Фурса // *Фармация.* – 1993. – № 2. – С. 75–76.
56. Taylor B.A. Inhibitory effect of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle / B.A. Taylor // *Gut.* – 1983. – № 24. – P. 992.
57. Triggle D.J. Peppermint oil as a calcium channel antagonist in intestinal smooth muscle and neuronal preparations / D.J. Triggle // *Gastroenterology.* – 1988. – № 94. – P. 465.

58. *Hills J.M.* The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. Analysis using patch clamp electrophysiology and isolated tissue pharmacology in rabbit and quinea-pigs / M.J. Hills, P.J. Aaronson // *Gastroenterology*. – 1991. – № 101. – P. 55–65.
59. *Насыбуллина Н.М.* Эфиромасличная фитотерапия / Н.М. Насыбуллина // *Consilium provisorum: Consilium medicum*. – 2007. – Т. 5, № 4. – С. 46–48.
60. Ефективність і переносимість комбінованого препарату «Меновален» у хворих з астеноневротичним синдромом за результатами II фази клінічних випробувань / І.А. Зупанець, Є.Ф. Грінцов, С.Б. Попов [та ін.] // *Клін. фармація*. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 4–8.
61. *Ford A.C.* Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis / A.C. Ford // *BMJ*. – 2008. – № 337. – P. 2313.
62. *Grigaleit H.G.* Peppermint oil in irritable bowel syndrome / H.G. Grigaleit // *Phytomedicine*. – 2005. – № 12. – P. 601–606.
63. *Somerville K.W.* Stones in the common bile duct: experience with medical dissolution therapy / K.W. Somerville // *Postgrad. Med. J.* – 1985. – № 61. – P. 313–316.
64. *Gobel H.* Effectiveness of oleum menthae piperitae and paracetamol in therapy of headache of the tension type / H. Gobel // *Nervenarzt*. – 1996. – № 67. – P. 672–681.
65. *Sparks M.J.* Does peppermint oil relieve spasm during enema? / M.J. Sparks // *Br. J. Radiol.* – 1995. – № 68. – P. 841–843.
66. *Liu J.H.* Enteric-coated peppermint-oil capsules in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective, randomized trial / J.H. Liu // *Gastroenterol.* – 1997. – № 32. – P. 765–768.
67. *Hiki N.* Peppermint oil reduces spasm during upper endoscopy: a randomized, double-blind, double-dummy controlled trial / N. Hiki // *Gastrointest. Endosc.* – 2003. – № 57. – P. 475–482.
68. *May B.* Efficacy of a fixed peppermint oil/combination in non-ulcer dyspepsia / B. May // *Arzneimittelforschung*. – 1996. – № 46. – P. 1149–1153.
69. *Madisch A.* Treatment of functional dyspepsia with a fixed peppermint oil and caraway oil combination preparation as compared to cisapride. A multicenter, reference-controlled double-blind equivalence study / A. Madisch // *Arzneimittelforschung*. – 1999. – № 49. – P. 925–932.
70. *Вознесенская Т.Г.* Персен-форте в лечении тревожных расстройств у больных психовегетативным синдромом / Т.Г. Вознесенская // *Лечение нервных болезней*. – 2002. – Т. 8, № 3. – С. 38–41.
71. *Simonsen J. L.* The Terpenes / J.L. Simonsen / Cambridge University Press, 1947. – Vol. I (2nd edition). – P. 230–249.
72. *Зверев М.И.* Влияние изовалерианата магния на течение тяжелого отравления антихолинэстеразным ядом / М.И. Зверев, К.Л. Матковский // *Здравоохранение, Кишинев*. – 1976. – № 6. – С. 47–48.
73. *Andreatini R.* Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study / R. Andreatini // *Phytother. Res.* – 2002. – № 16. – P. 650–654.
74. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality / F. Donath, S. Quispe, K. Dieferebach [et al.] // *Pharmacopsychiatry*. – 2000. – № 33. – P. 47–53.
75. *Schulz H.* The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers a pilot study / H. Schulz // *Pharmacopsychiatry*. – 1994. – № 27. – P. 147–151.
76. Comparative cognitive and psychomotor effects of single doses of *Valeriana officinalis* and triazolam in healthy volunteers / R.T. Hallam, J.S. Olver, C. McGrath [et al.] // *Hum Psychopharmacol.* – 2003. – № 18. – P. 619–625.
77. Assessing subjective and psychomotor effects of the herbal medication valerian in healthy volunteers / S. Gutierrez, M.K. Ang-Lee, D. Walker, J.P. Zacny // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2004. – Vol. 78, № 1. – P. 57–64.
78. *Bent S.* Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis / S. Bent // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119, № 12. – P. 1005–1012.
79. *Фурса Н.С.* Возможности применения валерианы лекарственной при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Н.С. Фурса, С.Н. Фурса // *Фармація*. – 1993. – № 1. – С. 77–78.

80. Чекман І.С. Чому й досі такий популярний корвалол? / І.С. Чекман // Будьмо здорові. – 2007. – № 6. – С. 9–10.

81. Троицкая В.Т. Специфическая аносмия к изовалериановой кислоте в периферическом отделе обонятельного анализатора лабораторной мыши / В.Т. Троицкая, О.С. Гладышева, С.Н. Новиков // Нейрофизиология. – 1987. – Т. 19, № 1. – С. 133–135.

82. Жмуров В.А. Большая энциклопедия по психиатрии. Изд. 2-е / В.А. Жмуров. – 2012. – 616 с. Режим доступа: <http://vocabulary.ru/dictionary/978>.

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 II. ФАРМАКОДИНАМІКА, КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ І ПОБІЧНА ДІЯ
ІНГРЕДІЄНТІВ КОРВАЛОЛУ

У статті описані фармакодинамічні, фармакокінетичні, токсичні властивості інгредієнтів Корвалолу. Наведені результати клінічних випробувань діючих компонентів препарату, показана їх терапевтична ефективність і безпека.

Ключові слова: Корвалол, етиловий ефір, α -бромізовалеріанова кислота, м'ята перцева, фенобарбітал, клінічна 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 II. PHARMACODYNAMIC, THERAPEUTIC EFFECTIVENESS AND SIDE EFFECTS OF THE
INGREDIENTS KORVALOL

The article presents a description of the pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxic properties of the ingredients Korvalol. The results of clinical trials of the components showing their therapeutic activity and safety have been presented there.

Key words: Corvalol, ethyl spirit, α -bromisovalerian acid, *Mentha piperita*, phenobarbital, clinical effect, safety, clinical test.

Поступила 04.02.13

УДК 577.115:612.015.14:546.21:543.544

А.О. Сырвая, Ф.С. Леонтьева, И.В. Новикова,
С.В. Иванникова**, Е.Р. Грабовецкая*

Харьковский национальный медицинский университет

**НИИ патологии позвоночника и суставов им. Ситенко, г. Харьков*

*** Клинико-диагностическая лаборатория «Алвис-класс», г. Харьков*

АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА В ПРОЦЕССЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ

В статье представлены группы атомов, которые относятся к свободным радикалам. Отображены этапы изучения кислорода и его влияние на процесс перекисного окисления липидов в историческом аспекте. Представлены также наиболее изученные активные формы кислорода.

Ключевые слова: активные формы кислорода, свободные радикалы, аутоокисление, токсический эффект.

Понимание процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) основано на изучении метаболизма жирных кислот. ПОЛ определяет функционирование всех мембраносвязанных структур, активность липидзависимых ферментативных реакций [1]. При различных патологических процессах (стрессовых, воспалительных, иммунных, физической нагрузке, гипоксии) инициируются процессы ПОЛ. Известно, что липиды могут неферментативно окисляться в перекисные соединения в результате аутоокисления, а также принимать участие в реакциях ферментативного окисления [2, 3].

В ходе реакций последовательного присоединения четырёх электронов к молекуле кислорода образуются химически «активные формы кислорода» (АФК). Свободнорадикальные реакции окисления с участием АФК являются полезными, так как разрушают фагоцитированные клетки бактерий. «Вредное» воздействие свободнорадикального окисления связано с разрушением органических молекул, в первую очередь липидов. Для предотвращения токсического эффекта и повреждения мембранных структур клетки в организме работает система ингибирования ПОЛ [3, 4]. Разрушительному действию перекисей липидов препятствуют ферменты (супероксиддисмутаза – СОД,

каталаза, глутатионпероксидаза), а также неферментативные компоненты (α -токоферол, глутатион, аскорбиновая кислота), обеспечивая антиоксидантную защиту клеточных мембран [1, 5].

Основным путём образования АФК является «утечка» электронов в дыхательной цепи и непосредственное их взаимодействие с кислородом. В эукариотических организмах АФК в основном образуются в процессе нормального дыхания с участием кислорода, оксидаз, а также транспорта электронов в митохондриях и эндоплазматической сети [6]. К АФК относят окисленные формы липидов или перекисные радикалы, синглетный кислород, пероксинитриты, которые образуются из оксидов азота (NO). Указанные группы атомов ведут себя, как единое целое, и в настоящее время известны под названием «свободные радикалы». Эти химические формы содержат один или несколько неспаренных электронов и способны к самостоятельному существованию. Они формируются в результате либо потери, либо присоединения одного электрона к радикалу и легко могут формироваться при разрыве ковалентной связи в результате гомолитического разрыва.

Под воздействием чистого кислорода замедляется рост бактерий (кишечной па-

© А.О. Сырвая, Ф.С. Леонтьева, И.В. Новикова и др., 2013

лочки). При воздействии ионизирующей радиации токсическое влияние кислорода усиливалось. Токсическое влияние кислорода на организм человека изучали у ныряльщиков, а также у лиц, которые длительно находились в условиях повышенного давления [2]; при лечении некоторых патологических состояний (онкологических, сердечно-сосудистых и др.) [3, 4, 7]. Избыток кислорода при давлении 101 кПа вызывал у человека болезненность в груди, кашель, ангины, повреждение альвеол и острое токсическое нарушение со стороны центральной нервной системы [2]. Центральным звеном развития многих патологических процессов, в том числе и акушерских, являлось расстройство окислительно-восстановительных систем, вследствие чего нарушалось снабжение тканей кислородом [8].

В 1954 г. ряд учёных изучали развитие слепоты у недоношенных детей, которые находились в инкубаторах с высоким содержанием кислорода. Учёные предположили, что большая часть вредного воздействия кислорода связана с образованием свободных радикалов [2]. При изучении системных нарушений антиоксидантной защиты у пациентов с макулярной дегенерацией были обнаружены изменения, проявляющиеся снижением интегрального показателя общего антиоксидантного статуса; повышение уровня общих перекисей и малонового диальдегида; дисбаланс системы ферментов антиоксидантной защиты (изменение активности СОД на фоне сниженной активности глутатионпероксидазы) [9]. Указанные изменения свидетельствовали об активации процессов свободнорадикального окисления.

Из истории изучения влияния кислорода на нарушение свойств липидов известно, что кислородзависимая «порча» липидов (прогоркание) была замечена с древнейших времен. О трансформации физических свойств растительного масла под влиянием воздуха впервые сообщил известный швейцарский учёный Jean Senebier в 1791 г. Он отметил, что оливковое масло на воздухе теряло свою текучесть и становилось прогорклым [2]. Первое скрупулёзное изучение преобразования липидов провёл швейцарский химик Никола Соссюр (Saussure) в 1800 г. Используя ртутный манометр, он

отметил, что слой масла грецкого ореха на воздухе мог поглотить в течение года кислород, превышающий его собственный объём в 150 раз. Механизм аутоокисления липидов был исследован Н.Н. Stephens в 1928 г., однако структура перекиси, образовавшейся в процессе аутоокисления, была установлена Е.Н. Farmer в 1942 г. [2].

Проблема «порчи» липидов остаётся актуальной при изучении процессов окисления при хранении натуральных продуктов, используемых человеком в пищу (жиры, масла, приправы или маргарины). При комнатной температуре жирные кислоты распадаются с образованием ряда вторичных продуктов – гидроксикислот, эпоксидов, кетонов и альдегидов, что приводит к изменению вкуса и запаха жира. Процесс аутоокисления ускоряется в присутствии тяжёлых металлов, которые содержатся в небольших количествах в жирах и маслах. Для жиров с преобладанием насыщенных жирных кислот характерно образование кетонов (кетонное прогоркание), для жиров с высоким содержанием ненасыщенных кислот – альдегидное прогоркание. Для предотвращения «порчи» жиры и масла часто обрабатывают хелатирующими агентами, такими как лимонная кислота [5].

Систематические исследования процессов аутоокисления липидов, начатые ещё в 40-х годах XX столетия, позволили установить, что гидроперекиси являются первичными продуктами окисления углеводов. Первичными продуктами аутоокисления линолевой кислоты являются гидроперекиси, содержащие сопряжённые диены у 9-го или 13-го атома углерода [2]. Важная роль в понимании процессов окисления ненасыщенных липидов принадлежит методам с высокой разделяющей способностью (например, высокоэффективной жидкостной хроматографии). С помощью данного метода разделяли продукты взаимодействия гидроперекисей после окисления арахидоновой кислоты. Также были изучены продукты ферментативного окисления при участии липоксигеназы. Первые результаты изучения процессов свободнорадикального окисления мембранных фосфолипидов были представлены в 1980 г., что открыло новую эпоху в проведении исследований, посвящённых

проблемам химии, биохимии и медицины [2]. В настоящее время широко используются методы, основанные на применении нормально- и обращённо-фазной двумерной высокоэффективной жидкостной хроматографии, масс-спектрометрии, которые позволяют разделять и детектировать окисленные фосфолипиды в общем липидном экстракте [10].

Среди наиболее изученных радикалов известны АФК: супероксид-радикалы ($O_2^{\cdot-}$), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильные радикалы ($\cdot OH$), оксид азота ($\cdot NO$), синглетный кислород (1O_2), озон (O_3), а также тиоловые радикалы (RS) [2–4].

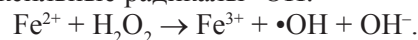
Супероксид-радикалы ($O_2^{\cdot-}$). Супероксид-радикалы образуются при получении одного электрона кислородом в процессе митохондриального транспорта электронов. Под влиянием экзогенных факторов образование супероксид-радикалов (в присутствии окислителей и восстановителей) может усиливаться. Первым сайтом образования супероксид-радикалов является внутренняя мембрана митохондрий. Ферментами, катализирующими этот процесс, являются НАДН убихинон-редуктаза и убихинол-цитохром-С-редуктаза. Свободный супероксид-радикал характеризуется наличием неспаренного электрона на внешней орбите, что обуславливает его агрессивность (превращает молекулы клеточной мембраны в свободные радикалы), и обеспечивает самоподдерживающуюся цепную реакцию [2, 4]. В результате реакции образуется перекись водорода (H_2O_2). Образование супероксид-радикалов на мембранном уровне (при участии НАДФН-оксидазы – клеточного мембраносвязанного мультимолекулярного ферментного комплекса) начинается в специализированных клетках с фагоцитарной функцией (макрофагах) и обеспечивает бактерицидный эффект. Происходит так называемый окислительный взрыв, при котором образуются АФК, радикалы и окись азота, обладающие бактерицидной активностью. Фермент ксантинооксидаза, который является типичным представителем флавопротеинов, локализуется в различных тканях и генерирует образование супероксид-радикалов из гипоксантина и кислорода. Существует гипотеза, что данный процесс является пусковым механизмом в развитии сосудистой патологии [7, 11].

При изучении вопроса истинной токсичности супероксид-радикала было отмечено, что он непосредственно может обладать токсическим эффектом, а также ограниченной реакционной способностью при взаимодействии с липидами. Предполагают, что его токсический эффект является следствием вторичного образования ещё более реактивного гидроксил-радикала ($\cdot OH$), который образуется в результате реакции Хабера–Вейса, катализируемой железом. В результате этой реакции при взаимодействии супероксида ($O_2^{\cdot-}$) и H_2O_2 образуется $\cdot OH$, что может приводить к окислительному стрессу. На первой стадии каталитической реакции восстанавливаются ионы трёхвалентного железа: $Fe^{3+} + O_2^{\cdot-} \rightarrow Fe^{2+} + O_2^-$. На второй стадии образуются гидроксил-радикалы: $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \cdot OH$, и образуется цепь $O_2^{\cdot-} + H_2O_2 \rightarrow \cdot OH + HO^- + O_2$. Отмечена низкая скорость реакции Хабера–Вейса *in vivo*. Сделано предположение, что оксид азота вступает в реакцию с супероксидом [2]. В результате реакции образуется вторичный метаболит – пероксинитрил-анион, обладающий цитотоксическим эффектом.

Перекись водорода (H_2O_2). Образуется в основном в результате ферментативных реакций. Ферменты, катализирующие реакции образования пероксида, локализованы в микросомах, пероксисомах и митохондриях. Концентрация H_2O_2 , образующейся в условиях нормоксии, является постоянной (10^{-9} – 10^{-7} моль).

При участии фермента СОД в растительных и животных клетках в результате дисмутации $O_2^{\cdot-}$ образуется H_2O_2 , приводя к снижению скорости окислительных реакций. Дисмутаза и каталаза обладают антиоксидантной клеточной активностью и способствуют удалению H_2O_2 . Кроме того, H_2O_2 может легко диффундировать через клеточные мембраны [2, 6].

Гидроксильные радикалы ($\cdot OH$). В присутствии двухвалентного железа (Fe^{2+}) и H_2O_2 в результате реакции Фентона (описана в 1894 г.) образуются высокоактивные гидроксильные радикалы $\cdot OH$:



Разложение H_2O_2 , катализируемое железом, является наиболее распространён-

ной реакцией в биологических системах и источником образования вредных продуктов ПОЛ.

Гидроксильные радикалы могут образовываться в результате следующих реакций: при разложении пероксинитритов или пероксиазотистой кислоты, с участием миелопероксидазы и хлорид-ионов (Cl^-). Гидроксильные радикалы образуются в процессе фагоцитоза в нейтрофилах [2, 4].

Оксид азота ($\bullet\text{NO}$). Образуется в различных клетках, однако его роль хорошо изучена в эндотелии сосудов. Не обладает высокой реакционной способностью (обладает слабыми окислительными свойствами). В физиологических концентрациях (до 100 нмоль) обладает антиоксидантными свойствами, быстро вступает в реакцию с кислородом, образуя диоксид азота ($\bullet\text{NO}_2$), который, в свою очередь, может вступать в реакцию с оксидом азота, образуя трёхоксид азота (N_2O_3). В результате быстрой реакции O^{2-} с $\bullet\text{NO}$ при различных патологических состояниях образуется чрезвычайно реактивный продукт реакции пероксинитрил (ONOO^-), который является промежуточным продуктом реакций окисления, нитрозирования и нитрирования. В щелочных растворах ONOO^- устойчив, но быстро расщепляется при протонировании до пероксиазотистой кислоты. $\bullet\text{OH}$ и $\bullet\text{NO}_2$ являются радикалами, играющими важную роль в образовании кислотных дождей [4, 7].

Описаны различные механизмы нитрования липидов, в результате которых образуется $\bullet\text{NO}$. Присоединение протона в реакции образования азотистой кислоты (HNO_2) из оксида азота (IV) в кислой среде может являться промежуточным этапом нитрования полиненасыщенных жирных кислот и гидроперекисей липидов, в результате чего образуются продукты нитрования липидов, структура и функция которых недостаточно изучена [2].

Оксид азота образуется в активированных макрофагах и эндотелиальных клетках. Полагают, что он принимает участие в развитии патологических состояний, связанных с воспалительными процессами, реперфузией органов, а также атеросклероза [3, 5].

Синглетный кислород ($^1\text{O}_2$). Эта форма кислорода не является истинным радикалом,

но принимает участие в реакциях образования АФК, связанных с ультрафиолетовым облучением (320–400 нм). Токсичность синглетного кислорода усиливается в присутствии фотосенсибилизаторов, взаимодействующих с молекулярным кислородом. К природным сенсбилизаторам, катализирующим окислительные реакции, относятся тетрапирролы (билирубин), флавины, гемопротейды и восстановленный никотинамидадениндинуклеотид (NADH). Некоторые из них могут использоваться как лекарственные препараты. Образование синглетного кислорода усиливается в присутствии металлов, приводя к ускорению процесса окисления ненасыщенных липидов с образованием гидроперекисей [2, 4, 5]. Образование синглетного кислорода описано при хемилюминесцентном исследовании ПОЛ [2].

Озон (O_3). Это природное соединение присутствует в высших слоях атмосферы, а также в нижних слоях атмосферы загрязнённых городов. Озон является одним из основных загрязняющих веществ, образующихся в результате фотохимических реакций между углеводородами и оксидом азота. Не относится к свободным радикалам, но, как и синглетный кислород, может принимать участие в их образовании, стимулирует процессы ПОЛ и, таким образом, индуцирует повреждения липидов и белков *in vivo*, в основном вызывая нарушения со стороны дыхательных путей. Химические процессы перекисного окисления, индуцированные озоном, недостаточно изучены [2].

Тиоловые радикалы (Thiyl RS). Алифатические тиолы (R-SH) содержатся в живых организмах в высоких концентрациях. Нормальный уровень внутриклеточного глутатиона составляет 5–10 ммоль. Уровень серосодержащих белков может превышать концентрацию глутатиона. Серосодержащие производные являются одними из самых активных функциональных групп, присутствующих в белках. Тиоловые радикалы (RS), найденные в белках, являются одними из активных функциональных групп. Они могут вступать в реакции как нуклеофилы и атаковать дисульфидные связи. В отсутствие кислорода индуцируют цис/трансизомеризацию линолевой кислоты, что приводит к образованию нескольких изомеров [2].

Тиоловые соединения (R-SH) часто окисляются в присутствии ионов железа и меди: $R-SH + Cu^{2+} \rightarrow RS\cdot + Cu^+ + H^+$. Тиоловые радикалы обладают высокой реакционной способностью в присутствии кислорода O_2 : $RS\cdot + O_2 \rightarrow RSO_2\cdot$. Кроме того, они способны окислять НАДН в $НАД^+$, аскорбиновую кислоту и генерировать образование различных свободных радикалов ($\bullet OH$ и $O_2^{\cdot -}$). Тиоловые радикалы также могут формироваться в результате гомолитического разрыва дисульфидных связей в белках.

Углерод в центре радикалов. Образование свободных радикалов, содержащих углерод, наблюдали в клетках, обработанных CCl_4 . При воздействии системы цитохрома P-450 образуется трихлорметил радикал ($\bullet CCl_3$), который может вступать в реакцию с кислородом, образуя различные перекисные радикалы (например, $\bullet O_2CCl_3$).

Первичными продуктами перекисного окисления являются гидроперекиси, в которых двойная связь может перемещаться и/или менять конфигурацию. Эти продукты могут структурно изменяться, превращаясь во вторичные продукты перекисного окисления. В результате аутоокисления жирных кислот образуются различные промежуточные продукты метаболизма, оказывающие токсическое влияние на организм человека.

Изучение процессов образования свободных радикалов и ПОЛ является важным в понимании механизмов развития патологических состояний человека. Окисление липидов является предметом изучения медико-биологических наук; и фундаментальные принципы неферментативных свободнорадикальных атак на фосфолипиды хорошо известны, хотя детали механизма всё ещё достаточно не изучены. Число известных конечных продуктов, которые образуются после инициации перекисного окисления фосфолипидов, велико и постоянно растёт, поскольку выявляются новые структуры окисленных фосфолипидов. Фосфолипиды с этерифицированными изопростанподобными структурами и продукты с укороченной

цепью, содержащие гидроксильные, карбонильные или карбоксильные группы, являются общими продуктами; карбонилсодержащие соединения являются реактивными и легко образуют аддукты с белками и другими биомолекулами. Фосфолипиды также могут быть атакованы химически активным азотом и хлором, что увеличивает спектр продуктов нитрования и хлорирования фосфолипидов [11].

Антиоксидантные процессы находятся в динамическом равновесии с процессами ПОЛ, обеспечивая в физиологических условиях антиокислительный гомеостаз. Характер изменения ПОЛ-антиоксидантной защиты отображает интенсивность и течение патологического процесса. Торможение уровня ПОЛ антиоксидантами с прямым механизмом действия реализуется благодаря их мембранопротекторным и антирадикальным свойствам [1]. Сдерживающая способность антиоксидантных систем ограничена. При многих патологических процессах возникает перенапряжение и происходит срыв антиоксидантных систем, что приводит к их дефициту, свободнорадикальной патологии, синдрому перекисаации, которая, безусловно, относится к универсальным и неспецифическим реакциям на патогенные факторы. Антиоксидантная недостаточность сама является повреждающим фактором, поскольку вызванные нарушения метаболизма лавинообразно нарастают [8].

Изучены индивидуальные продукты окисления фосфолипидов, образующиеся в естественных условиях. Использование масс-спектрометрии позволяет выявлять различные продукты окисления в биологических образцах. Материалом исследования может являться плазма крови, атеросклеротические бляшки, кишечная ткань и др. [8, 9, 11]. Уровень окисленных фосфолипидов *in vivo* является важным вопросом, так как в настоящее время получены неоспоримые доказательства того, что многие из этих соединений являются биоактивными и играют ключевую роль в развитии патологических состояний.

Список литературы

1. Сирова Г. О. Експериментальне та квантово-хімічне обґрунтування створення комбінованого протизапального препарату: автореф. дис. ... докт. фарм. наук / Г.О. Сирова. – Харків, 2011. – 36 с.

2. *Hammond E. G.* Brief history of lipid oxidation / E. G. Hammond, P. J. White // *J. Am. Oil Chemists' Society*. – 2011. – Vol. 88, № 7. – P. 891–897.
3. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В. К. Казимирко, В. И. Мальцев, В.Ю. Бутылин, Н.И. Горобец. – К. : Морион, 2004. – 160 с.
4. *Mitru J.* Free radicals in cardiovascular disease / J. Mitru, V. Sitiu, T. P. Simiu // *Series Med. and Biol.* – 1999. – Vol. 6, №. 1. – P. 11–22.
5. *Yun-Zhong Fang.* Free radicals, antioxidants, and nutrition / Yun-Zhong Fang, Sheng Yang, Guoyao Wu // *J. Nutrition*. – 2002. – Vol. 18. – P. 872–879.
6. *Gutierrez J.* Free radicals, mitochondria, and oxidized lipids. The emerging role in signal transduction in vascular cells / J. Gutierrez // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 99. – P. 924–932.
7. Reactive oxygen species in vascular wall / L. M. Yung, F. P. Leung, X. Yao [et al.] // *Cardio-vasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. – 2006. – Vol. 6. – P. 1–19.
8. *Бакуева Н. М.* Мембранные и функциональные нарушения клеток крови при гестозе в сочетании с железодефицитной анемией : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Н.М. Бакуева. – М., 2003. – 21 с.
9. *Балацкая Н. В.* Значение динамического наблюдения показателей состояния системы про- и антиоксидантных реакций в диагностике, прогнозе и мониторинге фотодинамической терапии у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией / Н.В. Балацкая, Н.А. Гольдина, М.В. Будзинская // Тез. докл. VIII Междунар. конф. – М.: РУДН, 2010. – С. 36–38.
10. Oxidized phospholipids as biomarkers of tissue and cell damage with a focus on cardiolipin / A. K. Samhan-Arias, J. Ji, O. M. Demidova [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta J.* – 2012. – Vol. 1818. – P. 2413–2423.
11. *Reis A.* Chemistry of phospholipid oxidation / A. Reis, C. M. Spickett // *Biochim. Biophys. Acta J.* – 2012. – Vol. 1818. – P. 2374–2387.

Г.О. Сирова, Ф.С. Леонтьева, І.В. Новікова, С.В. Іваннікова, Є.Р. Грабовецька

АКТИВНІ ФОРМИ КИСНЮ В ПРОЦЕСІ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ

В статті представлені групи атомів, що належать до вільних радикалів. Відображені етапи вивчення кисню та його вплив на процес перекисного окиснення ліпідів в історичному аспекті. Наведені деякі активні форми кисню, що є найбільш вивченими.

Ключові слова: активні форми кисню, вільні радикали, аутоокиснення, токсичний ефект.

A.O. Syrovaya, F.S. Leontyeva, I.V. Novikova, S.V. Ivannikova, E.R. Grabovetskaya

REACTIVE OXYGEN SPECIES IN PROCESS OF LIPID PEROXIDATION

Groups of atoms belonging to free radicals are described in a review article. The stages of studying of the oxygen and its role in lipid peroxidation are given in historical aspect. The most studied reactive oxygen species are presented in the article.

Key words: reactive oxygen species, free radicals, autooxidation, toxic effect.

Поступила 24.10.12

УДК 616.24-002:616-08:615:599.323.4:616-092.4

*А.А. Биркун, Ю.Л. Криворутченко, О.Н. Постникова, А.А. Бабанин,
Н.Ю. Новиков, М.И. Федосов, Т.А. Логадырь*

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет
им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь*

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ЭКЗОГЕННОГО СУРФАКТАНТА И АМИКАЦИНОМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ PSEUDOMONAS AERUGINOSA

В опытах *in vivo* продемонстрированы преимущества комбинированной терапии амикацином (Амицил, Киевмедпрепарат, Украина) и экзогенным сурфактантом (Сузакрин, Докфарм, Украина) перед монотерапией амикацином или сурфактантом при лечении острой пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*. В популяции инфицированных крыс интратрахеальная инстилляционная смесь сурфактант-амикацин вызывала явное уменьшение бактериального обсеменения дыхательных путей и ограничение бактериемии, а также сдерживала угнетение поверхностной активности бронхоальвеолярного смыва. Более высокая эффективность комбинированного лечения по сравнению с другими исследованными формами медикаментозного воздействия свидетельствует о перспективности использования экзогенного лёгочного сурфактанта в качестве носителя антибиотиков, вводимых интратрахеальным путём.

Ключевые слова: *экзогенный сурфактант, антибиотики, амикацин, госпитальная пневмония, P. aeruginosa, поверхностная активность.*

Использование экзогенного лёгочного сурфактанта в качестве средства доставки противомикробных препаратов в респираторный отдел лёгких представляет собой перспективный метод лечения пневмоний, вызываемых бактериями и грибами [1].

Сурфактант – это липопротеиновый комплекс, который синтезируется клетками альвеолярной выстилки и обладает способностью снижать поверхностное натяжение. Этот эффект поддерживает нормальную альвеолярную вентиляцию и газообмен, а также предотвращает спадение альвеол [2]. Обеспечивая однородное периферическое распределение жидкости в дыхательных путях, экзогенный сурфактант способен улучшать доставку антибиотиков в просвет альвеол и тем самым повышать результативность противомикробной терапии и уменьшать вероятность развития побочных реакций [3].

К настоящему времени описаны особенности взаимодействия между некоторыми антибиотиками и препаратами экзогенного сурфактанта, а также ряд эффектов комбинированной сурфактант-антибактериальной терапии в опытах на лабораторных животных [3–7]. Многообещающие результаты были получены *in vitro* при исследовании комбинации отечественного препарата лёгочного сурфактанта свиньи и антибиотика амикацина [8–9]. Помимо того, что эти препараты не оказывали отрицательного влияния друг на друга, их сочетанное применение характеризовалось высокой активностью в отношении культур *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*.

В данной работе исследуется влияние комбинированной терапии амикацином и препаратом экзогенного сурфактанта на крыс при экспериментальной пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*. Терапию указанной

© А.А. Биркун, Ю.Л. Криворутченко, О.Н. Постникова и др., 2013

комбинацией сравнивали с монотерапией амикацином и экзогенным сурфактантом при эндотрахеальном введении, а также оценивали влияние этих воздействий на поверхностную активность бронхоальвеолярного смыва.

Материал и методы. В опытах использовали стерильный препарат лёгочного сурфактанта свиньи (Сузакрин, Докфарм, Украина) и антибиотик амикацин (Амицил, Киевмедпрепарат, Украина) из группы аминогликозидов. Сузакрин представляет собой эмульсию очищенных фосфолипидов, выделенных из лёгких свиньи, в изотоническом растворе (76 %; 50 мг в 1 мл эмульсии); содержит сурфактант-ассоциированные белки В и С, но лишён сурфактантных белков А и D. Амикацин обладает выраженной антисинегнойной активностью и рекомендован для лечения госпитальной пневмонии, вызванной полирезистентными штаммами [10]. Дозы сурфактанта и амикацина рассчитывали на основе максимальных суточных доз, рекомендованных для взрослых пациентов, а именно 10 и 15 мг/кг соответственно. Приготовление раствора антибиотика, эмульсии сурфактанта и экспериментальной смеси сурфактант-антибиотик осуществляли с соблюдением правил асептики непосредственно перед эндотрахеальным введением. Для растворения антибиотика, разведения раствора и эмульсии сурфактанта использовали стерильный 0,9%-ный раствор натрия хлорида.

Взрослые самцы крыс линии Вистар ($n = 119$) массой 180–220 г были разделены на инфицированных и неинфицированных в зависимости от характера субстанции, введённой в трахею на этапе индукции пневмонии (соответственно бактериальная суспензия или изотонический раствор). Всего сформировано 10 групп животных: неинфицированные крысы без терапии (интактные; 6 особей), с введением изотонического раствора (18), сурфактанта (12), амикацина (16) и комбинации сурфактант-амикацин (11); инфицированные крысы без терапии (11), с введением изотонического раствора (12), сурфактанта (11), амикацина (11) и комбинации сурфактант-амикацин (11).

Для индукции пневмонии использовали бактериальную взвесь, приготовленную из

суточной культуры *P. aeruginosa* (штамм АТСС 27853). Оптическая плотность взвеси соответствовала 10 единицам мутности по стандарту MacFarland ($3,0 \cdot 10^9$ КОЕ/мл). Пункцию трахеи с болюсным введением 0,2 мл бактериальной взвеси (или изотонического раствора) проводили при ингаляционной анестезии газовой смесью севофлуран/кислород.

Болюсное интратрахеальное введение экспериментальной комбинации сурфактант-антибиотик, сурфактанта, амикацина или изотонического раствора выполняли через 6 часов после индукции пневмонии путём повторной пункции трахеи при том же методе анестезии. Аналогично вводили препараты неинфицированным животным, которым исходно вместо микробной взвеси закапывали раствор. Объём вводимого в трахею раствора, эмульсии или экспериментальной комбинации составлял 0,4 мл; срок от момента введения лечебных препаратов до конца эксперимента – 18 часов.

Отбирали пробы и умерщвляли подопытных животных в условиях глубокой анестезии в начале эксперимента (интактные крысы), спустя 6 (инфицированные крысы без терапии) и 24 часа от начала опыта.

Пробы бронхоальвеолярного смыва и крови засеивали на твёрдые питательные среды. Перед посевом образцы крови инкубировали в течение 24 часов в сахарном бульоне при температуре 37 °С. Идентификацию бактерий и подсчёт колоний осуществляли при помощи традиционных микробиологических методов [11].

Для оценки поверхностной активности проб бронхоальвеолярного смыва использовали модифицированный метод Pattle [12], который позволяет установить динамику силы поверхностного натяжения в соответствии с изменениями диаметра пузырьков воздуха. Пробы бронхоальвеолярного смыва подвергались вспениванию в пробирках с помощью шприцев. Полученную пену изучали с помощью микроскопа Olympus CX41, оснащённого фотокамерой Olympus C5050Z (Япония). Фотографирование одного поля зрения выполнялось при увеличении 200 в течение 20 минут с интервалом 30 секунд. Для анализа всех снимков ($n = 4797$) использовали программный продукт Olympus DP-Soft 3.11. Изменения 20 произвольно

выбранных пузырьков отслеживали на всех снимках каждой повторности. Диаметр пузырьков измеряли только на первом и последнем (полученном спустя 20 минут) снимках. В целом выполнено 4680 измерений пузырьков. Для каждой последовательности рассчитывали индекс стабильности (ИС) по формуле

$$ИС = \Sigma d_x^2 / \Sigma d_y^2$$

где d_x – результат последнего измерения в серии (41-й снимок);

d_y – результат первого измерения (1-й снимок).

Пробы лёгочной ткани были подвергнуты гистопатологическому исследованию методом световой микроскопии при окраске срезов гематоксилином и эозином.

Сравнение всех числовых данных выполнено с помощью t-теста Стьюдента. Уровень вероятности различий $p < 0,05$ рассматривался как статистически значимый.

Результаты. У интактных крыс и неинфицированных крыс, получавших изотонический раствор, сурфактант, амикацин и комбинацию амикацин-сурфактант, отсутствовали как морфологические признаки пневмонии, так и рост *P. aeruginosa* при бактериологическом исследовании проб бронхоальвеолярного смыва и крови.

Спустя 18 часов после инстилляций, независимо от введённой субстанции, у неинфицированных крыс наблюдалось снижение поверхностной активности бронхоальвеолярного смыва (табл. 1). Разница в величине диаметра пузырьков свидетельствует о том, что у неинфицированных крыс, которым вводили смесь амикацина с сурфактантом, поверхностная активность смыва

снижалась в меньшей степени, чем у крыс, получавших чистый сурфактант ($p < 0,001$) и чистый амикацин ($p < 0,01$).

Развитие острой гнойной пневмонии подтвердилось при микроскопии срезов лёгочной ткани во всех группах инфицированных животных.

Через 6 часов после введения бактериальной взвеси развитие воспалительного процесса сопровождалось высеванием *P. aeruginosa* у большинства животных из бронхоальвеолярного смыва, а у некоторых и из крови (табл. 2, группа без терапии). Кроме того, судя по разнице в величине диаметра пузырьков, происходило снижение поверхностной активности бронхоальвеолярного смыва ($p < 0,001$; по сравнению с интактными крысами).

Спустя 24 часа после заражения определялись бактериологические признаки прогрессирования синегнойной инфекции, а именно бактериемия у большей части животных, тотальное обсеменение образцов бронхоальвеолярных смывов и наиболее высокие значения количества образующихся колоний (табл. 2, группа животных, которым вводили изотонический раствор). При этом разница в величине диаметра пузырьков свидетельствует о том, что поверхностная активность бронхоальвеолярных смывов продолжала уменьшаться ($p < 0,001$; по сравнению с группой без терапии), будучи также более низкой, чем у неинфицированных крыс, получавших изотонический раствор ($p < 0,001$; по сравнению с группой, получавшей раствор, табл. 1).

У животных с пневмонией, получавших сурфактант, через 24 часа после инфици-

Таблица 1. Показатели поверхностной активности бронхоальвеолярного смыва у интактных и неинфицированных крыс спустя 18 часов от введения препаратов ($M \pm m$)

Показатель	Группа животных				
	интактные	неинфицированные, которым введён			
		изотонический раствор	сурфактант	амикацин	сурфактант + амикацин
ИС	0,97±0,04 (6)	0,80±0,06 (17)	0,71±0,07 (11)	0,70±0,07 (16)	0,81±0,06 (11)
D, мкм	0,69±0,30 (120)	3,85±0,31 (340)	6,12±0,45 (220)	5,87±0,41 (320)	4,10±0,41 (220)

Примечания: 1. В скобках число наблюдений.

2. $p < 0,05$.

рования (18 часов после введения препарата) показатели обсеменённости *P. aeruginosa* не имели существенных отличий от таковых у заражённых крыс, получавших раствор (табл. 2). Вместе с тем, угнетение поверхностной активности бронхоальвеолярных смывов при введении экзогенного сурфактанта было менее выраженным, чем при инстиляции раствора, на что указывают разные величины диаметра пузырьков ($p < 0,001$).

угнетение поверхностной активности бронхоальвеолярных смывов, что подтверждается сравнением величины диаметра пузырьков ($p < 0,05$) в группах крыс, которым вводили амикацин и раствор (табл. 2).

У крыс с экспериментальной пневмонией, которым интратрахеально вводили смесь амикацина с сурфактантом, интенсивность обсеменения бронхоальвеолярных смывов синегнойной палочкой была существеннее,

Таблица 2. Обсеменённость бронхоальвеолярных смывов (БАС) и крови *Pseudomonas aeruginosa* (*P. a.*) и показатели поверхностной активности БАС у инфицированных крыс ($M \pm m$)

Показатель	Группа животных				
	без терапии	которым введён			
		изотонический раствор	сурфактант	амикацин	сурфактант + амикацин
<i>P. a.</i> -позитивные крысы, кровь ($\% \pm m$)	36 \pm 15 (11)	58 \pm 15 (12)	36 \pm 15 (11)	36 \pm 15 (11)	27 \pm 14 (11)
<i>P. a.</i> -позитивные крысы, БАС ($\% \pm m$)	91 \pm 9 (11)	100 \pm 25 (12)	100 \pm 27 (11)	82 \pm 12 (11)	55 \pm 16 (11)
Пределы концентраций <i>P. a.</i> , БАС, КОЕ/мл	0–500 000	100–1 000 000	100–1 000 000	0–100 000	0–10 000
Средняя обсеменённость <i>P. a.</i> , БАС ($\log_{10} \pm m$)	3,47 \pm 0,38 (10)	4,52 \pm 0,34 (12)	4,20 \pm 0,38 (11)	2,4 \pm 0,41 (9)	2,33 \pm 0,33 (6)
ИС	0,85 \pm 0,04 (11)	0,71 \pm 0,07 (12)	0,88 \pm 0,05 (11)	0,1 \pm 0,10 (11)	0,88 \pm 0,05 (11)
<i>d</i> пузырьков, мкм	2,62 \pm 0,25 (220)	5,56 \pm 0,39 (240)	2,33 \pm 0,32 (220)	7,09 \pm 0,52 (220)	2,52 \pm 0,33 (220)

Примечания: 1. КОЕ/мл – колониеобразующие единицы в миллилитре; \log_{10} – десятичный логарифм средней геометрической.

2. В скобках число наблюдений.

У инфицированных крыс, получавших амикацин, в те же сроки наблюдались иные изменения. Под воздействием антибиотика в образцах бронхоальвеолярных смывов определялось значительно меньшее число жизнеспособных *P. aeruginosa*, чем у крыс, которым вводили изотонический раствор ($p < 0,01$) или сурфактант ($p < 0,05$). Наряду с демонстрацией антисинегнойной активности, введение амикацина усиливало

вено меньше, чем у инфицированных крыс, получавших чистый сурфактант ($p < 0,01$) или изотонический раствор ($p < 0,001$). Отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,05$) по всем бактериологическим показателям между крысами этой группы и крысами, получавшими чистый амикацин, свидетельствует о сохранении противомикробной активности антибиотика после смешивания с сурфактантом свиньи и последующей

совместной (в одном объёме) инстилляцией обоих препаратов. Более того, самые низкие из всех сравниваемых групп показатели экстенсивности и интенсивности бактериального обсеменения (табл. 2, группа крыс, которым вводили сурфактант+амикацин) указывают на отчётливую тенденцию к увеличению антисинегнойных эффектов амикацина *in vivo* при введении его вместе с сурфактантом. Наряду с этим, при использовании для лечения комбинации амикацина с сурфактантом отсутствовало угнетение поверхностной активности бронхоальвеолярных смывов, свойственное введению чистого амикацина: индекс стабильности и разница в величине диаметра пузырьков были соответственно выше ($p < 0,05$) и ниже ($p < 0,001$) у крыс, получавших смесь препаратов. Показатели поверхностной активности бронхоальвеолярных смывов у этих животных были сходны с таковыми у крыс при терапии чистым сурфактантом (табл. 2).

Обсуждение результатов. Первый опыт применения экзогенного сурфактанта в качестве средства доставки антибиотиков в дыхательные пути *in vivo* получен V. S. Kharasch et al. [1]. Ими установлено, что сурфактант значительно улучшает распределение пентамида в лёгких здоровых хомяков. В исследовании [6] продемонстрировано значительное превосходство комбинированной терапии сурфактантом и тобрамицином перед монотерапией тобрамицином, что подтверждалось лучшей выживаемостью мышей с инфекцией дыхательных путей, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Хотя эти наблюдения составили основу для дальнейших исследований сочетанного применения экзогенного сурфактанта и антибиотиков, комплексная оценка антибактериальной

эффективности и влияния комбинированного режима на поверхностную активность *in vivo* в сравнении с другими схемами терапии до сих пор не проводилась.

Данное исследование демонстрирует преимущества комбинированной терапии сурфактантом и амикацином перед монотерапией амикацином или сурфактантом при лечении острой пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*. Интратрахеальная инстиляция смеси сурфактант-амикацин приводила к явному уменьшению бактериального обсеменения дыхательных путей и ограничению бактериемии в популяции инфицированных крыс. Кроме того, комбинированная терапия сдерживала подавление поверхностной активности бронхоальвеолярных смывов. Эти эффекты не связаны с прямым взаимным влиянием ингредиентов экспериментальной комбинации, поскольку *in vitro* в смеси препараты лёгочного сурфактанта свиньи и амикацина не изменяли своих поверхностно-активных и противомикробных свойств [8, 9]. Вероятнее всего, описанные положительные эффекты комбинированной терапии обусловлены более эффективной доставкой антибиотика в респираторный отдел лёгких, а также заместительными поверхностно-активными свойствами сурфактанта свиньи.

Таким образом, отсутствие отрицательного взаимодействия между сурфактантом свиньи и амикацином, а также более высокая эффективность комбинированного лечения по сравнению с другими исследованными формами медикаментозного воздействия свидетельствуют о том, что использование экзогенного лёгочного сурфактанта в качестве носителя антибиотиков, вводимых интратрахеальным путём, представляет собой перспективный метод терапии, который до сих пор не нашёл применения в клинической практике.

Список литературы

1. Pulmonary surfactant as a vehicle for intratracheal delivery of technetium sulfur colloid and pentamidine in hamster lungs / V. S. Kharasch, T. D. Sweeney, J. Fredberg [et al.]. // Am. Rev. Respir. Dis. – 1991. – Vol. 144. – P. 909–913.
2. Загорулько А. К. Сурфактантная система легких и заместительная сурфактантная терапия / А. К. Загорулько, А. А. Биркун, Н. Ю. Новиков. – Симферополь, 1995. – 74 с.
3. Haitsma J. J. Exogenous surfactant as a drug delivery agent / J. J. Haitsma, U. Lachmann, B. Lachmann // Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2001. – Vol. 47 (2–3). – P. 197–207.
4. Influence of pulmonary surfactant on *in vitro* bactericidal activities of amoxicillin, ceftazidime, and tobramycin / A. van't Veen, J. W. Mouton, D. Gommers [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 1995. – Vol. 39 (2). – P. 329–333.

5. Exogenous pulmonary surfactant as a drug delivering agent: influence of antibiotics on surfactant activity / A. van 't Veen, D. Gommers, J. W. Mouton [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 1996. – Vol. 118 (3). – P. 593–598.

6. Pulmonary surfactant as vehicle for intratracheally instilled tobramycin in mice infected with *Klebsiella pneumoniae* / A. van't Veen, J. W. Mouton, D. Gommers, B. Lachmann // Br. J. Pharmacol. – 1996. – Vol. 119. – P. 1145–1148.

7. Lung clearance of intratracheally instilled ^{99m}Tc -tobramycin using pulmonary surfactant as vehicle / A. van 't Veen, D. Gommers, S. J. C. Verbrugge [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 1999. – Vol. 126. – P. 1091–1096.

8. Биркун А. А. Влияние антибиотиков, активных в отношении полирезистентных возбудителей госпитальной пневмонии, на поверхностную активность экзогенного сурфактанта / А. А. Биркун // Патологія. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 13–16.

9. Оценка влияния экзогенного сурфактанта на антибактериальные свойства препаратов, активных в отношении полирезистентных возбудителей госпитальной пневмонии / А. А. Биркун, Ю. Л. Криворученко, О. Н. Постникова [и др.] // Укр. біофарм. журн. – 2012. – № 1–2. – С. 96–102.

10. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 171 (4). – P. 388–416.

11. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / под ред. М. О. Биргера. [3-е изд., перераб. и доп.]. – М.: Медицина, 1982. – 464 с.

12. Метод оценки эффективности применения бронхоальвеолярного защитного комплекса при лечении острого гнойного синусита в условиях эксперимента / М. А. Завалий, А. Г. Балабанцев, А. К. Загоруйко [та ін.] // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. – № 5. – С. 68–69.

О.О. Біркун, Ю.Л. Криворученко, О.М. Постнікова, А.А. Бабанін, М.Ю. Новіков, М.І. Федосов, Т.О. Логадир

МІКРОБІОЛОГІЧНЕ Й ФІЗИКО-ХІМІЧНЕ ОЦІНЮВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТОМ ЕКЗОГЕННОГО СУРФАКТАНТА ТА АМІКАЦИНОМ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ, ЩО СПРИЧИНЕНА PSEUDOMONAS AERUGINOSA

У дослідах *in vivo* продемонстровані переваги комбінованої терапії амікацином (Аміцил, Київмедпрепарат, Україна) та екзогенним сурфактантом (Сузакрин, Докфарм, Україна) перед монотерапією амікацином або сурфактантом при лікуванні гострої пневмонії, що спричинена *P. aeruginosa*. В популяції інфікованих щурів інтратрахеальна інстиляція суміші сурфактант–амікацин викликала явне зменшення бактеріального обсіменіння дихальних шляхів і обмеження бактеріємії, а також стримувала пригнічення поверхневої активності бронхоальвеолярного змиву. Більш висока ефективність комбінованого лікування в порівнянні з іншими дослідженими формами медикаментозного впливу свідчить про перспективність застосування екзогенного легеневого сурфактанту в якості носія антибіотиків, що вводяться інтратрахеальним шляхом.

Ключові слова: екзогенний сурфактант, антибіотики, амікацин, госпітальна пневмонія, *P. aeruginosa*, поверхнева активність.

А.А. Birkun, Y.L. Krivorutchenko, O.N. Postnikova, A.A. Babanin, N.Yu. Novikov, M.I. Fedosov, T.A. Logadir

MICROBIOLOGICAL AND PHYSICO-CHEMICAL ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF COMBINED TREATMENT WITH EXOGENOUS SURFACTANT AND AMIKACIN IN EXPERIMENTAL PNEUMONIA CAUSED BY PSEUDOMONAS AERUGINOSA

In vivo experiments have demonstrated advantages of combined therapy with amikacin (Amicil, Kievmedpreparat, Ukraine) and exogenous surfactant (Suzacrin, Docpharm, Ukraine) over monotherapy with amikacin or surfactant when treating acute pneumonia caused by *P. aeruginosa*. In the

population of infected rats an intratracheal instillation of the surfactant-amikacin mixture has produced an obvious reduction in bacterial contamination of respiratory tract and a restriction of bacteriemia, as well as constrained a suppression of bronchoalveolar wash surface activity. Higher efficiency of combined treatment as compared with other investigated treatment modalities is indicative of prospectivity of exogenous pulmonary surfactant use as a carrier for intratracheally administered antimicrobials.

Key words: *exogenous surfactant, antimicrobials, amikacin, hospital-acquired pneumonia, P. aeruginosa, surface activity.*

Поступила 23.11.12

УДК 579.887:578.825.11:616.24-002

И.Н. Звягольская, И.В. Короваева, Л.А. Панченко*,
Н.Г. Попова*, Л.А. Попова**

*Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава
*ГУ «Институт микробиологии и иммунологии
им. И.И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков*

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА MYCOPLASMA PNEUMONIAE И HERPES SIMPLEX VIRUS ИНФЕКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

С помощью иммуноферментного анализа выявлены маркёры микоплазменной и герпесвирусной инфекций у взрослых больных внегоспитальной пневмонией. Установлена высокая частота заболеваний микоплазменной этиологии, в том числе в ассоциации с острой инфекцией, что диктует необходимость расширения скрининговых исследований иммуноферментным методом у больных внегоспитальной пневмонией с атипичными проявлениями или затяжным течением заболевания.

Ключевые слова: *иммуноферментный анализ, внегоспитальная пневмония, Mycoplasma pneumoniae, Herpes simplex virus.*

Актуальность проблемы клинико-лабораторной диагностики внегоспитальной пневмонии до настоящего времени не утратила своего значения, несмотря на постоянное совершенствование методов выявления и целенаправленной терапии этого заболевания. По-прежнему отмечаются высокие показатели заболеваемости населения внегоспитальной пневмонией в мире, в том числе и в Украине, при низком проценте их этиологической расшифровки [1–5].

По данным Министерства здравоохранения, в Украине ежегодно болеет внегоспитальной пневмонией 200–250 тыс. человек. Смертность от этого заболевания среди взрослого населения в последние годы составляет 14,0–14,1 случаев на 100 тыс. населения [1, 2]. При этом наряду с классическими формами увеличилась частота атипичных, малосимптомных и затяжных форм, что существенно усложняет клинико-лабораторную диагностику, ведёт к увеличению диагностических ошибок и, соответственно, к неадекватному лечению [1–6].

Значительные трудности имеются и при лабораторной диагностике смешанных инфекций, вызываемых различными био-

ценозами микроорганизмов. При этом необходимо не только расширение перечня используемых методов и различных тест-систем, но и новых методических подходов к выявлению патогенов в составе биоценозов микроорганизмов [7–9].

Целью исследования было установить частоту ассоциированной микоплазмгерпесвирусной внегоспитальной пневмонии у взрослых III клинической группы (нетяжёлое течение заболевания).

Материал и методы. Было проведено клинико-лабораторное обследование 177 больных в течение 2010–2011 г. Все пациенты в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Украины № 128 от 19.03.2007 г. принадлежали к III клинической группе (нетяжёлое течение заболевания) [10]. Возраст больных, преимущественно мужского пола, был от 18 до 45 лет. В зависимости от возрастного состава больные внегоспитальной пневмонией были объединены в две группы: в 1-ю (n=110 чел.) вошли больные в возрасте 18–25 лет и во 2-ю – больные в возрасте 26–45 лет (n=67 чел.). Для установления этиологии заболевания у 177 госпитализированных по поводу внегос-

© И.Н. Звягольская, И.В. Короваева, Л.А. Панченко и др., 2013

питательной пневмонии больных были использованы бактериологический и серологический методы лабораторной диагностики. Всего было лабораторно исследовано 177 образцов сыворотки крови на *Mycoplasma pneumoniae* и *Herpes simplex virus*. Микробиологически исследовано 140 образцов мокроты больных с доминирующими «клетками воспаления» (полиморфноядерные лейкоциты в количестве не менее 15–25 клеток в поле зрения), которую собирали до назначения больным антибактериальной терапии. Бактериоскопию окрашенных по Граму мазков мокроты и посев мокроты на питательные среды осуществляли в соответствии с общепринятыми стандартными методами современной микробиологии [1, 3].

Для выявления специфического иммунного ответа к микоплазмгерпесвирусу биоценозу был применён иммуноферментный анализ сывороток крови всех больных путём детекции специфических антител (IgM и IgG) к *Mycoplasma pneumoniae*. Были использованы коммерческие тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Учёт результатов анализа осуществляли согласно прилагаемым к тест-системам инструкциям. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Бактериологическое исследование мокроты больных внегоспитальной пневмонией показало низкое количество положительных результатов – (22,6±4,0) и (31,2±3,7) % соответственно в 1-й и 2-й группах. Видовой состав возбудителей в основном был представлен только *S. pneumoniae* и *S. aureus*, и лишь у 1,8 и 2,9 % больных в обеих группах была идентифицирована смешанная инфекция, состоящая из

возбудителей *S. pneumoniae* и *Candida albicans*. Из-за отсутствия специальных питательных сред для выращивания микоплазм в наших исследованиях *M. pneumoniae* микробиологически не могла быть обнаружена.

Исследование сывороток крови с использованием метода иммуноферментного анализа позволило расширить спектр потенциальных возбудителей внегоспитальной пневмонии, установить роль и частоту мономикоплазменной и микст-инфекций, представленных широко распространённым биоценозом в составе *M. pneumoniae* и *HSV*.

Использование серологического метода с помощью иммуноферментного анализа позволило расширить спектр потенциальных возбудителей внегоспитальной пневмонии, установить роль и частоту мономикоплазменной и микст-инфекций, представленных широко распространённым биоценозом в составе *M. pneumoniae* и *HSV*.

Результаты серологических исследований у больных внегоспитальной пневмонией (табл. 1) свидетельствуют о значительной частоте у них острой микоплазменной инфекции [(29,9±3,4) %] при отсутствии достоверной разницы между результатами в сравниваемых группах больных разного возраста ($p>0,05$). Следует отметить, что российские исследователи устанавливали более высокий уровень *M. pneumoniae* (32,1 %) в структуре возбудителей нетяжёлой внегоспитальной пневмонии у взрослых госпитализированных пациентов [6]. Эти данные подтверждают существенное значение *M. pneumoniae* как атипичного возбудителя в этиологии внегоспитальной пневмонии.

Из табл. 1 также видно, что более чем у половины больных внегоспитальной пнев-

Таблица 1. Частота выявления специфических маркёров острой мономикоплазменной инфекции у больных внегоспитальной пневмонией

Группа больных	Обследовано образцов сывороток крови	Специфические маркёры микоплазменной инфекции			
		IgM		IgG	
		абс. ч.	(M±m)%	абс. ч.	(M±m)%
1-я (18-25 лет)	110	34	30,9±4,4	57	51,8±4,8
2-я (26-45 лет)	67	19	28,4±5,5	48	71,6±5,5
Всего	177	53	29,9±3,4	105	59,3±3,7

Примечание. * $p>0,05$; ** $p<0,05$.

монией [(59,3±3,7) %], особенно у больных 2-й группы ($p < 0,05$), выявлены IgG к *M. pneumoniae*. Данный факт высокой инфицированности *M. pneumoniae* с определённой долей вероятности можно объяснить широким распространением микоплазм в природе и их участием в развитии микоплазмозов при многих патологических процессах [11, 12].

Результаты приведённых в табл. 2 данных свидетельствуют о значительной частоте [(39,6±6,7) %] внегоспитальной пневмонии в обеих группах больных со смешанной

с атипичными проявлениями или затяжным течением рекомендуется для диагностики микст-инфекций микоплазмозгерпесвирусного генеза расширение скрининговых исследований с помощью метода иммуноферментного анализа.

Выводы

1. Подтверждена важность использования в диагностической работе наряду с бактериологическим серологического метода

Таблица 2. Результаты серологической диагностики микоплазмозгерпесвирусной инфекции у больных внегоспитальной пневмонией

Группа больных	Количество больных с IgM к <i>M. pneumoniae</i>	В т. ч. с одновременным выявлением IgM к <i>HSV</i>	
		абс. ч.	(M±m) %
1-я (18–25 лет)	34	11	32,3±8,0
2-я (26–45 лет)	19	10	52,6±11,5
Всего	53	21	39,6±6,7

Примечание. $p > 0,05$.

микоплазмозгерпесвирусной этиологией заболевания. При этом у всех пациентов с лабораторно подтверждённой микст-инфекцией было отмечено субклиническое течение заболевания, в ряде случаев затяжной характер с появлением герпетических высыпаний в основном на коже лица. У 1/3 обследованных больных после перенесения внегоспитальной пневмонии длительный период времени наблюдался синдром хронической усталости (слабость, эмоциональная лабильность, головная боль и др.), в результате чего после выписки из стационара потребовалась более длительная реабилитация больных для профилактики хронизации лёгочной патологии.

На основании проведённых исследований у больных внегоспитальной пневмонией

исследований для определения маркёров микоплазменной инфекции и ассоциации с *HSV* у больных внегоспитальной пневмонией.

2. Установлена высокая частота заболеваний микоплазменной этиологии, в том числе в виде ассоциации с острой *HSV*-инфекцией у больных внегоспитальной пневмонией. Не было установлено достоверной разницы в частоте заболеваний внегоспитальной пневмонией у лиц сравниваемых по возрасту групп.

3. Показана целесообразность расширения скрининговых исследований у больных внегоспитальной пневмонией с атипичными проявлениями или затяжным течением с помощью иммуноферментного метода для диагностики микст-инфекций микоплазмозгерпесвирусного генеза.

Список литературы

1. Фещенко Ю. И. Рациональная антибиотикотерапия больных с инфекциями нижних дыхательных путей / Ю. И. Фещенко, А. Я. Дзюблик // Укр. пульмонолог. журн. – 2009. – № 4. – С. 5–8.
2. Дзюблик Я. О. Пневмококковая инфекция: стан проблемы в світі та в Україні / Я. О. Дзюблик // Укр. хіміотерап. журн. – 2010. – № 1–2 (23). – С. 22–27.
3. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике : пособие для врачей / под ред. А. Г. Чучалина. – М., 2010. – 83 с.
4. Woodhead N. European vision of community-acquired pneumonia / N. Woodhead // Semin Respir. Crit. Med. – 2009. – Vol. 30, № 2. – P. 136–145.

5. *Artimage K.* Современные руководства по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией / K. Artimage, N. Woodhead // Укр. пульмонолог. журн. – 2010. – № 3. – С. 39–44.
6. *Рачина С. А.* Современные подходы к микробиологической диагностике при внебольничной пневмонии / С. А. Рачина, Р. С. Козлов // Пульмонология. – 2010. – № 5. – С. 5–14.
7. *Апатенко В. М.* Биоценологические аспекты инфекционной патологии / В. М. Апатенко, Б. Т. Стегний // Ветеринарна медицина. – 2007. – Вип. 88. – С. 273–276.
8. Інфекція-мікст / М. Б. Тітов, О.Л. Івахів, І. Г. Наконечний [та ін.] // Поєднані інфекційні та паразитарні хвороби: матер. Конгресу до 122-річчя від дня народження акад. Л.В. Громашевського, 8–9 жовтня 2009 р. / МОЗ України, Акад. мед. наук [та ін.]. К. : Укрмедкнига, 2009. – С. 258–260.
9. *Панченко Л. О.* Проблемні питання персистуючих змішаних мікоплазмгерпесвірусних інфекцій у людини / Л. О. Панченко, І. І. Кириченко, С. І. Кандзюба // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 4. – С. 66–69.
10. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». – К.: Велес, 2007. – С. 105–146.
11. *Раковская И. В.* Проблема микоплазмвирусных инфекций : автореф. дис. ... докт. биол. наук: спец. 03.00.07 «Микробиология» / И. В. Раковская. – М., 1990. – 51 с.
12. *Кандзюба С. И.* Проблема этиопатогенеза смешанных микоплазмгерпесвирусных инфекций у человека и животных на клеточном и организменном уровнях взаимодействия [Электронный ресурс] / С. И. Кандзюба // Annals of Mechnicov's Institute. – 2008. – № 2. – С. 19–21.

И.Н. Звягольська, І.В. Короваєва, Л.О. Панченко, Н.Г. Попова, Л.О. Попова

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА MYCOPLASMA PNEUMONIAE І HERPES SIMPLEX VIRUS ІНФЕКЦІЙ У ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ

За допомогою імуноферментного аналізу виявлено маркери мікоплазмової і герпесвірусної інфекції у дорослих хворих на негоспітальну пневмонію. Встановлено високу частоту захворювань мікоплазмової етіології, у тому числі у вигляді її асоціації з гострою *HSV*-інфекцією, що диктує необхідність розширення скринінгових досліджень за допомогою імуноферментного методу у хворих на негоспітальну пневмонію з атипovими проявами або затяжним перебігом хвороби.

Ключові слова: імуноферментний аналіз, негоспітальна пневмонія, *Mycoplasma pneumoniae*, *Herpes simplex virus*.

I.N. Zvyagolskaya, I.V. Korovaeva, L.A. Panchenko, N.G. Popova, L.A. Popova

LABORATORY DIAGNOSTICS OF MYCOPLASMA PNEUMONIAE AND HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTIONS IN THE ADULT PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

The markers of *Mycoplasma pneumoniae* and *Herpes simplex virus* was determined in the adult patients with community-acquired pneumonia using of immunoferrmental analysis. It has been established the high level of mycoplasma nature diseases combined with *HSV*-infection which dictates the need for enhancing screenings by immunoferrmental analysis in patients with community-acquired pneumonia with atypical manifestations or protracted disease.

Key words: immunoferrmental analysis, community-acquired pneumonia, *Mycoplasma pneumoniae*, *Herpes simplex virus*.

Поступила 15.11.12

УДК 611.63/613.632.4/311.3/4

І.С. Волошина

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСПЕРСІЙНОГО АНАЛІЗУ ДАНИХ МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ

Проведений дисперсійний аналіз морфометричних показників внутрішніх органів репродуктивної системи 30 статевозрілих щурів-самців віком 12 тижнів, які зазнавали інгаляційного впливу епіхлоргідрину в експерименті. Дані проведеного дослідження характеризують ступінь впливу епіхлоргідрину на органометричні показники внутрішніх органів статеві системи щурів-самців різних експериментальних груп.

Ключові слова: *репродуктивна система, епіхлоргідрин, дисперсійний аналіз.*

Дисперсійний аналіз – це статистичний метод, що дозволяє аналізувати вплив різних чинників на досліджувану змінну. Метод був розроблений біологом Р. Фішером в 1925 р. і застосовувався спочатку для оцінки експериментів у рослинництві. Надалі з'ясувалася загальнонаукова значущість дисперсійного аналізу для експериментів у психології, педагогії, медицині та ін. [1]. Широке застосування епоксидних смол у побуті та на виробництві, а також здатність їх летких компонентів (толуол, епіхлоргідрин тощо) виділятися навіть із готових виробів на основі цих смол [2, 3] послужили підставою для вивчення впливу цих компонентів на органогенез внутрішніх органів репродуктивної системи щурів-самців.

Метою дослідження було проведення дисперсійного аналізу морфометричних показників внутрішніх органів репродуктивної системи статевозрілих щурів-самців, які зазнавали інгаляційного впливу епіхлоргідрину в експерименті.

Матеріал і методи. Експеримент виконаний на 30 білих щурах-самцях, які були відібрані у віці 12 тижнів з початковою масою 130–150 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію Луганського державного медичного університету відповідно до положень «Общих этических принципов экспериментов на животных», затверджених

І Національним конгресом з біоетики [4], принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та вимог Міжнародного комітету з лабораторних тварин, Міжнародної федерації з захисту тварин та вітчизняних інструктивних документів [5].

Щури зазнавали інгаляційного впливу епіхлоргідрину (ЕХГ) у концентрації 10 мг/м³ протягом 60 днів, 5 днів на тиждень, 5 годин на добу. Умови створювали за допомогою спеціального пристрою, що складається із запалювальної камери та камери, у якій створювалася та підтримувалася необхідна концентрація діючої речовини, датчика ЕХГ та допоміжного оснащення. Тварин було розподілено на п'ять груп (по 6 особин у кожній) у відповідності з терміном виведення їх з експерименту на 1, 7, 15, 30 та 60-ту добу після припинення впливу ЕХГ.

Тварин зважували та декапітували під ефірним наркозом, дотримуючись «Методичних рекомендацій з виведення лабораторних тварин з експерименту». Внутрішні органи статеві системи вилучали разом з навколишньою жировою тканиною, ретельно препарували та зважували на аналітичних вагах ВЛА-200 з точністю до 1 мг. За допомогою Video Presenter SVP-5500 органи фотографували для подальшого макроморфо-

метричного аналізу, який здійснювали за допомогою оригінальної комп'ютерної програми [6]. Визначали абсолютну і відносну масу органів та їхні лінійні розміри (довжину та ширину сім'яників, голівки та хвоста над'ячок, сім'яносних проток та сім'яних пухирців).

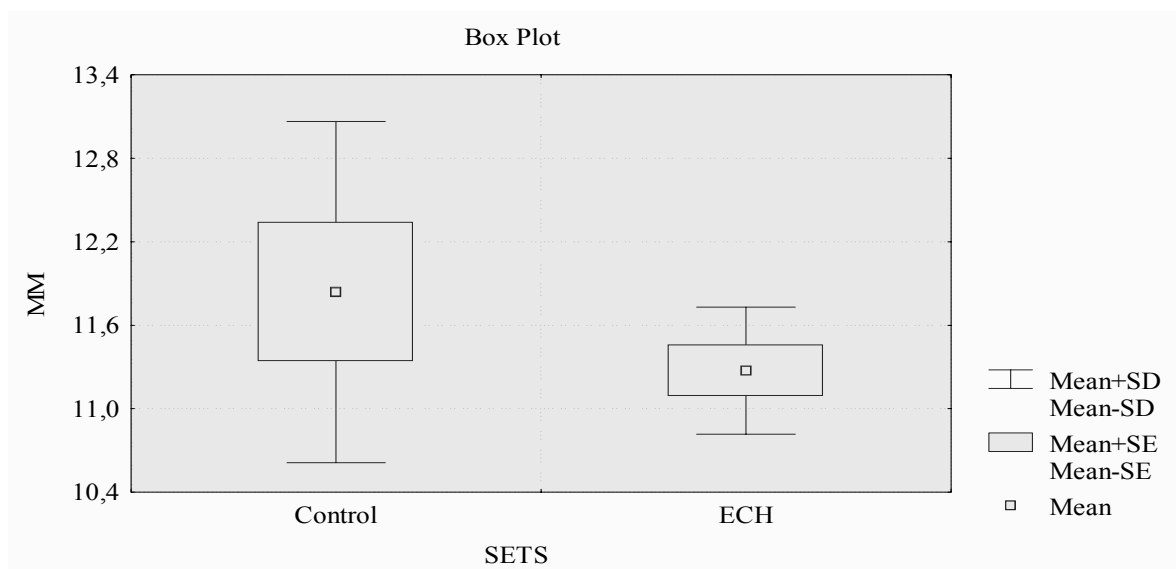
Проведений однофакторний дисперсійний аналіз отриманих даних. Використано t-критерій Стьюдента. При визначенні різниці між середніми показниками критичним вважали рівень значущості $p=0,05$.

Результати. В ході проведеного однофакторного дисперсійного аналізу встановлено частку впливу ЕХГ на розміри внутрішніх органів репродуктивної системи статевозрілих самців-щурів у різні терміни виведення їх з експерименту. Вивчення генеральної сукупності частки впливу ЕХГ на довжину яєчка щурів 1-ї групи показало, що вона коливалась в межах від 28,33 до 75,87 % ($p=0,008$). Довірча границя сили впливу фактора, що вивчається, на 7-му добу після припинення дії ЕХГ становила $0,141\pm 0,426$ при $p=0,228$. Через 15 діб після припинення дії ЕХГ сила впливу зазначеного фактора на довжину та ширину яєчка була зафіксована на рівні 52,52 % ($p=0,455$) і 59,8 % ($p=0,143$) відповідно. Сила дії ЕХГ на ширину яєчка щурів 4-ї та 5-ї груп складала відповідно 54,71 % ($p=0,315$) і 50,51 %, причому довірча

границя останньої дорівнювала $0,017\pm 0,488$ ($p=0,686$), рисунок.

Частка впливу екополютанта на зміну довжини над'ячка на 1-шу добу після припинення його дії сягала 55,47 % ($p=0,280$). На 7-му добу після припинення дії ЕХГ сила впливу зазначеного фактора виявилась на рівні 63,07 % ($p=0,086$). Через 30 діб довірча границя сили впливу ЕХГ при $p=0,373$ становила $0,080\pm 0,457$. При вивченні генеральної сукупності частки впливу ЕХГ на ширину голівки над'ячка щурів, які були виведені з експерименту через 7 діб після припинення дії зазначеного фактора, сила дії ЕХГ складала 61,33 % ($p=0,248$). Довірчі границі сили впливу фактора, що вивчається, у щурів 3-ї та 5-ї груп становили відповідно $0,232\pm 0,381$ ($p=0,113$) і $0,084\pm 0,455$ ($p=0,360$). Сила дії ЕХГ на ширину хвоста над'ячка щурів 1-ї групи сягала 60,25 % ($p=0,134$). Щури, які були виведені з експерименту через 15 діб після припинення дії ЕХГ, мали силу впливу фактора, що вивчається, на рівні 54,69 %, а на 30-ту добу – 57,6 %, довірчі границі сили впливу в цьому випадку становили відповідно $0,100\pm 0,447$ ($p=0,317$) та $0,158\pm 0,418$ ($p=0,201$), таблиця.

При інгаляційній дії ЕХГ на організм щурів незначним змінам піддаються розміри сім'яносної протоки. На 1-шу добу після виведення тварин з експерименту частка



Візуалізація статистичних параметрів дисперсійного аналізу впливу епіхлоргідрину на ширину яєчка статевозрілих щурів 4-ї групи

Дисперсійний аналіз впливу епіхлоргідрину на розміри правого над'яєчка

Розмір	Група	Повна варіація	Дисперсія		p	F	h ²	m _{η2}
			факторіальна	остаточна				
Довжина над'яєчка	1-ша	459,454	53,088	406,366	0,280	1,306	0,116	0,088
	2-га	193,073	51,460	141,613	0,086	3,634	0,251	0,075
	3-тя	135,810	34,104	101,705	0,097	3,353	0,251	0,075
	4-та	290,839	23,241	267,599	0,373	0,868	0,080	0,092
	5-та	225,812	16,969	208,843	0,389	0,813	0,075	0,092
Ширина голівки над'яєчка	1-ша	5,469	0,581	4,889	0,301	1,188	0,106	0,089
	2-га	5,094	0,667	4,426	0,248	1,508	0,131	0,087
	3-тя	1,366	0,317	1,049	0,113	3,020	0,232	0,077
	4-та	3,243	0,295	2,949	0,341	0,999	0,091	0,091
	5-та	2,437	0,205	2,232	0,360	0,920	0,084	0,092
Ширина хвоста над'яєчка	1-ша	3,756	0,791	2,966	0,134	2,665	0,211	0,079
	2-га	7,109	0,969	6,140	0,238	1,578	0,136	0,086
	3-тя	6,072	0,608	5,464	0,317	1,112	0,100	0,090
	4-та	3,325	0,525	2,800	0,201	1,875	0,158	0,084
	5-та	5,900	0,460	5,440	0,379	0,846	0,078	0,092

впливу фактора на довжину сім'явальної протоки сягала 50,12 % (p=0,764), а на 15-ту – 50,86 % (p=0,631). Через 60 діб після припинення дії ЕХГ довірча границя сили впливу фактора, що вивчається, при p=0,806 становила 0,006±0,493. Частка впливу ЕХГ на ширину сім'явальної протоки щурів 2-ї групи, які були виведені з експерименту через 7 діб після припинення дії зазначеного фактора, була визначена на рівні 51,05 % (p=0,605). При вивченні генеральної сукупності частки впливу ЕХГ на ширину сім'явальної протоки щурів 2-ї та 3-ї груп, що вийшли з експерименту на 7-му та 15-ту добу, сила впливу сягала 51,05 і 49,82 % відповідно, причому довірчі границі дорівнювали 0,028±0,483 (p=0,694) і 0,003±0,495 (p=0,631).

Сила дії ЕХГ на довжину сім'яних пухирців на 1-шу добу після припинення дії зазначеного фактора становила 60,73 % (p=0,124), у той час як через 15 діб після виведення тварин з експерименту вона достовірно коливалася від 14,48 до 71,23 % (p=0,021). Довірча границя сили впливу фактора на довжину сім'яного пухирця

щурів 5-ї групи, які були виведені з експерименту через 60 діб після припинення дії ЕХГ, становила 0,161±0,417 (p=0,196), а відсоток впливу сягав 57,77. Генеральна сукупність частки впливу ЕХГ на ширину сім'яного пухирця щурів 1-ї групи достовірно коливалася в межах від 4,7 до 67,94 %, і довірча границя в даному випадку дорівнювала 0,363±0,316 (p=0,038). Частка впливу фактора на 30-ту добу після виведення тварин з експерименту коливалася від 7,68 до 68,94 %. Ці дані виявилися достовірними. Причому довірча границя сили впливу фактора в даному випадку становила 0,208±0,393 при p=0,032.

Таким чином, дисперсійний аналіз морфометричних показників внутрішніх органів репродуктивної системи статевозрілих щурів-самців показав, що в найбільшому ступені вони піддавалися інгаляційному впливу епіхлоргідрину у ранні строки після виведення з експерименту, а саме на 1-шу і 7-му добу. Зі збільшенням часу вплив епіхлоргідрину на органометричні показники внутрішніх органів статеві системи щурів-самців слабшає.

Висновки

Досліджено ступінь впливу епіхлоргідрину на органометричні показники внутрішніх органів статеві системи щурів-самців різних груп. Генеральна сукупність частки впливу епіхлоргідрину на довжину яєчка щурів 1-ї групи складає до 75,87 % ($p=0,008$), а на ширину сім'яного пухирця – до 67,94 %;

довірча границя в даному випадку дорівнювала $0,363 \pm 0,316$ ($p=0,038$).

Перспективність дослідження. Наступним етапом дослідження буде вивчення ультрамікроскопічної будови внутрішніх органів статеві системи щурів-самців, які в експерименті зазнавали інгаляційного впливу епіхлоргідрину.

Список літератури

1. Кремер Н. Ш. Теория вероятности и математическая статистика / Н. Ш. Кремер. – М. : Юнити – Дана, 2002. – 343 с.
2. Гайворонская М.А. Ранние клинические расстройства у рабочих, контактирующих с эпоксидными соединениями / М.А. Гайворонская, И.А. Парпалей // Мед. новости. – 1998. – № 1. – С. 71–72.
3. Exposure to epichlorohydrin and dimethylformamide, glutathione-S-transferases and sisterchromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes / T. J. Cheng, S. J. Hwang, H. W. Kuo [et al.] // Arch. Toxicol. – 1999. – Vol. 73, № 4–5. – P. 282–287.
4. Общие этические принципы экспериментов на животных: матер. I Нац. конгресса по биоэтике. – К. : НАНУ, 2001. – 16 с.
5. Сєвко О. Л. Етичні аспекти біомедичних досліджень з використанням експериментальних тварин / О.Л. Сєвко // Третій національний конгрес з біоетики з міжнародною участю (8–11 жовтня 2007 р., м. Київ). – К., 2007. – С. 139–140.
6. Овчаренко В. В. Комп'ютерна програма для морфометричних досліджень «Morpholog» / В. В. Овчаренко, В. В. Маврич // Свідцтво про реєстрацію авт. права на твір № 9604, дата реєстрації 19.03.2004.

И.С. Волошина

ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС

Выполнен дисперсионный анализ данных морфометрических показателей внутренних органов репродуктивной системы 30 половозрелых белых крыс-самцов возрастом 12 недель, которые подвергались ингаляционному воздействию эпихлоргидрина в эксперименте. Данные проведенного исследования характеризуют степень влияния эпихлоргидрина на органометрические показатели внутренних органов половой системы крыс-самцов разных экспериментальных групп.

Ключевые слова: репродуктивная система, эпихлоргидрин, дисперсионный анализ.

I.S. Voloshina

ANALYSIS OF MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM OF RATS

The aim of this study was to conduct a variance analysis of morphometric parameters internal organs of the reproductive system of 30 mature white male rats aged 12 weeks that were subjected to inhalation exposure of epichlorohydrin in the experiment. The findings of this study is characterized the degree of influence on the epichlorohydrin organometric performance of the internal organs of the reproductive system of male rats different experimental groups.

Key words: reproductive system, epichlorohydrin, variance analysis.

Поступила 11.01.13

УДК 616-005.4-092.4:843:615.387

Р.В. Салютін, С.С. Паляниця, М.Ф. Соколов, В.М. Сірман, Г.С. Лобинцева
Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України, м. Київ

ГІСТОЛОГІЧНА СТРУКТУРА М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ Й УЛЬТРАСТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ КАПІЛЯРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ

Результати проведеного експериментального дослідження свідчать про негативний вплив ішемічного ураження на стан м'язової тканини та складову частину капілярного русла – ендотеліоцит. Ішемічний стан обумовлює розвиток дегенеративно-дистрофічної перебудови міосимпласта з наступним його фіброзуванням, призводить до руйнації енергетично-пластичних структур ендотеліоцитів капілярів, а в подальшому до їх функціональної неспроможності. Компенсаторна реакція, ознаки якої фіксуються на 25-ту добу експерименту, має теоретичну і практичну значущість, особливо в аспекті її посилення шляхом клітинної стимуляції.

Ключові слова: ішемія, капіляр, ендотеліоцит, м'язова тканина.

Значний відсоток незадовільних результатів реконструктивних втручань при ураженні периферичного артеріального русла зумовлює розробку методів «непрямої» реваскуляризації [1, 2].

Перспективним напрямом науково-клінічних досліджень є активація процесів пригніченого ангиогенезу шляхом застосування клітинних трансплантатів, що потребує проведення первинних досліджень на простих і доступних експериментальних моделях, які б дозволили оцінити складні процеси деструктивних і компенсаторних реакцій, що виникають у відповідь на ішемічне ураження як на рівні морфоструктури м'язової тканини, так і складової частини капіляра – ендотеліоцита, та простежити динаміку їх змін після клітинної трансплантації [3–6].

Мета роботи – дослідити вплив ішемічного стану на ультраструктуру ендотеліоцитів капілярів і морфоструктуру м'язової тканини та оцінити можливість використання експериментальної моделі ішемії кінцівки за Т.А. Князевою [7] для подальшої клітинної трансплантації.

Матеріал і методи. Експериментальне дослідження проведено на базі експериментального відділу Національного інституту

хірургії та трансплантології НАМН України з використанням 40 нелінійних білих щурів, що утримувалися при кімнатній температурі, на звичайному лабораторному раціоні. Середня маса щурів – (370,47±8,31) г, вік – (6±1,2) міс. Усі оперативні втручання, під час яких зберігались умови асептики та антисептики, проводилися під кетаміновим наркозом. Ішемію задньої кінцівки моделювали за методом Т.А. Князевої: навкруги судинної ніжки, що кровопостачає тканини кінцівки, проводили дві лігатури на відстані 1 см одна від одної і перев'язували стегову артерію (вище відходження глибокої артерії стегна) разом з веною [7]. На етапі забору матеріалу тварин виводили з експерименту шляхом передозування наркозу.

У всіх піддослідних тварин на 1, 2, 3, 7, 14, 22 та 25-ту добу була взята м'язова тканина медіальної і латеральної поверхонь стегна. Електронно-мікроскопічне дослідження проведено за загальноприйнятою методикою на базі відділу патоморфології Національного інституту хірургії та трансплантології НАМН України ім. О.О. Шалімова. Зрізи завтовшки 40–60 нм отримували на ультратомі УМТП-3 (Росія) та вивчали в електронному мікроскопі «ТЕСЛА БС-500»

© Р.В. Салютін, С.С. Паляниця, М.Ф. Соколов та ін., 2013

(Росія). Гістологічне дослідження виконували на базі лабораторії патоморфології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України. Забарвлення гематоксилін-еозином давало загальну уяву про тканинну структуру, дозволяло виявити усі клітинні елементи та деякі неклітинні структури. Забарвлення біоптатів пікрофуксином по ван Гізон дозволило дослідити динаміку змін сполучної тканини.

Результати. Гістологічне дослідження біоптатів м'язової тканини на 1-шу, а особливо на 3-тю–4-ту добу експерименту свідчить про наявність у венозних судинах вираженого вогнищевого повнокров'я і стазу еритроцитів. Крім того, зафіксований вогнищевий і нерівномірний периваскулярний набряк, при цьому частина ендотеліальних клітин судин була некротизованою і злушеною (рис. 1).

Судинна стінка була нерівномірно інфільтрована макрофагами й лімфоцитами. Дистро-

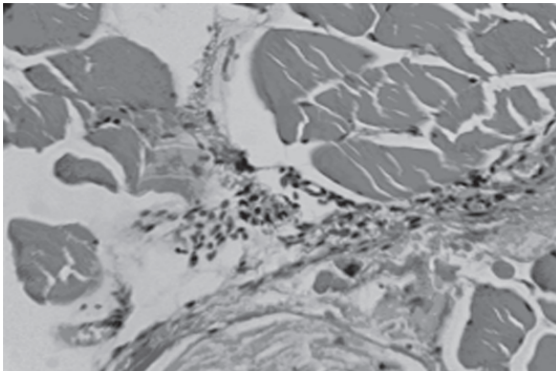


Рис. 1. Мікроструктура м'язових волокон у вогнищі дистрофії та вакуолізації на 2-гу добу змодельованої ішемії. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 10, ок. 40

фія й вакуолізація м'язових волокон характеризувалася вогнищевістю і нерівномірністю. М'язові волокна втрачали посмугованість, виявлялася втрата еозинофілії та поява базофілії. Відмічалася активація гістіоцитів, особливо макрофагів. На 7-му–15-ту добу експерименту деструктивні зміни морфоструктури м'язової тканини поглиблювалися.

Фіксували прогресивне (в порівнянні з 1-ю–3-ю добою експерименту) наростання деструктивних процесів у м'язових волокнах з наявністю вогнищ некрозу, ліпідної дистрофії, вакуолізації та набряку. Спостерігалися десквамація і некроз ендотеліальних клітин з наступною облітерацією просвіту капілярів.

Відбувалися розволокнення і набряк судинної стінки, та на тлі набряку міжм'язових ділянок мали місце вогнища крововиливів. У деяких біоптатах спостерігалися вогнища лімфомакрофагальної гістіоцитарної реакції (рис. 2).

Обговорення результатів. Аналіз результатів гістологічного дослідження біоптатів м'язової тканини, вилученої у тварин

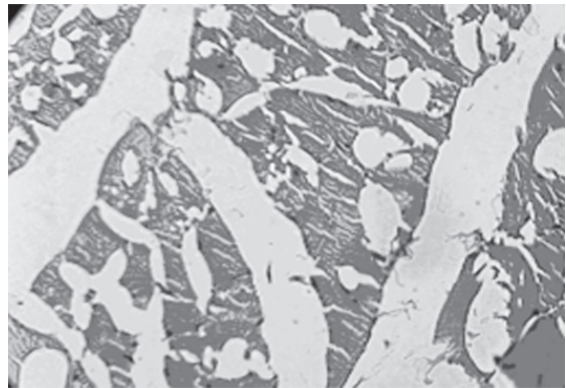


Рис. 2. Мікроструктура в ділянці вогнища лімфомакрофагальної інфільтрації в перимізії, набряк на 10-ту добу змодельованої ішемії. Забарвлення пікрофуксином по ван Гізон. Об. 10, ок. 20

на 2-гу–25-ту добу експерименту, свідчив про поступове зменшення розладів кровообігу в судинах м'язової тканини. В більшості спостережень (72,4 %) повнокров'я судин і стаз крові були менш вираженими, ніж у зразках попереднього терміну дослідження (7-ма–15-та доба). Однак доволі часто фіксували вогнища фуксинофілії, фібропластичні зміни стінки судин, потовщення та фіброз стінки артеріол і сполучної тканини (рис. 3).

На 1-шу–2-гу добу експерименту фіксували перші прояви змін ультраструктурних характеристик ендотеліоцитів капілярів м'язової тканини. В 68,2 % біоптатів було відмічено зниження активності трансендотеліального мікропіноцитозу та зменшення кількості мікроворсинок. Комплекс Гольджі фактично був відсутній, цілісність плазматичної мембрани була порушена. Мітохондрії виглядали набряклими, з просвітленим матриксом і деструкцією крист. Ендотеліоцити капіляра були деформованими, набряклими та вакуолізованими, що свідчило про різке порушення водно-електролітного балансу клітин і функції їх цитоске-

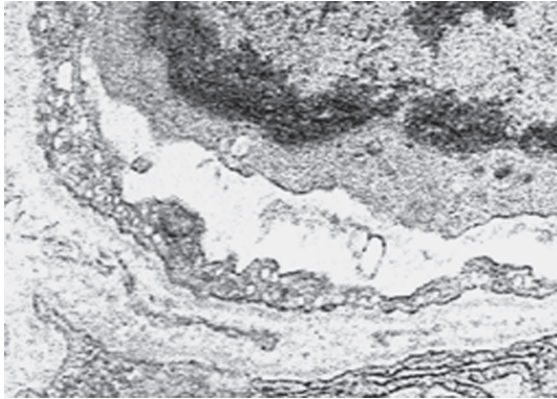


Рис. 3. Міопласт з ділянками периваскулярного фіброзу сполучної тканини на 25-ту добу змодельованої ішемії. Забарвлення пікрофуксином по ван Гізон. Об. 10, ок. 10.

лету та приводило до нездатності забезпечити повноцінний ендоекзоцитоз (рис. 4).

До 3-ї доби змодельованої ішемії спостерігалася тенденція до поглиблення деструктивних змін. Базальні мембрани представлені гомогенізованими структурами з явищами

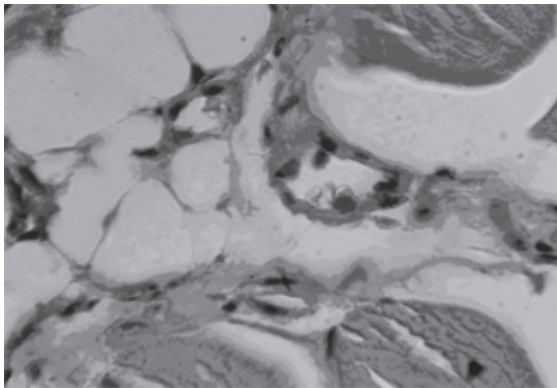


Рис. 4. Дрібновакуолярна деструкція ендотеліальних клітин.

Праворуч лейкоцит у порожнині капіляра, х 18 000

розпушення та фрагментації. Зустрічалися капіляри з закритим просвітом і вмістом вільно розташованих мембран та їх комплексів або розширених і таких, що поспалилися, мієлоподібних структур.

Тим часом аналіз електроннограм на 7-му–15-ту добу спостереження свідчив про подальшу руйнацію клітинного апарату ендотеліоцита капіляра. Фіксували наявність значного субендотеліального набряку з розшаруванням збережених ендотеліальних острівців, деструкцію фібрилярної структури

аморфної речовини субендотеліальної зони та накопичення продуктів порушеного тканинного метаболізму.

В збережених ендотеліоцитах цитоплазматичний матрикс був різко просвітленим, що свідчило про втрату внутрішньоклітинного калію та інших іонів. Базальна мембрана ендотелію мала значно виражений набряк, а в деяких клітинах відмічалася посилена піноцитозна активність. Крім того, мали місце виражені зміни мітохондріальної системи, а саме дисконекція і розправлення кіст, дислокація їх мембран. Ядра електронно-світлових клітин набухли, хроматин розташований рихло. Вперше фіксували капіляри з пустим розширеним просвітом.

Результати електронно-мікроскопічного дослідження біопатів на 20-ту добу експериментальної ішемії свідчили про появу капілярів, просвіт яких був заповнений вільно розташованими цитоплазматичними структурами, що свідчило про розриви цитоплазматичних мембран ендотеліальних клітин. В матриксі знижувалася кількість рибосом і з'являлися фібрилярні структури з короткими гілчастими філаментами, що було зумовлено порушенням білкового обміну. Реєстрували деструкцію структурних елементів пластинчастого комплексу.

На 25-ту добу спостерігали збільшення кількості капілярів, просвіт яких був різко звуженим і з ознаками сладж-синдрому, що було пов'язане зі стазом крові та набуханням цитоплазми ендотеліоцитів. Просвіт деяких капілярів був повністю заповнений цитоплазматичним детритом, який утворювали елементи зруйнованих клітин (рис. 5).

Крім того, збільшувалась кількість капілярів, просвіт яких не візуалізувався у зв'язку з повним здавленням сполучною тканиною. В 84,9 % біопатів м'язової тканини цитоплазма ендотеліоцитів була просвітленою, містила поодинокі мітохондрії, в органелах спостерігали фрагментацію та деструкцію крист, а комплекс Гольджі був незадовільно розвиненим.

Однак на фоні деструктивних змін в 26,4 % спостережень фіксували наявність низькодиференційованих електроннощільних ендотеліоцитів, які мали вирости та інвагінації, збільшене гомогенізоване ядро, значну кількість рибосом і полісом. Поява

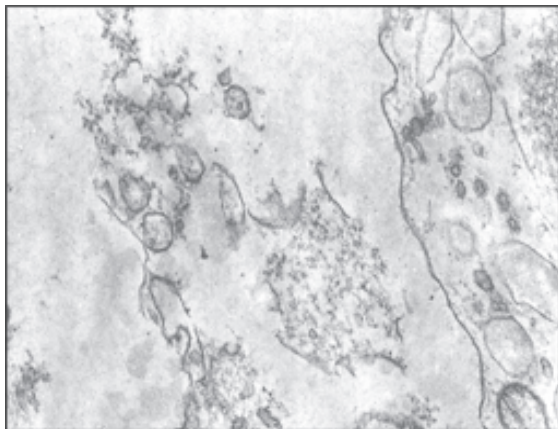


Рис. 5. Десквамація фрагментів цитоплазми ендотеліоцитів у просвіт капіляра, х 28 000

незрілих і молодих ендотеліоцитів була ознакою процесу первинного компенсаторного ангіогенезу.

Отже, результати дослідження свідчать про деструктивний вплив ішемічного стану на морфологічну структуру м'язової тканини та ультраструктуру ендотеліоцита капіляра. Ішемічне ураження вже на 1-шу – 3-тю добу спостереження призводить до деструкції структури м'язових волокон, формування вогнищ некрозів, ліпідної дистрофії та набряку. Однак з 20-ї – 25-ї доби експериментальної ішемії деструктивні процеси поступаються фібропластичним змінам: спостерігаються потовщення і фіброз стінки артеріол і периваскулярне збільшення сполучної тканини, що підтверджується результатами електронно-мікроскопічного дослідження. Просвіт капілярів заповнювався клітинним

детритом, який утворюється внаслідок руйнації основної складової частини капіляра – ендотеліоцита.

Аналіз електронограм біоптатів м'язової тканини свідчив про те, що ішемічне ураження на 1-шу–2-гу добу в 68,2 % спостережень спричинює руйнацію внутрішньоклітинних органел, що відповідають за енергетично-пластичну функцію ендотеліоцита, а на 25-ту добу 84,9 % ендотеліоцитів капілярів були функціонально непридатними. Первинні ознаки компенсаторного ангіогенезу вперше фіксувалися на 25-ту добу експерименту.

Висновки

1. Застосована експериментальна модель ішемії кінцівки є простою, доступною для виконання, дозволяє оцінити вплив ішемічного ураження як на морфологічну будову м'язової тканини, так і на ультраструктуру ендотеліоцита капіляра та придатна для подальшого дослідження з моделювання клітинної трансплантації.

2. Змодельований ішемічний стан кінцівки вже на 2-гу–3-тю добу експерименту обумовлює деструкцію структури м'язової тканини з наступним її фіброзуванням і призводить до руйнації енергетично-пластичних структур ендотеліоцитів капілярів, а в подальшому до їх функціональної неспроможності.

3. Ознаки первинного ангіогенезу, які фіксуються на 25-ту добу експерименту, свідчать про компенсаторну відповідь тканинних факторів на ішемічне ураження.

Список літератури

1. Pell J. P. Epidemiology of critical limb ischaemia / J. P. Pell, F. G. R. Fowkes // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 6, № 2. – P. 23–29.
2. Лукьянова Л. Д. Молекулярные механизмы тканевой гипоксии и адаптация организма // *Фізіол. журн.* – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 17–35.
3. Рахмани С. А. Динамика некоторых биохимических показателей сыворотки крови при острой экспериментальной ишемии конечностей / С. А. Рахмани, А. Н. Мехтиева, С. М. Абдинова // *Патологическая физиология и экстренная терапия.* – 1998. – № 1. – С. 67–68.
4. Мишалов В. Г. Изучение патогенеза и моделирование хронической критической ишемии нижних конечностей в эксперименте / В. Г. Мишалов, В. А. Черняк, И. М. Дабабсех // *Сердце та судини.* – 2005. – № 2. – С. 102–108.
5. Transdifferentiation of blood-derived human adult endothelial progenitor cells into functionally active cardiomyocytes / C. Badorff, R. P. Brandes, R. Popp [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1024–1031.

6. *Lachmann N.* Therapeutic angiogenesis for peripheral artery disease: stem cell therapy / N. Lachmann, S. Nikol // *Vasa*. – 2007. – Vol. 36, № 4. – P. 241–251.

7. *Князева Т. А.* Первичный механизм повреждения клеток в ишемизированной ткани / Т.А. Князева // *Вестник АМН СССР*. – 1974. – № 12. – С. 3–8.

Р.В. Салютин, С.С. Паляница, Н.Ф. Соколов, В.М. Сирман, Г.С. Лобынцева
**ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ И УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ КАПИЛЛЯРОВ В УСЛОВИЯХ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ**

Результаты проведённого экспериментального исследования свидетельствуют о негативном влиянии ишемического поражения на состояние мышечной ткани и составную часть капиллярного русла – эндотелиоцит. Ишемическое состояние определяет развитие дегенеративно-дистрофической перестройки миосимпласта с последующим его фиброзированием, приводит к разрушению энергетически-пластичных структур эндотелиоцитов капилляров, а в последующем к их функциональной несостоятельности. Компенсаторная реакция, признаки которой фиксируются на 25-е сутки эксперимента, имеет теоретическую и практическую значимость, особенно в аспекте её усиления путём клеточной стимуляции.

Ключевые слова: ишемия, капилляр, эндотелиоцит, мышечная ткань.

R.V. Salyutin, S.S. Palianytsia, M.F. Sokolov, V.M. Sirman, G.S. Lobynceva
**HISTOLOGICAL STRUCTURE OF MUSCULAR TISSUE AND ULTRASTRUCTURAL DESCRIPTION
OF ENDOTHELIOCYTES CAPILLARIES BY EXPERIMENTAL ISCHEMIA**

The results of the conducted experimental research testify of negative influence on the state of ischemic defeat of muscle tissue and component part of capillary river-bed endotheliocyte. The ischemic condition determines development of degenerative-dystrophic myosymplasts alteration with the following fibrosis him and destructions power-plastic structures of capillaries endotheliocytes, stipulating their functional insolvency. Compensatory reaction the signs of which are fixed on a 25 day of experiment has theoretical and practical meaningfulness, especially in the aspect of its strengthening by cellular stimulation.

Key words: ischemia, capillary, endotheliocyte, muscle tissue.

Поступила 03.12.12

УДК 591.431.4:591.016

С.А. Морозов

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАЧАТКІВ ЗУБІВ НОВОНАРОДЖЕНОГО ЩУРА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЗАТРИМЦІ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ

Представлені морфологічні і морфометричні характеристики зачатків зубів новонародженої особини щура, народженої в результаті гестації, ускладненої затримкою внутрішньоутробного розвитку плода. Виявлено особливості морфогенезу твердих тканин зуба при затримці внутрішньоутробного розвитку, встановлено ознаки незрілості та патоморфологічні зміни в зачатках зуба. Морфометричне дослідження дозволило виявити уповільнення росту і диференціювання зубних зачатків. Останні характеризувалися наявністю гіпоплазії емалі зубів – важливого маркера ретардації дозрівання твердих тканин зуба. Результати роботи запропоновано використовувати як основу для експериментального пошуку шляхів корекції структурної схильності зуба до каріозного ураження.

Ключові слова: *зачаток зуба, експеримент на тваринах, затримка внутрішньо-утробного розвитку, морфологія.*

Епідеміологічними дослідженнями встановлено позитивна кореляція між ретардацією розвитку плода і ризиком виникнення різних соматичних захворювань в пізніші вікові періоди [1–3].

Частота стоматологічної патології у дітей та дорослих, на думку деяких авторів, багато в чому обумовлена порушеннями фетального органогенезу [1–4].

Низька маса при народженні нерідко поєднується з затримкою розвитку зубощелепної системи. Причому вираженість патології залежить від ступеня дефіциту маси тіла новонародженого [5]. Недоношеність і мала маса новонародженого розглядаються в якості важливого етіологічного чинника появи дефектів твердих тканин зуба [6]. Високий відсоток гіпоплазії емалі, пов'язаний з порушеннями мінералізації кістки, супроводжується виникненням карієсу зубів у пізніші періоди життя [6].

Статистично достовірне зростання захворюваності карієсом відмічено у дітей, народжених передчасно та з малою масою порівняно з доношеними дітьми з нормальною масою тіла [7]. Разом з тим, подібний взаємо-

зв'язок простежити вдається не завжди [8]. Суперечливість клінічних даних про роль затримки внутрішньоутробного розвитку плода та низької маси тіла новонароджених в якості маркерів можливої схильності до каріозного процесу викликає необхідність експериментального вивчення структурних характеристик тканин зубного зачатка при фетальній ретардації.

Метою дослідження було вивчення структурних характеристик зачатка зуба при затримці внутрішньоутробного розвитку в експерименті.

Матеріал і методи. Для з'ясування ролі фетальної ретардації в механізмах порушення росту і диференціювання зачатків зубів використано модель системної затримки внутрішньоутробного розвитку у новонароджених щурів E. Zambrano [9]. Експериментальна затримка внутрішньоутробного розвитку відбувалася при використанні гіпопротеїнової дієти вагітної самки з 10-го по 20-й день гестації. У стандартному раціоні тварини зменшували вміст білка з 20 % (у контролі) до 10 % (в основній групі). В основну групу було включено 35 новонароджених білих безпородних щурів з ознаками затримки внутрішньоутробного

© С.А. Морозов, 2013

розвитку, а 30, які народилися в результаті фізіологічного перебігу вагітності самки щура, – в контрольну. Утримання й маніпуляції з новонародженими щурами проводили згідно з біоетичними стандартами та правилами роботи з лабораторними тваринами [10]. Щурів виводили з експерименту під ефірним наркозом шляхом декапітації, попередньо їх зважували. Після декальцинації, рутинної проводки у спиртах зростаючої концентрації та занурювання в парафін з кожного блока голови тварини виготовляли серійні зрізи товщиною 5 мкм. Препарати забарвлювали гематоксилином і еозином та за ван Гізон [11].

Морфометрія гістологічних препаратів починалася зі стереометричного дослідження на мікроскопі зі збільшенням 40. В одному полі зору підраховували 100 точок. Реєструвалися точки, що впали на зубний сосочок, емалевий орган та шар дентину й емалі. У кожному спостереженні досліджували 30 полів зору, що склало 3000 точок. Обчислювали відсоток питомого об'єму тканин. Дані про тканини, що не використовувалися в порівняльному дослідженні (м'язова, кісткова та ін.), позначалися як «інші». Комп'ютерна морфометрія, проведена за допомогою мікроскопа Primo Star, Carl Zeiss (ФРГ) та програми AxioVision (Rel.4.8.2) при збільшенні 100, дозволила визначити середню товщину шару емалі в зубних зачатках. Цифрові дані оброблено методами математичної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати. Порівняльне дослідження серійних зрізів гістологічних препаратів новонароджених щурів основної й контрольної групи дозволило встановити морфологічні особливості росту і розвитку зачатка зуба при вагітності, ускладненій затримкою внутрішньоутробного розвитку.

На час пологів у плодів щурів є зачатки зубів різного ступеня зрілості, починаючи від стадії зубної бруньки до етапів формування диференційованого зубного зачатка й гістогенезу тканин зуба (рис. 1).

У результаті поділу і диференціювання епітеліальних клітин з'являється округле або овальне утворення, що є початком зубного сосочка. Із мезенхіми, що оточує зубний сосочок, формується емалевий орган. Його

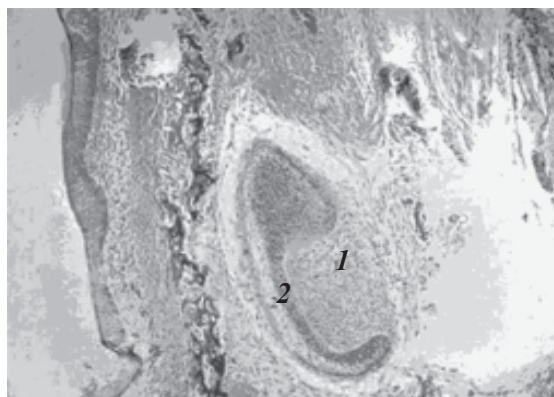


Рис. 1. Зачаток зуба щура при затримці внутрішньоутробного розвитку:
1 – зубний сосочок; 2 – емалевий орган.
Забарвлення гематоксилином і еозином, x 40

максимальна ширина на поперечному зрізі менше, ніж у відповідних зрізах контрольної групи спостережень. При цьому внутрішній емалевий епітелій, як правило, має кубічну форму і лише в поодиноких зубних зачатках перетворюється на призматичний.

Зовнішній емалевий епітелій також представлений кубічними епітеліоцитами з інтенсивно забарвленим великим ядром і

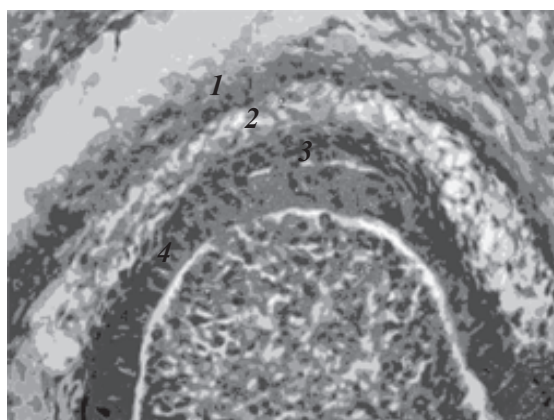


Рис. 2. Зачаток зуба щура при затримці внутрішньоутробного розвитку:
1 – зовнішній емалевий епітелій;
2 – емалевий орган; 3 – проміжний шар;
4 – преамелобласти.
Забарвлення гематоксилином і еозином, x 100

тонким обідком світлої цитоплазми (рис. 2). Внутрішній емалевий епітелій зовні оточений проміжним шаром клітин. Вони мають веретеноподібно-витягнуту форму, темно-фіолетове, центрально розташоване ядро (рис. 2).

По мірі диференціювання внутрішні емалеві епітеліоцити перетворюються на високі призматичні клітини, які називають преенамелобластами. Ядра у цих клітин знаходяться в центрі, вони округлі, інтенсивно забарвлюються основними барвниками.

Процес диференціювання преенамелобластів завершується появою енамелобластів (амелобластів), що беруть участь у процесах синтезу компонентів емалі зуба. Спочатку енамелобласти реєструються в центральних відділах емалевого органа, а пізніше – на його периферії.

Вивчення мікропрепаратів зачатків зуба новонароджених щурів даної групи при збільшенні 100 показало наявність осередків дистрофічних змін окремих енамелобластів. Виявляються ділянки просвітлення в клітинному шарі, що продукує емаль.

Дозрівання клітин емалевого органа стимулює ріст і розвиток поверхневого шару зубного сосочка. Клітини зубного сосочка, які прилягають до енамелобластів, перетворюються в клітини-попередники одонтобластів – преодонтобласти (предентинобласти). Ці клітини найбільш сконцентровані в ділянці верхівки зубного сосочка, де вони розміщуються у вигляді ланцюжка, а в окремих ділянках утворюють багаторядні структури. Преодонтобласти відрізняються витягнутою формою, базофільною цитоплазмою, базально розташованим ядром.

В процесі гістогенезу преодонтобласти, розмножуючись і диференціюючись, перетворюються на одонтобласти. Їх ще називають дентинобластами, оскільки вони беруть участь в утворенні основної речовини і волокнистих структур дентину. В основній групі щурів нерідко виявляються ділянки деструкції в шарі одонтобластів.

Синтез дентину одонтобластами стимулює також амелогенез енамелобластами. В результаті з'являються ознаки формування емалі, що покриває дентин. На гістологічних препаратах пласт емалі має темно-фіолетове забарвлення.

Разом з тим, в основній групі звертає на себе увагу неоднорідність емалевого шару, з ділянками просвітлення, ознаками нерівномірного кальцинозу. В окремих енамелобластах реєструються дистрофічні зміни (рис. 3).

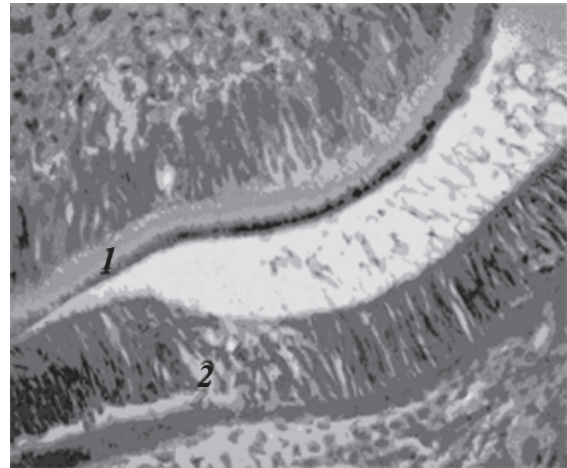


Рис. 3. Зачаток зуба щура при затримці внутрішньоутробного розвитку:
1 – нерівномірне звапнення шару емалі;
2 – дистрофічні зміни в енамелобластах.
Забарвлення гематоксиліном і еозином, x 100

Мікроскопічне вивчення твердих тканин зуба на всьому протязі проекції зубного зачатка дозволяє визначити ознаки гіпоплазії емалі в експериментальній групі новонароджених щурів з ознаками затримки внутрі-

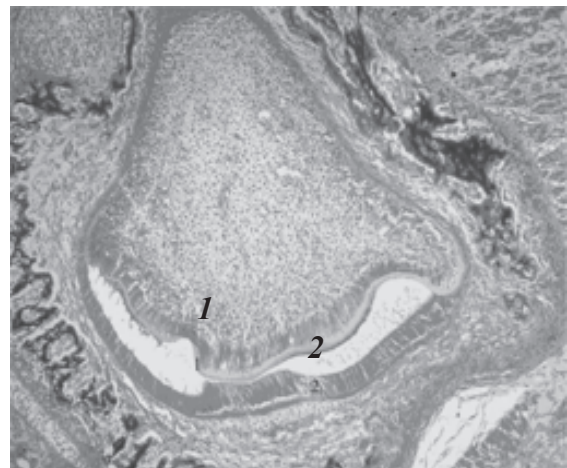


Рис. 4. Зачаток зуба щура при затримці внутрішньоутробного розвитку:
1 – гіпоплазія емалі; 2 – гідропічна дистрофія енамелобластів.
Забарвлення гематоксиліном і еозином, x 40

шньоутробного розвитку. Характерні при цьому структурні зміни шару енамелобластів зазвичай мають вигляд гідропічної дистрофії (рис. 4).

Пульпа зубного сосочка представлена клітинами мезенхімальної природи. В більш диференційованих зачатках зуба експериментальних тварин даної групи виявляються

фібробласти, фіброцити, тонкі колагенові волокна, що входять до складу пухкої сполучної тканини. Вона відзначається широко розгалуженою мережею капілярів. Як правило, на поперечних зрізах зубних сосочків під великим збільшенням мікроскопа помітні ознаки гіперемії судин.

Морфометричне дослідження зачатків зуба щура основної групи на стадії гістогенезу твердих тканин при збільшенні мікроскопа 40 показало, що питомий об'єм тканини зубного сосочка складає $(8,33 \pm 0,66) \%$, у контролі – $(10,00 \pm 1,02) \%$ ($p < 0,05$); емалевого органа – $(4,77 \pm 1,09) \%$, у контролі – $(8,98 \pm 1,60) \%$ ($p < 0,05$), а шару дентину та емалі – $(3,46 \pm 0,75) \%$, у контролі – $(6,76 \pm 0,88) \%$. Інші тканини голови щура (м'язова, кісткова та ін.) займають $(84,43 \pm 2,76) \%$, у контролі – $(74,26 \pm 4,00) \%$ ($p < 0,05$). Комп'ютерна морфометрія гістологічних препаратів при збільшенні 100 показала, що середня товщина шару емалі в зубних зачатках коливається в межах $(2,98 \pm 0,19)$ мкм, у контролі – $(4,24 \pm 0,77)$ мкм ($p < 0,05$).

Обговорення результатів. Виявлено особливості морфогенезу зуба при гестації, ускладненій затримкою внутрішньоутробного розвитку плода в експерименті. В матеріалі щурів при затримці внутрішньоутробного розвитку виявляються зачатки зубів на різних етапах їх диференціювання, як і в матеріалі контрольної групи гістологічним дослідженням виявлено їхні структурні компоненти – емалевий орган, зубний сосочок і зубний мішечок.

Разом з тим, слід зазначити, що максимальна ширина зубного сосочка на поперечному зрізі зачатка зуба щурів основної групи при затримці внутрішньоутробного розвитку не досягає розмірів, що реєструються в контрольній групі.

В процесі перетворення клітин емалевого органа і зубного сосочка відбувається формування твердих тканин органа. Багатокomпонентна структура майбутньої коронки зуба, що виникає при цьому, добре помітна в диференційованих зубних сосочках.

При затримці внутрішньоутробного розвитку, на відміну від контролю, виявляються осередки дистрофічних змін серед енамолобластів зачатків зубів. Шар емалі помітно вужче, ніж у контролі, має ділянки просвіт-

лення, ознаки нерівномірного кальцинозу. Нерідко реєструється також вогнищева деструкція одонтобластів, сповільнюється дентиногенез. У судинах пульпи зубного сосочка виражене застійне повнокров'я розгалуженого капілярного русла.

Морфометричне дослідження дозволило виявити ознаки уповільнення росту і диференціювання зубних зачатків у новонароджених щурят при затримці внутрішньоутробного розвитку. Виявлено також достовірне зменшення товщини емалевого шару в зачатках зубів експериментальних тварин. Гіпоплазія емалі зачатків зубів тварин основної групи – важливий маркер ретардації дозрівання твердих тканин зуба.

Отримані дані узгоджуються з даними клінічних спостережень дітей, народжених передчасно, з малою масою [12]. У таких дітей частіше діагностується гіпоплазія зубної емалі, порушується мінералізація кісток [5]. У результаті істотно зростає ризик розвитку каріозного ураження як тимчасових, так і постійних зубів [13].

Стоматологічна практика свідчить, що незрілість емалі, її гіпоплазія є важливим структурним компонентом уразливості зубів дитини [12, 14].

Матеріали цього дослідження дозволили встановити зв'язок порушення дозрівання твердих тканин зуба з антенатальною затримкою розвитку плода тварини.

Є достатні підстави вважати, що системні ретардації плода людини також призводять до порушень росту і диференціювання тканин зубощелепної системи з подальшим ризиком високої чутливості до карієсу у дитини.

Висновки

Затримка внутрішньоутробного розвитку плода в експерименті супроводжується порушенням росту і диференціювання зачатків зубів, гіпоплазією емалі, збільшенням частоти дистрофічних змін і осередкових розладів кровообігу в зубних тканинах.

Патоморфологічні зміни можуть служити структурною основою зниження резистентності зуба до різноманітних патогенних впливів.

Перспективність дослідження. Морфологічні ознаки порушення росту і диференціювання зуба, а також кількісні параметри,

характерні для даної патології, можна використовувати як основу для експеримен-

тального пошуку шляхів корекції структурної схильності зуба до каріозного ураження.

Список літератури

1. *Barker D. J.* The thrifty phenotype hypothesis / D. J. Barker, C. N. Hales // *Br. Med. Bull.* – 2001. – № 60. – P. 5–20.
2. *Warner M. J.* Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease / M. J. Warner, S. E. Ozanne // *Biochem J.* – 2010, Apr. – № 427 (3). – P. 333–347.
3. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life / D. J. Barker, A. R. Bull, C. Osmond, S. J. Simmonds // *Br. Med. J.* – 1990. – № 301. – P. 259–262.
4. *Лукиных Л. М.* Каріес зубів (етіологія, клініка, лічення, профілактика) / Л.М. Лукиных. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1996. – 128 с.
5. *Seow W.* Effects of preterm birth on oral growth and development / W. Seow // *Aust. Dent. J.* – 1997, Apr. – № 42 (2). – P. 85–91.
6. Dental caries and enamel defects in very low birth weight adolescents / S. Nelson, J. M. Albert, G. Lombardi [et al.] // *Caries Res.* – 2010. – № 44 (6). – P. 509–518.
7. *Rajshekar S. A.* Comparison of primary dentition caries experience in pre-term low birth-weight and full-term normal birth-weight children aged one to six years / S.A. Rajshekar, N. Laxminarayan // *J. Indian Soc. Pedodont. Prev. Dent.* – 2011. – № 29 (2). – P. 128–134.
8. Are intrauterine growth restriction and preterm birth associated with dental caries? / M. Saraiva, H. Bettiol, M.A. Barbieri, A.A. Silva // *Community Dent. Oral Epidemiol.* – 2007, Oct. – № 35 (5). – P. 364–376.
9. A maternal low protein diet during pregnancy and lactation in the rat impairs male reproductive development / E. Zambrano, G.L. Rodriguez-Gonzalez, C. Guzman [et al.] // *J. Physiol.* – 2005. – № 563. – P. 275–284.
10. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робіт із ними / Ю.М. Кожем'якин, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайретдінова. – К., 2002. – 155 с.
11. *Меркулов Г. А.* Курс патолого-гистологической техники / Г. А. Меркулов. – Л.: Медицина, 1969. – 423 с.
12. *Ramalingam L.* Early childhood caries: an update / L. Ramalingam, L. B. Messer // *Singapore Dent. J.* – 2004. – № 26 (1). – P. 21–29.
13. *Aine L.* Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely // L. Aine, M.C. Backstrom, R. Maki // *J. Oral Pathol. Med.* – 2000, Sept. – № 29 (8). – P. 403–409.
14. *Psoter W.* Malnutrition and dental caries: a review of the literature // W. Psoter, B.C. Reid, R.V. Katz // *Caries Res.* – 2005, Nov-Dec. – № 39 (6). – P. 441–447.

С. А. Морозов

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАЧАТКОВ ЗУБОВ НОВОРОЖДЁННОЙ КРЫСЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЗАДЕРЖКЕ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

Представлены морфологические и морфометрические характеристики зачатков зубов новорождённой особи крысы, рождённой в результате гестации, осложнённой задержкой внутриутробного развития плода. Выявлены особенности морфогенеза твердых тканей зуба при задержке внутриутробного развития, установлены признаки незрелости, патоморфологические изменения в зачатках зуба. Морфометрическое исследование позволило выявить замедление роста и дифференцировки зубных зачатков. Последние характеризовались наличием гипоплазии эмали зубов – важного маркера ретардации созревания твердых тканей зуба. Результаты работы предложено использовать как основу для экспериментального поиска путей коррекции структурной склонности зуба к каріозному поражению.

Ключевые слова: зачаток зуба, эксперимент на животных, задержка внутриутробного развития, морфология.

S. A. Morozov

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NEWBORN RATS' TEETH GERMS IN CASES OF PREGNANCY, COMPLICATED WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

This paper presents the morphological and morphometric features of the teeth' germs of the newborn rats, born as a result of gestation, complicated by intrauterine growth retardation. The results revealed the morphogenesis of dental hard tissues in cases with intrauterine growth retardation. They were also signs of immaturity and pathomorphological changes in germs tissues. Morphometric studies discovered slower growth and differentiation of dental germs. They were characterized by hypoplasia of the enamel – an important marker of retarded hard tissues' maturation. The results may lead to further experimental study of structural components of tooth caries susceptibility and new tools for its compensation.

Key words: *tooth germ, animal experiments, intrauterine growth, morphology.*

Поступила 14.01.13

ГЕМАТОЛОГІЯ

УДК 616.15-006.448-085.28 (477):575.191.577.2

Н.И. Костюкова, З.И. Россоха, С.В. Выдыборец, Н.Г. Горovenko*

*Национальная медицинская академия последипломного образования
им. П.Л. Шупика, г. Киев*

**Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины, г. Киев*

РОЛЬ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА GSTM1 В РАЗВИТИИ РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Рассмотрено влияние полиморфных вариантов генов GSTT1, GSTM1, GSTP1, MDR1 на риск развития рефрактерных форм множественной миеломы. Выявлено, что аллельный полиморфизм гена GSTM1 ассоциирован с повышенным риском развития рефрактерных форм множественной миеломы, а делеционный полиморфизм гена GSTM1 оказывает протективный эффект, снижает риск развития рефрактерных форм.

Ключевые слова: *миеломная болезнь, полиморфизм генов GSTT1, GSTM1, GSTP1, MDR1, полимеразная цепная реакция, фенотип рефрактерности.*

Множественная миелома (миеломная болезнь, болезнь Рустицкого–Калера) – злокачественное лимфопролиферативное (в соответствии с классификацией ВОЗ относится к периферическим В-клеточным лимфопролиферативным опухолям) заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче и остеолитическими поражениями костей [1, 2]. Множественная миелома – это одно из самых прогностически неблагоприятных онкологических заболеваний, при котором ежегодно в Украине на 100 % впервые диагностированных умирает 75 %, получивших лечение [3]. Пятилетняя выживаемость пациентов составляет не более 25–35 %, а неадекватный выбор первой линии стандартной схемы лечения после выявления заболевания способствует развитию рефрактерных форм и рецидивов, что значительно ухудшает прогноз течения заболевания.

На сегодняшний день, несмотря на клинический опыт использования новых лекарственных препаратов – иммуномодулирующих

агентов и ингибиторов протеасом, актуальным остаётся вопрос выбора стандартного протокола в первой линии терапии множественной миеломы [4]. Наиболее широко применяют для лечения больных с множественной миеломой следующие стандартные схемы:

VAD:

винкристин 0,2 мг/м² в 1-й–4-й день (в режиме непрерывной внутривенной инфузии);

адриабластин 9 мг/м² в 1-й–4-й день (в режиме непрерывной внутривенной инфузии);

дексаметазон 40 мг внутрь в 1-й, 4-й, 9-й, 12-й, 17-й–20-й дни (периодичность курса каждые 28 дней).

M2:

винкристин 1,2 мг/м² внутривенно в 1-й день;
кармустин (ломустин) в суточной дозе 80 мг, BCNU 20 мг/м² внутривенно в 1-й день;
циклофосфан 400 мг/м² внутривенно в 1-й день;

мелфалан 8 мг/м² внутрь в 1-й–4-й день;
преднизолон 40 мг/м² внутрь в 1-й–7-й день (периодичность курса каждые 35–42 дня).

© Н.И. Костюкова, З.И. Россоха, С.В. Выдыборец, Н.Г. Горovenko, 2013

MP:

мелфалан 9–12 мг/м² в/в в 1-й – 4-й день;
преднизолон 1 мг/кг внутрь в 1-й – 4-й день
(периодичность курса каждые 28 дней).

Метаболические превращения цитостатических препаратов в организме происходят при участии ферментов системы детоксикации чужеродных соединений и лекарств, а генетические отличия в структуре генов, которые кодируют белки, обуславливают функциональное состояние ферментов. Наиболее важным является семейство генов глутатион-S-трансфераз, которому принадлежат гены GSTT1, GSTM1, GSTP1. Белки, которые они кодируют, играют ключевую роль в обеспечении резистентности клеток к перекисному окислению липидов, алкилированию белков и другим процессам с участием свободных радикалов. Существующие классы глутатион-S-трансфераз различаются субстратной специфичностью и экспрессируются неодинаково в различных органах и тканях. Делеционный полиморфизм гена GSTT1, GSTM1 характеризуется отсутствием фермента-изомера, а при однонуклеотидной замене A313G в 4-м экзоне гена GSTP1 снижается функциональная активность фермента-изомера. В пользу вовлечения GST в создание фенотипа рефрактерности свидетельствует тот факт, что снижение концентрации внутриклеточного глутатиона возвращает резистентным клеткам чувствительность к циклофосфану, мелфалану, доксорубину [2]. Возможным механизмом влияния GSTs на появление фенотипа рефрактерности может быть способность данного фермента ингибировать ковалентное взаимодействие цитостатического агента с ДНК и блокировать его эффект.

Неэффективность лечения множественной миеломы и формирование рефрактерных форм могут быть также обусловлены невосприимчивостью популяции опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам в связи с изменениями мембранного уровня Р-гликопротеина, уровень которого, в свою очередь, зависит от структуры гена MDR1 [5]. Полиморфизм C3435T гена MDR1 влияет на способность проникновения лекарственных препаратов в клетку. При наличии T3435T полиморфного варианта гена MDR1 проис-

ходит снижение транспорта лекарственного вещества в клетку. Таким образом, на формирование фенотипа рефрактерности влияют цитоплазматический и мембранный компоненты, а поскольку множественную лекарственную устойчивость и неблагоприятный прогноз при химиотерапии связывают с плохим ответом на первую линию терапии множественной миеломы, то целью нашего исследования стало изучение генетической компоненты в формировании неблагоприятного ответа на индукционную терапию у больных множественной миеломой.

Материал и методы. С 2007 по 2011 г. было обследовано 130 пациентов из разных регионов Украины с впервые установленным диагнозом множественная миелома. На проведение этого исследования было получено разрешение этической комиссии НМАПО им. П.Л. Шупика. Все пациенты после ознакомления с информационным листом дали согласие на участие в проведении этого исследования. Среди больных было 60 (43,79 %) лиц мужского пола и 77 (56,21 %) – женского. Средний возраст больных составил (56,28±0,96) лет. Верификация диагноза проводилась в гематологических отделениях на основании клинической картины, рентгенологического исследования, показателей гемограммы, биохимических тестов, иммунохимического, морфологического (миелограммы), гистологического (трепанобиопсия) исследований костного мозга. В клинической картине у обследованных больных преобладали анемический и болевой синдромы, обусловленные плазмоклеточной метаплазией костного мозга. У 30 % больных на фоне указанной симптоматики развивался геморрагический синдром, у 40,4 % – интоксикационный, у 36,5 % клиническая манифестация происходила на фоне снижения массы тела, а у 67,3 % больных наблюдалась бледность кожных покровов. Признаки поражения нервной системы в виде периферической болевой полинейропатии встречались реже – у 13,5 %, гепатомегалия – у 9,6 % больных.

Постановка диагноза проводилась согласно системе диагностических критериев (классификация CRAB, 2003), включающей наличие плазматических клеток в костном мозге, повышенного уровня М-протеина

в сыворотке крови и/или моче, повышенного уровня кальция в сыворотке крови, почечной недостаточности, анемии, литических поражений костей или остеопороза. Стадия заболевания определялась с учётом опухолевой прогрессии и корреляции между массой опухоли, определяемой по продукции парапротеина, клиническими проявлениями и возможным прогнозом у обследуемых больных [5]. Из 130 обследованных больных IA стадия была выявлена у одного (0,76 %) пациента, ПА – у 28 (21,54 %), ПБ – у 18 (13,85 %), ПША – у 73 (56,16 %), ППБ – у 10 (7,69 %) пациентов. Среди 130 обследованных больных со II стадией было 46 (35,38 %), с III – 83 (63,84 %). Общее число больных с отсутствием почечной недостаточности (IA+ПА+ПША) составило 102 (78,46 %), а с почечной недостаточностью (ПБ+ППБ) – 28 (21,53 %).

Из 130 больных 26 (19,11 %) получали лечение по схеме MP, 55 (40,44 %) – по схеме M2, 49 (36,02 %) – по схеме VAD. Оценка ответа у пролеченных нами пациентов проводилась согласно критериям оценки ответа на лечение IMWG [8], в которых выделяют полный ответ, очень хороший частичный ответ, частичный ответ, стабилизацию заболевания. Среди пролеченных больных у 6 (4,61 %) отмечена полная ремиссия, у 72 (55,38 %) – частичная, а у 52 (40,00 %) – отсутствие ответа на лечение. В дальнейшей работе для статистического анализа обследованные больные были разделены на две группы: I – 52 пациента, не ответившие на лечение, II – 78 пациентов, ответивших на проведённое лечение. В группу II включили пациентов с полной и частичной ремиссией. Подобный подход использовали исследователи [6], которые оценивали общий ответ на лечение, суммируя полный, очень хороший ответ и частичный ответ [6]. У 13 (50 %) больных, получавших первичное лечение согласно протоколу MP, ответ был эффективным, а среди получавших M2 он был эффективным у 33 (60 %) больных, среди получавших VAD – у 32 (65 %).

Было проведено молекулярно-генетическое исследование делеционного полиморфизма генов GSTT1, GSTM1 с использованием мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Полиморфные

варианты A313G, C3435T генов GSTP1, MDR1 определяли с использованием ПЦР и метода полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. Статистический анализ в группах сравнения проводили с использованием критериев χ^2 и F И. Фишера. Относительный риск (OR) рассчитывали, пользуясь программой OR-calculator.

Результаты. Базовые характеристики больных и клиническая картина заболевания в обеих группах до начала лечения приведены в табл. 1. Число мужчин и женщин в группах сравнения достоверно не отличалось. Средний возраст больных в группе I составлял (57,00±1,54) года и достоверно не отличался от среднего возраста в группе II – (55,79±1,24) года. Среди обеих групп были пациенты с различными стадиями заболевания, их число достоверно не различалось. При сравнении числа пациентов молодого, зрелого, среднего и пожилого возраста в обеих группах нами также не было выявлено достоверных различий (табл. 1).

Результаты молекулярно-генетического исследования (табл. 2) показали, что у пациентов группы I была достоверно повышена частота делеционного полиморфизма гена GSTM1, а частота аллельного – достоверно снижена. При расчёте показателей соотношения шансов (OR) выявлено, что для носителей аллельного полиморфизма гена GSTM1 риск развития рефрактерных форм (отсутствие ответа на терапию) повышается в 3,5 раза, а наличие делеционного полиморфизма имеет протективный эффект относительно развития рефрактерных форм.

Различий в частотах GSTT1 делеционного полиморфизма и полиморфных вариантов A313G, C3435T генов GSTP1, MDR1 выявлено не было, то есть они не влияли на ответ при проводимой терапии. С учётом полученных результатов было проанализировано влияние полиморфизма гена GSTM1 на ответ при различных схемах терапии (табл. 3).

У пациентов, получавших лечение по схеме M2, были выявлены различия в частоте делеционного полиморфизма гена GSTM1: частота была достоверно выше у пациентов группы II по сравнению с пациентами группы I, а у больных, получавших лечение по схеме MP, таких различий не наблюдалось.

Таблица 1. Базовая и клиническая характеристика больных исследуемых групп

Показатель	Группа I без ответа (n=52)		Группа II с ответом (n=78)	
	n	%	n	%
Женщины (n=72)	30	57,69	42	53,85
Мужчины (n=58)	22	42,31	36	46,15
1А (n=1)	0	0	1	100
ПА (n=28)	12	23,08	16	20,51
ПБ (n=18)	8	15,38	10	12,82
ПА+ПБ (n=46)	20	38,26	26	33,33
ША (n=73)	28	53,85	45	57,69
ПБ (n=10)	4	7,69	6	7,69
ША+ПБ (n=83)	32	61,54	51	65,38
ПА+ША (n=101)	40	76,92	61	78,21
ПБ+ПБ (n=28)	12	23,08	16	20,51
Возраст (лет):				
молодой (20–34) (n=6)	2	3,84	4	5,13
зрелый (35–44) (n=14)	4	7,69	10	12,82
средний (45–59) (n=61)	27	51,92	34	43,59
пожилой (60 и старше) (n=49)	19	36,54	30	38,46

Таблица 2. Частота делеционного полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1* и полиморфных вариантов *A313G*, *C3435T* генов *GSTP1*, *MDR1* в исследуемых группах

Ген	Генотип	Группа I без ответа (n=52)		Группа II с ответом (n=78)		Результаты статистического анализа			
		n	%	n	%	χ^2	OR	95%-ный CI	p
GSTT1	Deletion	13	25,00	12	15,39	1,86	1,83	0,76-4,41	>0,05
	Allele	39	75,00	66	84,61	1,86	0,55	0,23-1,31	>0,05
GSTM1	Deletion	17	32,70	49	62,82	11,33	0,29	0,14-0,60	<0,001
	Allele	35	67,30	29	37,18	11,33	3,48	1,66-7,29	<0,001
GSTP1 (A3123G)	AA	18	34,61	30	38,46	0,02	0,85	0,41-1,76	>0,05
	AG	29	55,77	41	52,56	0,13	1,14	0,56-2,30	>0,05
	GG	5	9,62	7	8,98	0,02	1,08	0,32-3,60	>0,05
MDR1 (C3435T)	CC	14	26,92	20	25,64	0,03	1,07	0,48-2,37	>0,05
	CT	24	46,16	34	43,59	0,08	1,11	0,55-2,25	>0,05
	TT	14	26,92	24	30,77	0,22	0,83	0,38-1,81	>0,05

Таблица 3. Частота делеционного полиморфизма гена *GSTM1* в исследуемых группах в зависимости от схемы лечения

Схема лечения	Ген	Генотип	Группа I		Группа II		Результаты статистического анализа				
			n	%	n	%	χ^2	OR	95%-ный CI	p	
M2 (n=55)	GSTT1	Deletion	22		33						
		Allele	5	22,73	4	12,12	1,08	2,13	0,50-9,04	>0,05	
	GSTM1	Deletion	17	77,27	29	87,88	1,08	0,47	0,11-1,99	>0,05	
		Allele	3	13,64	25	75,75	20,38	0,05	0,01-0,22	<0,001	
MP (n=26)	GSTT1	Deletion	13		13						
		Allele	4	30,77	2	15,38	0,87	2,44	0,36-16,55	>0,05	
	GSTM1	Deletion	9	69,23	11	84,62	0,00	0,41	0,06-2,77	>0,05	
		Allele	7	53,85	6	46,15	0,15	1,36	0,29-6,36	>0,05	
VAD (n=49)	GSTT1	Deletion	17		32						
		Allele	4	23,53	6	18,75	0,16	1,33	0,32-5,57	>0,05	
	GSTM1	Deletion	13	76,47	26	81,25	0,16	0,75	0,18-3,13	>0,05	
		Allele	7	41,18	18	56,25	3,50	0,54	0,17-0,79	<0,05	
GSTM1	Allele	10	58,82	14	43,75	3,50	2,14	1,56-6,05	<0,05		

Подобные различия были выявлены при анализе влияния данного полиморфизма на результат лечения по схеме VAD. Разницы в частоте делеционного полиморфизма гена *GSTT1* и полиморфных вариантов A313G, C3435T генов *GSTP1*, *MDR1* в группах сравнения в зависимости от схемы лечения не выявлено.

Имеющиеся в литературе данные [7, 8] указывают на то, что вероятность эффективного ответа на проводимую терапию возрастает при отсутствии почечной недостаточности. Как было показано, среди пролеченных пациентов у 28 (21,53 %) перед началом лечения была диагностирована почечная недостаточность. Поскольку для *GSTM1* аллельного полиморфизма нами была выявлена взаимосвязь с развитием рефрактерных форм, формированием неэффективного ответа на проводимую терапию, мы посчитали нужным проанализи-

ровать влияние данного варианта гена на формирование почечной недостаточности. 22 (70,96 %) пациента из 28 с почечной недостаточностью имели аллельный полиморфизм гена. Среди 102 пациентов с нормальной функцией почек данный полиморфизм был выявлен у 47 (46,07 %) пациентов. У пациентов с почечной недостаточностью была достоверно повышена частота *GSTM1* аллельного полиморфизма ($\chi^2 = 6,58$; $p < 0,05$). Следовательно, при наличии аллельного полиморфизма гена *GSTM1* у пациентов развитие множественной миеломы чаще сопровождается почечной недостаточностью.

В работе [9] показано, что при выявлении полиморфного варианта гена *GSTP1*, при котором активность фермента-изомера снижена, наблюдается увеличение длительности безрецидивной выживаемости у пациентов с множественной миеломой. Полученный результат авторы указанной работы свя-

зывают с пониженной детоксикацией препарата, что способствует увеличению продолжительности его воздействия и достижению терапевтического эффекта.

Выводы

Выявлено влияние полиморфных вариантов гена *GSTM1* на формирование фенотипа лекарственного ответа. Это позволяет предположить, что при наличии делеционного полиморфизма гена *GSTM1*, с кото-

рым связывают отсутствие фермента-изомера, не происходит ускоренного метаболизма применяемых цитостатических препаратов, что способствует эффективному ответу на терапию.

Перспектива дальнейших исследований состоит в комплексном анализе генетических и других значимых факторов для разработки индивидуализированного подхода к выбору стандартного протокола лечения у больных с множественной миеломой.

Список литературы

1. World Health Organization of Tumors / E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein [et al.] // Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. – Lyon: IARC Press, 2001. – P. 351.
2. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. Руководство для врачей / М.А. Волкова. – М.: Медицина, 2007. – С. 847.
3. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 13 – «Рак в Україні, 2010–2011».
4. Лікування хворих на множинну мієлому: досвід та перспективи / Н.Я. Серафін, Л.М. Лукавецький, О.М. Цяпка [та ін.] // Онкологія. – 2007. – № 2. – С. 159–163.
5. MDR1 polymorphism influences the outcome of multiple myeloma/ G. Buda, V. Maggini, S. Galimberti [et al.] // Br. J. Haematology. – 2007. – № 135. – С. 454–456.
6. Genetic polymorphisms associated with outcome in multiple myeloma patients receiving high-dose melphalan / C. Dumontet, S. Landi, T. Reimen [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2010. – № 45. – С. 1316–1324.
7. Крячок І.А. Клініко-лабораторні маркери прогнозу перебігу захворювання та відповіді на комбіноване лікування із включенням високодозової хіміотерапії та трансплантації стовбурових клітин у хворих на множинну мієлому/ І.А. Крячок // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 4. – С. 132–138.
8. Крячок І.А. Сучасні стандарти діагностики та лікування хворих на множинну мієлому / І.А. Крячок // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 2. – С. 91–97.
9. Dasgupta R.K. Polymorphic variation in *GSTP1* modulates outcome following therapy for multiple myeloma / R. K. Dasgupta, P. J. Adamson, F. E. Davies / Blood. – 2003. – № 7. – С. 2345–2350.

Н.І. Костюкова, З.І. Россоха, С.В. Видиборець, Н.Г. Горovenko

РОЛЬ АЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА *GSTM1* У РОЗВИТКУ РЕФРАКТЕРНИХ ФОРМ МНОЖИННОЇ МІЄЛОМИ

Досліджено вплив поліморфних варіантів генів *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *MDR1* на ризик розвитку рефрактерних форм множинної мієломи. Встановлено, що алельний поліморфізм гена *GSTM1* асоційований з підвищеним ризиком розвитку рефрактерних форм множинної мієломи, а делеційний поліморфізм гена *GSTM1* має протективний ефект, знижує ризик розвитку рефрактерних форм.

Ключові слова: мієломна хвороба, поліморфізм генів *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *MDR1*, полімеразна ланцюгова реакція, фенотип рефрактерності.

N. I. Kostyukova, Z. I. Rossokha, S. V. Vidyborets, N. G. Gorovenko

ROLE OF *GSTM1* GENE ALLELE POLYMORPHISM IN DEVELOPMENT OF REFRACTORY FORMS IN MULTIPLE MYELOMA

There were investigated the influence of *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *MDR1* gene polymorphic variants on development risk of the refractory forms in multiple myeloma. It was found, that allele polymorphism of the *GSTM1* gene is associated with increased risk of the refractory forms development in multiple myeloma, on other hand deletion polymorphism of the *GSTM1* gene has protective effect, decreases the risk of the refractory forms development.

Key words: multiple myeloma, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *MDR1* genes polymorphisms, polymerase chain reaction, refractory forms

Поступила 19.11.12

ТЕРАПІЯ

УДК 616.12-07:616.12-007.61

С.Е. Лозинський, В.М. Жебель, О.Л. Старжинська
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**ВИКОРИСТАННЯ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ
АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ АДЕКВАТНОЇ МАСИ
ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У НОРМОТЕНЗИВНИХ
І ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПАЦІЄНТІВ**

Обстежено 200 осіб (72 жінки і 128 чоловіків), з яких у 164 за результатами добового моніторингування АТ виявлялася гіпертензія, а у 36 АТ був нормальним. Встановлено, що комбінація показників офісного систолічного АТ і кінцевого діастолічного розміру (КДР) лівого шлуночка добре корелює з індексом маси міокарда лівого шлуночка (іММЛШ) ($r=0,48$; $p<0,001$). Кореляційним аналізом виявлено асоціацію багатьох параметрів ДМАТ з іММЛШ, хоча сила зв'язків була дуже слабкою. Разом з тим, було виявлено досить сильні кореляції з іММЛШ комбінацій середньодобового САТ з КДР ($r=0,47$; $p<0,001$) і середньоденного САТ з КДР ($r=0,50$; $p<0,001$), що дозволяє використовувати їх для розрахунку адекватної маси міокарда лівого шлуночка, особливо у осіб з гіпертензією білого халата чи офісною гіпотензією.

Ключові слова: адекватна маса міокарда лівого шлуночка, добове моніторингування артеріального тиску, прогнозування.

Можливість визначати артеріальний тиск (АТ) в амбулаторних умовах, які більш наближені до реальних, ніж офісні, давно привертала увагу дослідників. Нині метод добового моніторингування АТ став стандартною діагностичною процедурою. Разом з тим, пошук прогностичних маркерів серед показників добового моніторингування АТ продовжується до теперішнього часу [1–3]. Деякі з показників добового моніторингування АТ оцінюються більш-менш однозначно. Наприклад, недостатнє нічне зниження АТ є загально визнаним фактором несприятливого прогнозу [4]. Існують також свідчення того, що показники добового моніторингування АТ можуть служити кращими індикаторами несприятливих подій, ніж значення офісного АТ [5].

З урахуванням відомої прогностично несприятливої ролі гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) робилися неодноразові

спроби визначити показники добового моніторингування АТ, які асоціюються з масою міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) і ГЛШ. При цьому різні дослідники щоразу знаходили інші предиктори ГЛШ, не підтверджуючи результати своїх колег. Це і ранішній підйом АТ [6], і недостатній рівень зниження АТ [7], і зниження варіабельності АТ [8]. Інші автори активно заперечували існування деяких предикторів. Так, J.I. Drayer et al. у своїх дослідженнях не виявили прогностичного значення варіабельності АТ [2]. Тож подальше вивчення взаємозв'язків параметрів добового моніторингування АТ і ГЛШ продовжує залишатись актуальною задачею сучасної кардіології. Це послужило стимулом до проведення власного дослідження з метою виявлення можливих кореляційних зв'язків і предикторів ГЛШ за даними добового моніторингування АТ. На наш погляд, дослідження мало дати відповіді на питання, чи існує

© С.Е. Лозинський, В.М. Жебель, О.Л. Старжинська, 2013

залежність між показниками добового моніторування АТ і індексом ММЛШ (іММЛШ) та чи можуть показники добового моніторування АТ покращити прогнозування адекватного іММЛШ у представників загальної популяції, що складається з нормо- та гіпертензивних осіб.

Матеріал і методи. Проаналізовано результати досліджень добового моніторування АТ, виконаних впродовж 2005–2012 рр. у 200 осіб з нормальним і підвищеним АТ, з них 72 жінки і 128 чоловіків. Перед проведенням добового моніторування АТ усім особам провели ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ) і офісне вимірювання систолічного та діастолічного АТ (САТ та ДАТ). Критерії включення у дослідження: вік понад 24 роки, відсутність інших (окрім АТ) відомих факторів ремоделювання лівого шлуночка, зокрема вроджених або набутих вад серця, колагенозів, ендокринних захворювань, хронічної хвороби нирок, вторинних артеріальних гіпертензій (АГ), кардіопатій, постінфарктних змін або серцевої недостатності, не пов'язаної з АГ, хронічного легеневого серця, гемодинамічно значущих аритмій (постійної чи часто рецидивної фібриляції передсердь, атріовентрикулярної чи синоатріальної блокади II–III ст.). При аналізі добового моніторування АТ визначали наступні показники: середньодобовий рівень систолічного та діастолічного АТ – СД_САТ і СД_ДАТ, середній рівень систолічного АТ в активний та пасивний час доби – САТ_акт і САТ_пас, середній рівень діастолічного АТ в активний та пасивний час доби – ДАТ_акт і ДАТ_пас, індекс гіпертензії систолічного АТ в активний і пасивний час доби – ІГ_САТ_акт і ІГ_САТ_пас, індекс гіпертензії діастолічного АТ в активний і пасивний час доби – ІГ_ДАТ_акт і ІГ_ДАТ_пас, ступінь нічного зниження (діурнарний індекс) САТ і ДАТ – ДІ_САТ і ДІ_ДАТ. Для визначення ММЛШ користувалися формулою ASE

$$\text{ММЛШ} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{КДР} + \text{ТЗСЛШ} + \text{ТМШП})^3 - \text{ДР}^3] + 0,6 \text{ г,}$$

де КДР – кінцевий діастолічний розмір ЛШ, мм; ТЗСЛШ – товщина задньої стінки ЛШ, мм; ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки, мм.

Для стандартизації показників маси міокарда у осіб різної статі та статури проводили її індексацію до поверхні тіла, отримуючи при цьому показник іММЛШ. Для чоловіків критерієм ГЛШ вважали значення іММЛШ понад 125 г/м², для жінок – понад 110 г/м². Цифрові дані статистично обробили й представили у вигляді середніх величин і середньоквадратичного відхилення М (SD). Кореляційні зв'язки оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена.

Результати та їх обговорення. Результати обстеження пацієнтів, включених у дослідження, наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Результати клініко-інструментального обстеження пацієнтів (n=200)

Показник, од.виміру	Середнє значення	SD
Вік, років	47,4	12,7
Частка жінок/чоловіків, %	36,0/64,0	–
Частка нормотенз./гіпертенз., %	18,0/82,0	–
САТ, мм рт.ст.	149,8	25,5
ДАТ, мм рт.ст.	90,1	12,7
ІМТ, кг/м ²	28,7	4,3
СД_САТ, мм рт.ст.	142,1	21,7
СД_ДАТ, мм рт.ст.	85,0	13,1
САТ_акт, мм рт.ст.	145,0	21,5
ДАТ_акт, мм рт.ст.	89,4	16,4
САТ_пас, мм рт.ст.	127,7	21,6
ДАТ_пас, мм рт.ст.	73,9	12,6
ІГ_САТ_акт,%	54,1	33,9
ІГ_ДАТ_акт,%	43,2	32,4
ІГ_САТ_пас,%	57,6	36,8
ІГ_ДАТ_пас,%	31,6	32,1
ДІ_САТ,%	11,6	7,3
ДІ_ДАТ,%	16,4	10,2
Частка нон-диперів, %	10,0	–

Частку пацієнтів з підвищеним АТ визначали на основі даних добового моніторингу АТ. При цьому пацієнта вважали гіпертензивним, якщо значення СД САТ перевищували 125 мм рт. ст., а СД ДАТ – 80 мм рт. ст. До нон-диперів відносили осіб з ДІ САТ та ДІ ДАТ меншими за 10 %.

На наступному етапі був проведений кореляційний аналіз Спірмена. Під час його проведення виявляли кореляції між показниками добового моніторингу АТ та іММЛШ.

За даними наших попередніх досліджень [5, 6], офісний САТ у комбінації з КДР (САТ·КДР) добре корелював з іММЛШ: в залежності від стадії гіпертонічної хвороби коефіцієнт кореляції коливався від 0,40 до 0,78 і в середньому становив 0,55 ($p < 0,001$). Це дозволило використати вказану залежність для прогнозування адекватної даному офісному САТ маси міокарда лівого шлуночка [2]. Наявність і сила такого зв'язку перевірені на даній вибірці, яка виступила в ролі екзаменаційної. В результаті було встановлено, що добуток САТ·КДР корелює з іММЛШ достовірно ($p < 0,001$) і приблизно з такою ж силою ($r = 0,48$). Підтвердження раніше отриманого результату вказує на закономірний характер останнього.

Було висунуто гіпотезу, що середньодобовий САТ (СД САТ), визначений за допомогою добового моніторингу АТ, у комбінації з КДР може краще корелювати з іММЛШ, ніж офісний САТ. Проте подальший аналіз показав, що не тільки середньодобовий САТ, а й інші значення САТ, отримані під час моніторингу, не дозволяють підвищити ефективність прогнозу. Лише комбінація показників САТ_акт і КДР демонструвала дещо кращу кореляцію з іММЛШ:

Показник	R
САТ·КДР/100	0,48
СД САТ·КДР/100	0,47
САТ_акт·КДР/100	0,50
САТ_пас·КДР/100	0,31

$p < 0,001$ в усіх випадках.

Продовжуючи пошук можливих асоціацій показників добового моніторингу АТ з ММЛШ, до аналізу включили також інші параметри добового моніторингу АТ (табл. 2).

Таблиця 2. Показники кореляції Спірмена параметрів добового моніторингу АТ з іММЛШ

Показник	R	p
СД САТ	0,24	0,03
СД ДАТ	0,20	0,006
САТ_макс	0,20	0,01
САТ_мін	0,24	0,001
ДАТ_макс	0,13	0,06
ДАТ_мін	0,22	0,003
САТ_акт	0,25	<0,001
ДАТ_акт	0,23	0,002
САТ_пас	0,28	<0,001
ДАТ_пас	0,32	<0,001
Дсист	-0,11	0,17
Ддіаст	-0,15	0,04
Пс_акт	0,25	<0,001
Пс_пас	0,24	0,001
Пд_акт	0,22	0,002
Пд_пас	0,34	<0,001

Як бачимо, ПГ ДАТ_пас і ДАТ_пас краще за інші показники добового моніторингу АТ корелює з іММЛШ. Дещо слабшою ($r = 0,28$) є кореляція між САТ_пас і іММЛШ. Це вказує на вагомий внесок навантаження тиском у нічний період доби у формування ГЛШ. У роботі [4] також відзначається, що рівень нічного ДАТ достовірно пов'язаний з ММЛШ [6].

Проведене корейськими науковцями дослідження [3], що було дуже подібним до нашого за дизайном, виявило зв'язок між неадекватністю ММЛШ і недостатнім нічним зниженням АТ. При цьому в групі з адекватним іММЛШ частка нон-диперів була достовірно меншою, ніж серед осіб з неадекватним іММЛШ (46,9 % проти 69,8 %, $p = 0,013$) [9]. У нашому ж дослідженні майже всі показники добового моніторингу АТ, що вивчалися, у тій чи іншій мірі корелювали з іММЛШ, але для діурнарних індексів систолічного та діастолічного тиску кореляції були слабкими та недостовірними (табл. 2).

Порівняння іММЛШ у осіб з нормальним і порушеним нічним зниженням АТ показало, що у нон-диперів іММЛШ становив 127,3 (51,5) г/м², а у диперів – 117,3 (43,1) г/м², проте достовірної відмінності встановлено не було ($p > 0,05$). Отже, отримані результати не підтвердили роль ДІ як прогностичного фактора неадекватного іММЛШ.

Також слід зазначити, що виявлені кореляції показників добового моніторування АТ з іММЛШ з точки зору прогностичної цінності значно поступаються комбінованому показнику, що враховує добуток КДР×САТ або КДР×СД_САТ чи КДР×САТ_акт×КДР. З іншого боку, наявність асоціації між іММЛШ і КДР×СД_САТ чи КДР×САТ_акт×КДР дозволяє суттєво підвищити прогностичну цінність даних добового моніторування АТ з точки зору визначення адекватної ММЛШ, особливо у випадках гіпертензії білого халата чи офісної гіпотензії.

Висновки

1. Проведення добового моніторування АТ дозволяє визначати низку показників, які

асоціюються з формуванням маси міокарда лівого шлуночка. Серед них найбільше значення мають показники, що характеризують навантаження тиском у нічний період доби: ІГ ДАТ_пас і ДАТ_пас.

2. Сила кореляції показників добового моніторування АТ з індексом маси міокарда лівого шлуночка не дозволяє точно прогнозувати значення маси міокарда у конкретного пацієнта на підставі лише параметрів добового моніторування АТ.

3. Комбінація таких показників добового моніторування АТ, як САТ_акт чи СД_САТ з КДР, визначеним під час проведення ЕхоКГ, дозволяє суттєво підвищити прогностичну цінність даних добового моніторування АТ з точки зору визначення адекватної маси міокарда лівого шлуночка.

4. Хоча вказані комбінації параметрів добового моніторування АТ і ЕхоКГ не дають переваг перед комбінацією офісного САТ з КДР, це відкриває можливість визначення адекватного іММЛШ у осіб з гіпертензією білого халата чи офісною гіпотензією.

Список літератури

1. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension / P. Verdecchia, G. Schillaci, M. Guerrieri [et al.] // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81. – P. 528–536.
2. Disparate relationship between blood pressure and left ventricular mass in patients with and without left ventricular hypertrophy / J. I. M. Drayer, J. M. Gardin, D. D. Brewer [et al.] // *Hypertension*. – 1987. – Vol. 9 (Suppl II). – P. 61–64.
3. Non-dipper pattern is a determinant of the inappropriateness of left ventricular mass in essential hypertension patients / B.K. Kim, Y. Lim, H.T. Lee [et al.] // *Korean Circ. J.* – 2011. – Vol. 41 (4). – P. 191–197.
4. Night time home blood pressure and the risk of hypertensive target organ damage / J. Ishikawa, S. Hoshida, K. Eguchi [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60. – P. 921–928.
5. Лозинський С. Е. Взаємозв'язки параметрів ультразвукової кардіометрії та антропометричних показників у здорових чоловіків Вінницької області / С.Е. Лозинський, В.М. Жебель // *Матеріали XV з'їзду терапевтів України : тези доп.* – К., 2004. – С. 63–64.
6. Лозинський С.Е. Дослідження взаємозв'язків артеріального тиску, росту, маси тіла та параметрів ехографічної кардіометрії у здорових осіб та хворих на гіпертонічну хворобу / С.Е. Лозинський, В.М. Жебель // *Укр. терап. журн.* – 2006. – № 2. – С. 27–29.
7. Prisant L.M. Hypertensive heart disease / L.M. Prisant // *J. Clin. Hypertens.* – 2005. – Vol. 7 (4). – P. 231–238.
8. Ikeda T. Morning rise in blood pressure is a predictor of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with amlodipine monotherapy / T. Ikeda // *J. Hypertension*. – 2005. – Vol. 23 (2). – P. 46.
9. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension / G. Parati, G. Pomidossi, F. Albini [et al.] // *J. Hypertens.* – 1987. – Vol. 5. – P. 93–98

С.Э. Лозинский, В.Н. Жебель, О.Л. Старжинская

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АДЕКВАТНОЙ МАССЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У НОРМО-
ТЕНЗИВНЫХ И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ**

Обследовано 200 человек (72 женщины и 128 мужчин), из которых у 164 по результатам СМАД выявлялась гипертензия, а у 36 АД было нормальным. Было установлено, что комбинация показателей офисного систолического АД и конечного диастолического размера (КДР) левого желудочка хорошо коррелирует с индексом массы левого желудочка ($r=0,48$; $p<0,001$). Корреляционным анализом выявлены ассоциации многих параметров суточного мониторирования АД с иММЛЖ, хотя сила связей была очень слабой. Вместе с тем, были обнаружены достаточно сильные корреляции с иММЛЖ комбинаций среднесуточного САД с КДР ($r=0,47$; $p<0,001$) и среднедневного САД с КДР ($r=0,50$; $p<0,001$), что позволяет использовать их для расчёта адекватной массы миокарда левого желудочка, особенно у лиц с гипертензией белого халата или офисной гипотензией.

Ключевые слова: адекватная масса миокарда левого желудочка, суточное мониторирование артериального давления, прогнозирование.

S.E. Lozinsky, V.M. Zhebel, O.L. Starzhynska

**USE OF AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING TO PREDICT AN APPROPRIATE LEFT
VENTRICULAR MASS IN NORMOTENSIVE AND HYPERTENSIVE PATIENTS**

200 persons (72 women and 128 men) were observed, 164 of them were hypertensive according there-sults of ABPM, and in 36 BP was normal. It was found that the combination of office systolic blood pressure (SBP) and end-diastolic diameter of left ventricle (EDD) correlated well with the left ventricu-lar mass index ($r=0,48$; $p<0,001$). The correlation analysis also revealed associations of many ABPM parameters with LVMI, although the strength of these correlations was very weak. However, fairly strong correlations of combinations of mean daily SBP×EDD ($r=0,47$; $p<0,001$) and meanSBP×EDD ($r=0,50$; $p<0,001$) with left ventricular mass index were discovered. These findings can be used to calculate an appropriate left ventricular mass, especially in patients with white-coat hypertension or office hy-potension.

Key words: appropriate left ventricular mass, ambulatory blood pressure monitoring, prognosis.

Поступила 18.12.12

УДК 616.61-036.12-084

В.А. Капустник, О.Д. Кучеренко, Н.Д. Телегина, В.В. Брек
Харьковский национальный медицинский университет

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Приведены современные подходы к диагностике и лечению кардиоренального синдрома. Описаны механизмы развития почечной дисфункции у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Отмечены важность и значение ингибиторов АПФ, алискирена в лечении пациентов с кардиоренальным синдромом.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, диагностика, лечение, ингибиторы АПФ.

Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и протеинурия являются важными независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Подобные нарушения функции почек существенно ухудшают прогноз при инфаркте миокарда, проведении инвазивных кардиологических процедур, аортокоронарном шунтировании, системной тромболитической терапии [3]. Развитие почечной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – важный предиктор неблагоприятного клинического исхода [1, 3], что имеет особое значение при уровне креатинина 1,3 мг/дл и клиренсе креатинина 60–70 мл/мин. Почечная дисфункция у больных сердечной недостаточностью как предиктор неблагоприятного прогноза имеет такое же важное значение, как и другие «большие» факторы, такие как низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка и функциональный класс по NYHA [1, 4]. Установлена прямая корреляционная зависимость между степенью выраженности сердечной недостаточности и нарушением функции почек [3]. С уменьшением выживаемости больных ХСН ассоциировано любое повышение уровня сывороточного креатинина, а его пороговое значение, как было показано в ряде исследований, составляет 26,5 ммоль/л (0,3 мг/дл) [1–3]. Повышение концентрации креатинина наблюдается у 25–45 % больных, госпитализированных в связи с развитием сердечной недостаточности [2]. Именно такие больные требуют достаточно агрес-

сивного лечения с использованием внутривенного введения препаратов [2, 5]. Повышение уровня креатинина более 0,3 мг/дл – важный показатель внутрибольничной смертности (чувствительность – 65 %, специфичность – 81 %) [3]. В ряде исследований показано, что ухудшение функции почек у больных с сердечно-сосудистой патологией приводит к удлинению сроков госпитализации на 3 дня, увеличивает риск смертности в течение полугода после выписки из стационара на 67 %, повышает частоту повторных госпитализаций более чем на 33 % [4]. Нарушение функции почек наиболее часто встречается у лиц пожилого возраста, страдающих артериальной гипертонией, сахарным диабетом и длительно существующей сердечной недостаточностью. Симптоматическая дисфункция левого желудочка (ФВ > 40 %) встречается у 37–55 % таких больных [3, 4]. Выраженная клиническая симптоматика, связанная с задержкой жидкости – возможное нарушение функции почек в этой подгруппе больных [6, 7]. Систолическое артериальное давление (АД) обычно в этом случае превышает 160 мм. рт. ст. [1, 8]. Среди механизмов, которые усиливают задержку ионов натрия и воды у больных со сниженной сократительной функцией миокарда, выделяют следующие:

- нарушение функции почек, изменение почечной гемодинамики;
- повышение активности симпатической нервной системы, увеличение уровня циркулирующих катехоламинов;

© В.А. Капустник, О.Д. Кучеренко, Н.Д. Телегина, В.В. Брек, 2013

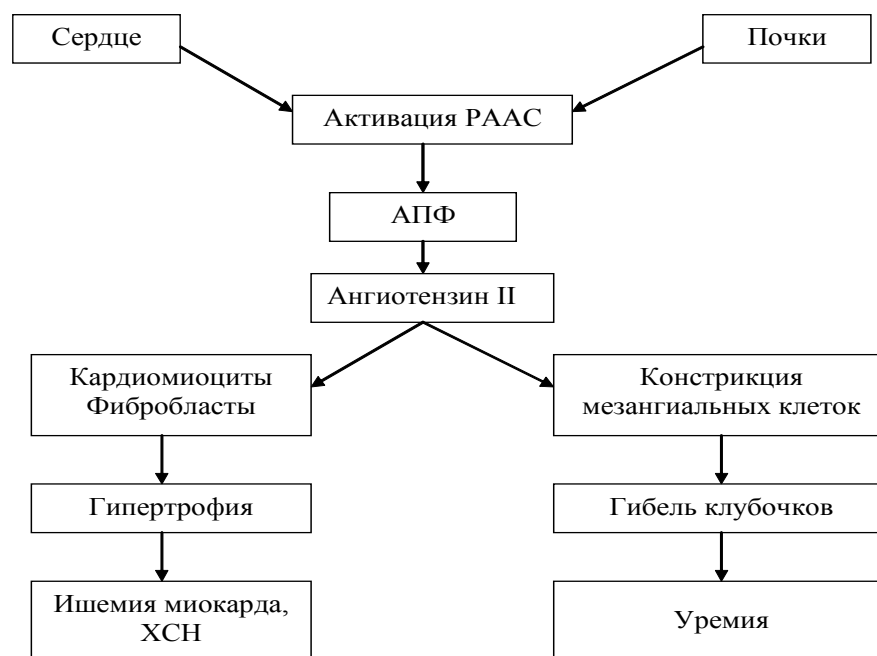
- активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС);

- увеличение уровня вазопрессина в плазме крови;

- другие факторы, влияющие на развитие отёчного синдрома: предсердный натрийуретический пептид, простагландины, эндотелины, допамин, оксид азота [1, 3, 7, 8].

Почки обладают важной способностью поддерживать постоянный кровоток и давление внутри клубочка даже в условиях, когда системное АД оказывается нестабильным [3]. При снижении перфузионного давления афферентные артериолы расслабляются, что уменьшает почечное сосудистое сопротивление [4]. Указанное расслабление афферентных артериол обусловлено снижением тонуса гладких мышц сосудистой стенки в первую очередь за счёт уменьшения трансмурального давления и влияния тубулогломерулярной обратной связи [5, 8]. Как только в восходящей части петли Генле уменьшается содержание натрия, происходит релаксация гладкомышечных клеток афферентного артериального звена [6, 8]. На фоне уменьшения перфузионного давления и поступления натрия наблюдается активация РААС, о чём свидетельствует повышенное

образование ренина клетками юкстагломерулярного аппарата с системным и местным увеличением образования ангиотензина II и альдостерона. При развитии ХСН начинают доминировать вазоконстрикторные процессы, обусловленные повышением почечной симпатической активности и увеличением концентрации ангиотензина II, норадреналина, эндотелина-1, что сопровождается повышением почечного сосудистого сопротивления и снижением почечного кровотока [2, 7]. По мере прогрессирования сердечной недостаточности почечный кровоток существенно уменьшается, что сопровождается снижением СКФ [1]. При чрезмерной активации РААС наблюдается снижение чувствительности почек к натрийуретическим пептидам, что обусловлено снижением плотности натрийуретических рецепторов А- и В-типа и ускорением метаболического клиренса, связанного с ферментативным разрушением натрийуретических пептидов [8]. Такие изменения ведут к крайне неблагоприятным системным последствиям, усугубляя кардиогемодинамические нарушения. Активация РААС – важный «участник» развития кардиоренального синдрома, что хорошо иллюстрирует «теория» параллельных путей,



Параллельные пути поражения почек и сердца (кардиоренальный синдром)
(по С.Н. Терещенко, И.В.Жирову) [1] с изменениями

объединяющая взаимосвязь между изменениями в сердце и сосудах почек (рисунок).

В развитии кардиоренального синдрома большое значение имеет окислительный стресс [9]. Избыточное образование супероксидных радикалов способствует снижению биодоступности оксида азота, который, как известно, является важным звеном в почечном контроле внеклеточного объёма жидкости, уровня АД, влияя на натрийурез, вазодилатацию, десенситизацию тубулогломерулярной обратной связи [9]. При почечной дисфункции окислительный стресс оказывает повреждающее действие на ДНК, липиды, углеводы [6]. Образовавшиеся свободные радикалы стимулируют активность лейкоцитов и оказывают непосредственное повреждающее действие на эндотелиоциты сосудов почек [1]. Наряду с этим, в большом количестве образуются провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли- α , что значимо активирует воспалительный ответ [1, 9]. Постоянное ингибирование синтеза NO увеличивает активность локального сердечного АПФ и рецепторов к ангиотензину II, которые являются главными модуляторами воспалительных изменений [6]. По мере старения человека постепенно снижаются функциональные возможности почек и возникает так называемая возрастная гиподисфункция [9]. Сокращается объём внутрипочечного кровообращения, падает уровень канальцевых функций [8, 10]. Нередко развивающаяся ХСН у лиц пожилого возраста также способствует снижению и нарушению функции почек [1, 8]. У таких больных наблюдается снижение фильтрации, почечного плазмотока, повышение чувствительности к альдостерону, антидиуретическому гормону [11]. Такие развивающиеся нарушения функции почек на фоне поражения сердца (например, при ХСН) требуют индивидуализированного подхода к лечению, так как у лиц пожилого возраста нарушаются процессы всасывания препаратов, меняется их метаболизм, замедляется экскреция [2, 3], создаются предпосылки для кумуляции медикаментозных средств [8].

В лечении больных ХСН большое значение имеют ингибиторы АПФ [1]. Как известно, все они могут вызывать ухудшение

функции почек [8]. С учётом того, что сама ХСН может вызывать ухудшение функции почек, требуется определённая осторожность при назначении ингибиторов АПФ, так как бывает трудно отличить развитие побочного эффекта препарата от изменений почек, обусловленных основными сердечно-сосудистыми заболеваниями [9, 11]. Ингибиторы АПФ неоднородно снижают локальное (регионарное) сосудистое сопротивление и увеличивают местный кровоток [1]. Они индуцируют перераспределение кровотока в сторону сосудов почек и конечностей [8]. Наиболее высок риск развития дисфункции почек при проведении лечения ингибиторами АПФ у больных с исходной гипотонией и при уже имеющейся почечной патологии [1, 10]. Особенно высок риск развития острой почечной недостаточности у больных при аортальном стенозе, билатеральном стенозе почечных артерий, т. е. при тех патологических состояниях, при которых почечная гломерулярная перфузия поддерживается преимущественно РААС [1]. Снижение риска развития почечной дисфункции при лечении ингибиторами АПФ больных ХСН наблюдается при сопутствующем сахарном диабете, при лечении β -блокаторами, у лиц с более высокой фракцией выброса [1, 3].

Ингибиторы АПФ могут оказывать нефропротекторное действие, связанное с антигипертензивной активностью, способностью влиять на гормональный профиль, нейрогуморальные механизмы [6, 11]. В этой связи можно отметить, что блокада РААС – важнейшее направление нефропротекции с помощью ингибиторов АПФ [8]. В некоторых случаях (у 15–20 больных из 1000) существует риск развития протеинурии и увеличения уровня креатинина, что требует контроля в течение двух-трёх недель при лечении ингибиторами АПФ [1, 11]. При назначении препаратов этой группы больным ХСН, особенно старшего возраста, при наличии дисфункции почек целесообразно отдавать предпочтение препаратам, которые метаболизируются в печени (трандалоприл, фозиноприл) или имеют два пути выведения (рамиприл, фозиноприл и др.) [1, 8].

В ряде исследований показано, что снижение почечного кровотока, увеличение почечного сосудистого сопротивления часто

наблюдаются у больных ХСН [8]. Назначение ингибиторов АПФ и, в частности, периндоприла положительно влияет на почечную гемодинамику, функцию эндотелия, способствует снижению уровня креатинина в сыворотке крови по сравнению с исходным значением [8, 11].

В исследовании ELITE, где одной из конечных точек было нарастание или развитие азотемии, сравнивали ингибитор АПФ каптоприл (150 мг/сут) и блокатор рецепторов ангиотензина II лозартан (50 мг/сутки) у больных ХСН в возрасте старше 65 лет. Каптоприл по частоте побочных эффектов не уступал лозартану. Увеличение азотемии (креатинина более чем на 0,3 мг/дл) составляло 10,5 % в одной и другой группе [4]. Каптоприл из-за развития и нарастания азотемии отменяли несколько реже, чем лозартан (у 0,8 % больных против 1,4 %) [1, 8].

Одним из побочных эффектов при лечении ингибиторами АПФ может быть так называемая «гипотония первой дозы», которая способна существенно ограничивать их дальнейшее использование, в том числе и у больных с кардиоренальным синдромом, ХСН. Уровень допустимого снижения АД при назначении ингибиторов АПФ определяется, в первую очередь, риском возможного повреждения жизненно важных органов, в том числе почек, на фоне развившейся гипотонии [8].

При исходном АД 90–100/60–65 мм рт. ст. снижение систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. и диастолического АД более чем на 10 мм рт. ст. нередко приводит к выраженным нарушениям, связанным со снижением перфузии почек [7, 8]. Именно поэтому у больных с исходно нормальным или пониженным АД снижение систолического АД_c на 20 мм рт. ст. и диастолического более чем на 10 мм рт. ст. в ответ на приём препарата расценивается как гипотония первой дозы [1]. Среди ингибиторов АПФ эффект первой дозы у больных ХСН обычно не развивается при приёме 2 мг периндоприла, что связано со специфическим дозозависимым взаимодействием между пролекарством (периндоприлом) и его активным метаболитом периндоприлатом [1, 8]. Периндоприл (фармакологически неактивный), взаимодействуя с молекулой АПФ, препятствует быстрому связыванию периндо-

прилата с АПФ, поэтому быстрого снижения АД не происходит. Другой активный метаболит ингибитора АПФ эналаприла эналаприлат имеет более высокое сродство к АПФ, чем эналаприл, быстро связывается с АПФ и может вызвать заметное снижение АД у больных ХСН. Как уже отмечалось, периндоприл таким свойством не обладает.

В последнее время появились сообщения о том, что ожирение, вызывая сердечно-сосудистые нарушения и расстройства, одновременно приводит к возникновению заболеваний почек и значительно более тяжёлому течению нефропатий различного генеза. Повышение уровня лептина и снижение уровня адипонектина способствуют повреждению функции почек, прогрессированию нефросклероза и приводят к нарушениям липидного и пуринового обмена, что сопровождается нефротоксическим эффектом.

Назначение прямого ингибитора ренина – алискирена – в дозе 300 мг в сутки больным АГ с субклиническим поражением почек оказывает нефропротекторное действие, вызывает снижение АД [11]. При оценке протекторных свойств алискирена и сравнении его с другими препаратами установлено, что его нефропротекторный эффект сопоставим с таковым у ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II [8, 11]. Применение алискирена сопровождается снижением уровня маркёров повреждения почек у больных с диабетической нефропатией [11]. Этот препарат может иметь хорошие перспективы при лечении больных с кардиоренальным синдромом.

Таким образом, можно отметить, что кардиоренальный синдром относится к достаточно часто встречающимся патологическим состояниям. Он нередко осложняет течение хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, других сердечно-сосудистых заболеваний и расстройств. Среди препаратов, используемых этой группой больных, следует назвать в первую очередь ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, алискирен. Оказывая нефро- и кардиопротекторное действие, они могут способствовать улучшению прогноза у больных с кардиоренальным синдромом.

Список литературы

1. *Терещенко С.Н.* Некоторые нерешенные вопросы хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко. – М. : Миклош, 2007. – 224 с.
2. *Forman D.E.* Incidence, predictors at admission and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure / D.E. Forman, J. Butler // *J. Am. College Cardiology*. – 2004. – Vol. 43. – P. 61–67.
3. *Gottlieb S.S.* The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure / S.S. Gottlieb, W. Abraham // *J. Cardiology Failure*. – 2002. – Vol. 8. – P. 136–141.
4. *Smith G.L.* Worsening renal function what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? / G.L. Smith, V. Vaccarino // *J. Cardiology Failure*. – 2003. – Vol. 9. – P. 13–25.
5. *Rao V.* Coronary artery by pass grafting in patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency / V. Rao, R.D. Weisel // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 38–43.
6. *Тюилее К.* Регионарный кровоток при застойной сердечной недостаточности. Медико-графія / К. Тюилее, Н. Мур. – М., 1995. – С. 25–31.
7. *Briggs J.P.* Disorders of salt balance in fluid and electrolytes / J.P. Briggs, I. Singh, B.E. Sawaya. – WB. Saunders Company, 1996. – P. 523–544.
8. *Opie L.H.* Drugs for the heart / L.H. Opie, B.J. Gersh; 5th ed Saunders. – 2001. – 426 p.
9. *Zou A.P.* Production and action of superoxide in the renal medulla / A.P. Zou, N. Li, A.W. Cowley // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37. – P. 547–553.
10. *Awazy M.* Alterations in renal function in experimental congestive heart failure / M. Awazy, I. Ichikawa // *Seminars in Nephrology*. – 1994. – Vol. 14. – P. 401–411.
11. *Васюк Ю.А.* Суточный профиль артериального давления и возможности его коррекции прямым ингибитором ренина алискиреном у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом с субклиническим поражением почек / Ю.А. Васюк, И.А. Садулаева // *Сердце*. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 229–234.

В. А. Капустник, О. Д. Кучеренко, Н. Д. Телєгіна, В. В. Брек

КАРДИОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Наведено сучасні підходи до діагностики й лікування кардіоренального синдрому. Описано механізми розвитку ниркової дисфункції у хворих з серцево-судинними захворюваннями. Відзначено важливість призначення інгібіторів АПФ, алискірену для лікування хворих з кардіоренальним синдромом.

Ключові слова: кардіоренальний синдром, діагностика, лікування, інгібітори АПФ.

V. A. Kapustnik, O. D. Kucherenko, N. D. Telegina, V. V. Brek

CARDIORENAL SYNDROME IN CLINICAL PRACTICE

The paper proposes contemporary approaches in diagnostics and treatment of cardiorenal syndrome. It provides explanation of the mechanisms of kidney dysfunction among patients with cardiovascular diseases. The article points out the importance and applicability of inhibitors ACE aliskiren for the treatment of patients with cardiorenal syndrome.

Key words: cardiorenal syndrome, diagnosis, treatment, inhibitors of ACE.

Поступила 15.02.13

УДК 616.61-002:612.017.1]-07

М.О. Шелест

Харківський національний медичний університет

ПРОДУКЦІЯ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 1 β , 2 ТА 10 У ХВОРИХ ІЗ ЗАГОСТРЕННЯМ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ

У 22 хворих із загостренням хронічного пієлонефриту досліджений вміст прозапальних інтерлейкінів 1 β і 2, протизапального інтерлейкіну 10 і маркера запалення – С-реактивного білка (СРБ) у крові. Встановлено суттєве підвищення їх рівнів. У міру підвищення тривалості запального процесу при наступних загостреннях за рівнями досліджуваних цитокінів і СРБ він менш виразний. Після стандартної терапії підвищені вихідні рівні цитокінів і СРБ у крові значно знижувалися, практично повертаючись (окрім ІЛ-2) до норми. Отримані результати свідчать про доцільність використання досліджених показників цитокінового спектра крові, а також вмісту СРБ у якості об'єктивних критеріїв активності запального процесу при пієлонефриті та контролю ефективності терапії.

Ключові слова: *пієлонефрит, запалення, імунітет, інтерлейкіни, С-реактивний білок.*

Останніми роками в багатьох країнах світу спостерігається збільшення ниркових захворювань, серед яких перше місце посідає пієлонефрит. Хворі з встановленим діагнозом хронічний пієлонефрит, що виявлений після перенесеного гострого, знаходяться під спостереженням клініцистів і отримують відповідну терапію. Якщо ж хронічний пієлонефрит виникає поступово, латентно, то виявлення захворювання відбувається на пізніх стадіях, коли з'являються ускладнення або ознаки зниження функції нирок. Труднощі діагностики на ранніх стадіях при малосимптомному чи латентному перебігу хронічного пієлонефриту визначаються нестачею діагностичних методів, одночасно високочутливих, специфічних і разом з тим доступних для застосування в повсякденній клінічній практиці [1].

Виникнення і прогресування захворювань нирок, зокрема хронічного пієлонефриту, супроводжується змінами імунної системи та іншими системними проявами запалення, які можуть бути маркерами несприятливого прогнозу. Експериментальними дослідженнями біоптатів і ізольованих клітин нирок та клінічними випробуваннями доведена суттє-

ва участь в прогресуванні цього захворювання прозапальних цитокінів [2].

Цитокінова сітка є саморегулюючою системою, порушення в балансі якої призводять до надмірного чи недостатнього синтезу окремих цитокінів, що, у свою чергу, може впливати на розвиток патологічних процесів. Деякі цитокіни є прозапальними, інші, навпаки, ланками протизапальної системи організму [3–5].

Особливого значення в цитокіновому ланцюгу розвитку пієлонефриту надається секреторній формі ІЛ-1 β , ІЛ-2 і ІЛ-10, що продукуються моноцитами/макрофагами і Т-хелперами 1-го та 2-го типу відповідно [6]. Вказані інтерлейкіни регулюють міжклітинні взаємодії, проліферацію мезангія, експресію генів і викликають безліч змін на клітинному рівні, тим самим сприяючи запальним процесам в нирках [7].

Враховуючи багатогранність, синергізм/антагонізм і плейотропність ефектів цитокінів, що беруть участь у різних патологічних процесах, можна вважати коректною одночасну оцінку продукції різних медіаторів. Це послужило підставою для проведення даного дослідження, метою якого

© М.О. Шелест, 2013

було визначити вміст прозапальних цитокінів ІЛ-1 β і ІЛ-2 та протизапального цитокіну ІЛ-10 у крові хворих із загостренням хронічного пієлонефриту й оцінити можливість використання отриманих даних для поглибленої діагностики і прогнозування перебігу хвороби.

Матеріал і методи. Під спостереженням знаходилися 22 хворих із загостренням хронічного пієлонефриту, яких відібрали у 2010–2012 рр. на базі терапевтичного стаціонара. Діагноз було встановлено на підставі типових ознак загострення пієлонефриту (болі в поперековій ділянці, больове почастішання сечовипускання, фебрильна температура тіла, лейкоцитоз при загальному аналізі крові і лейкоцитурія (піурія) при загальному аналізі сечі). При встановленні діагнозу керувалися Міжнародною статистичною класифікацією хвороб (МКБ-10, 1992) і рекомендаціями експертів ВООЗ (1998). Були сформульовані наступні критерії відбору пацієнтів для дослідження: вік не молодше 18 і не старше 50 років; відсутність вагітності у пацієток; наявність неускладненого пієлонефриту; відсутність аритмії серця; відсутність в анамнезі судомних станів, епілепсії, травм і пухлин головного мозку, тиреотоксикозу; добровільна згода на участь у дослідженні, підтверджена підписом.

Середній вік хворих склав (35,9 \pm 5,6) років. Жінок було 12 (54,55 %), чоловіків – 10 (45,45 %). Середня тривалість захворювання становила (6,41 \pm 3,24) року. У 58,0 % пацієнтів хронічний пієлонефрит проходив ізольовано, у решти хворих – на тлі супутньої хронічної соматичної патології. Контролем служили 20 осіб аналогічного віку й статі, у яких при обстеженні не виявлено відхилень від фізіологічних параметрів, включаючи і органи сечовидільної системи.

Всім хворим в динаміці спостереження проведено діагностичні дослідження за стандартним набором: загальний аналіз крові, сечі, пробу Реберга, аналіз сечі за Нечипоренком, посів сечі на мікрофлору. Використано біохімічні, рентгенологічний та ультразвуковий методи дослідження нирок.

Рівні цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2 і ІЛ-10) у плазмі крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу, використовуючи тест-систему ProCon (Санкт-Петербург), за нада-

ною інструкцією. Досліджували також вміст у крові маркера запалення С-реактивного білка (СРБ) імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів фірми DRG International Inc. (USA).

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням стандартних комп'ютерних програм. Достовірність відмінностей середніх величин і їх стандартних відхилень ($M\pm SD$) між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Достовірною вважалася ймовірна похибка менше 5 % ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення. Дослідження показали, що рівень ІЛ-1 β в плазмі крові хворих на пієлонефрит вірогідно підвищувався – майже в 4 рази в порівнянні з контрольною групою (табл. 1). Аналогічні зміни спостерігали й при дослідженні рівня ІЛ-2.

Таблиця 1. Концентрація цитокінів і С-реактивного білка (СРБ) в крові хворих із загостренням хронічного пієлонефриту ($M\pm SD$)

Показник	Контрольна група (n=20)	Основна група (n=22)
Цитокіни, пг/мл		
ІЛ-1 β	4,81 \pm 0,77	18,37 \pm 4,27
ІЛ-2	4,28 \pm 1,01	17,43 \pm 2,71
ІЛ-10	5,69 \pm 1,55	14,78 \pm 3,59
СРБ, мг/л	2,37 \pm 0,81	14,28 \pm 4,10

Примітка. $p < 0,05$.

Отже, у хворих на хронічний пієлонефрит у порівнянні з контрольною групою спостерігалася підвищення рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β і ІЛ-2) в плазмі крові, тобто активація їх продукції відповідно моноцитами/макрофагами і Т-хелперами 1-го типу. Припускається, що між діями ІЛ-1 β та ІЛ-2 існує синергізм, більш того, частина ефектів ІЛ-1 β на імунну систему може бути віднесена на рахунок ІЛ-2 – ІЛ-1 β підвищує секрецію ІЛ-2 [8].

Вміст протизапального ІЛ-10 у плазмі крові також вірогідно підвищувався – більш ніж удвічі. Значне збільшення рівня в крові (майже в 6 разів) відмічалось і з боку маркера запалення СРБ (табл. 1).

Проаналізовано також вміст цитокінів і СРБ в крові хворих на хронічний пієлонефрит в залежності від тривалості перебігу захворювання (табл. 2).

Встановлено, що при тривалості перебігу захворювання 4–6 років рівень ІЛ-1 β дещо підвищувався порівняно з його рівнем у перші три роки, а потім знижувався. Так, при тривалості захворювання до трьох років він

вдвічі – до (7,65 \pm 2,62) пг/мл ($p < 0,05$), іноді досягаючи значень контрольної групи ($p > 0,01$ порівняно з контролем).

Після лікування рівень СРБ також знижувався до (5,52 \pm 2,43) мг/л ($p < 0,05$) у порівнянні з вихідними даними ($p > 0,01$ відносно контролю).

Після проведеної терапії відмічено зменшення рівня ІЛ-1 β у 75 % обстежених і рівня

Таблиця 2. Концентрація цитокінів і С-реактивного білка (СРБ) в крові хворих на хронічний пієлонефрит в залежності від тривалості перебігу захворювання ($M \pm SD$)

Показник	Контрольна група (n = 20)	Основна група з тривалістю перебігу захворювання, років		
		до 3-х (n=8)	4–6 (n=5)	7 і більше (n=9)
Цитокіни, пг/мл				
ІЛ-1 β	4,81 \pm 0,77	14,87 \pm 6,29	15,32 \pm 6,04	13,84 \pm 3,82
ІЛ-2	4,28 \pm 1,01	16,01 \pm 3,84	13,47 \pm 3,5	13,01 \pm 2,38
ІЛ-10	5,69 \pm 1,55	15,26 \pm 3,89	15,97 \pm 4,04	13,69 \pm 3,15
СРБ, мг/л	2,37 \pm 0,81	11,63 \pm 4,74	12,21 \pm 8,55	9,39 \pm 4,79

Примітка. $p < 0,05$ порівняно з контролем.

перевищував контроль у 3,09 раза, 4–6 років – у 3,19, а 7 і більше років – у 2,88 раза. Вміст ІЛ-2 був підвищений у перші три роки в 3,74 раза, а в подальшому знижувався у 3,15 і 3,04 раза відповідно порівняно з контролем. Рівні ІЛ-10 і СРБ мали таку ж тенденцію, як і ІЛ-1 β : підвищувалися в перші три роки захворювання в 2,68 і 4,91 раза, через 4–6 років у 2,81 і 5,15 раза, а потім їх рівень знижувався в 2,41 і 3,96 раза відповідно в порівнянні з контролем.

Отже, в цілому в міру підвищення тривалості запального процесу при наступних загостреннях він був менш виразний. Такі результати дослідження, на нашу думку, свідчать про більш глибокі імунологічні і, можливо, структурні порушення в нирках при тривалому анамнезі хвороби.

Після лікування рівні прозапальних цитокінів достовірно знижувалися порівняно з вихідними значеннями: ІЛ-1 β до (7,64 \pm 2,69) пг/мл, ІЛ-2 до (8,17 \pm 2,05) пг/мл ($p < 0,05$ в обох випадках), що вказує на значне вщухання патологічного процесу. При цьому вміст ІЛ-1 β вже вірогідно не відрізнявся від контрольного значення ($p > 0,1$), ІЛ-2 – залишався достовірно підвищеним ($p < 0,05$).

Вміст цитокіну ІЛ-10 в процесі лікування хронічного пієлонефриту знижувався майже

ІЛ-2 у 65 % пацієнтів із нетривалим анамнезом захворювання. Повне відновлення балансу прозапальних і протизапального цитокінів при анамнезі хвороби до трьох років мало місце в третині випадків, а при тривалості захворювання понад три роки – лише у 25 % пацієнтів (протягом перших двох тижнів терапії).

У хворих із загостренням хронічного пієлонефриту в ряді випадків спостерігалися значні індивідуальні зміни імунологічних показників, що може бути пов'язано з особливостями клінічного перебігу захворювання. У зв'язку з цим потрібно подальше накопичення даних для проведення клініко-імунологічних співставлень при різних стадіях патологічного процесу, формах, супутніх захворюваннях і для визначення імунологічних критеріїв, які об'єктивізують тактику лікування хворих.

Обговорюючи отримані дані, слід відмітити, що ІЛ-1 β є раннім індукційним цитокіном, який швидко накопичується в крові при патології. Він відіграє ключову роль в моноклеарну фазу гострого запалення, здійснюючи прозапальну дію внаслідок активації молекул адгезії на ендотелії та хемотаксису лейкоцитів, підвищення проникності судин, підсилення функціональ-

ної активності фібробластів, активації гострофазної відповіді шляхом індукції синтезу в печінці СРБ, сироваткового амілоїду А та фібриногену [4, 5, 9].

Можливо, при запаленні підвищується продукція рецепторного антагоніста ІЛ-1, який блокує зв'язування цитокіну з рецепторами на лімфоцитах і фібробластах. Встановлено, що індукція синтезу рецепторного антагоніста відбувається під дією тих же стимулів, що і самого ІЛ-1, проте перший є унікальним серед сімейства ІЛ-1, тому що в нормі він присутній в плазмі крові в достатньо високих концентраціях, що, можливо, пов'язано з конститутивною експресією гена рецептора ІЛ-1 і його постійним синтезом тканинними макрофагами і гепатоцитами. Можливо, присутність рецептора ІЛ-1 в крові виконує роль своєрідного буфера, який блокує дію ендогенного ІЛ-1 і захищає організм від різкого підвищення рівня останнього [3, 4].

Як основний протизапальний цитокін, ІЛ-10 пригнічує секрецію прозапальних цитокінів, а також активність макрофагів: подання антигенів, процес фагоцитозу, кілінг мікроорганізмів, що їх «проковтнули» макрофаги. ІЛ-10 блокує викид різних хемокінів нейтрофільними гранулоцитами, а також активацію циклооксигенази-2 і синтез простагландину Е2 [4]. З іншого боку, різке посилення продукції ІЛ-10 веде до зниження активності протиінфекційного захисту, розвитку хронічного і несприятливого перебігу запалення. При цьому відбувається пригнічення антигенпрезентуючої і цитотоксичної функції макрофагів. Тому вважається, що гіперпродукція ІЛ-10 є одним із суттєвих дефектів цитокінової сітки, які приводять до зміщення акценту імунної реакції в бік антитілоутворення [4, 5]. Крім того, гіперпродукція ІЛ-10 при запаленні приводить до різкого наростання концентрації кисневих радикалів і оксиду азоту, посилюючи інтоксикацію [10]. У той же час, будучи одним із найсильніших інгібіторів синтезу ІЛ-1 β , ІЛ-10 продукується тільки в присут-

ності останнього [4]. Тому динаміка вмісту ІЛ-10 визначається змінами рівня ІЛ-1 β в крові і є фактором захисту від надзвичайної активації процесів пероксидації.

Стероїдні гормони, будучи імуносупресорами, пригнічують експресію генів цитокінів, блокують їх синтез і не дають рівню цитокінів перевищити граничні значення [11]. Це, можливо, є ефективним механізмом негативного зворотного зв'язку для контролю надмірного синтезу цитокінів, оскільки продукція глюкокортикоїдів при загостренні патологічного процесу зростає [12].

Таким чином, загострення хронічного пієлонефриту супроводжувалося підвищенням рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-10 та СРБ у крові. Динаміка ІЛ-10, можливо, свідчить про різнобічність у механізмах формування процесів запалення.

Висновки

1. Для хворих із загостренням хронічного пієлонефриту характерно суттєве підвищення рівнів прозапальних інтерлейкінів 1 β і 2 та протизапального ІЛ-10 й маркера запалення С-реактивного білка, в основі чого, очевидно, лежить збільшення їх продукції моноцитами/макрофагами, Т-хелперами 1-го та 2-го типів і гепатоцитами відповідно.

2. В міру підвищення тривалості запального процесу при наступних загостреннях за рівнями досліджуваних цитокінів і С-реактивного білка він менш виразний, що може свідчити про більш глибокі імунологічні і, можливо, структурні порушення в нирках при тривалому анамнезі хвороби.

3. Після стандартної терапії підвищені вихідні рівні цитокінів і С-реактивного білка в крові значно знижувалися, практично повертаючись (окрім рівня ІЛ-2) до норми.

4. Отримані результати переконливо свідчать про доцільність використання досліджених показників цитокінового спектра крові, причому як ІЛ-1 β і ІЛ-2, так і ІЛ-10, а також С-реактивного протеїну в якості об'єктивних критеріїв активності запального процесу при пієлонефриті та контролю ефективності терапії.

Список літератури

1. Шилов Е. М. Нефрология / Е. М. Шилов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 697 с.
2. Кучер А. Г. Некоторые проблемы диагностики хронического пиелонефрита / А.Г. Кучер, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 4. – С. 108–111.

3. *Абрамов В. В.* Интерлейкин-1 в цитокиновой сети: фундаментальные и прикладные аспекты / В.В. Абрамов, Т. Я. Абрамова // *Успехи современной биологии.* – 2007. – Т. 127, № 6. – С. 570–579.
4. *Кетлинский С. А.* Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 408 с.
5. *Серебренникова С. Н.* Роль цитокинов в воспалительном процессе / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский // *Сибирск. мед. журн.* – 2008. – № 6. – С. 5–8.
6. Роль интерлейкина 1 β в прогрессировании хронической почечной недостаточности / Ж.Д. Семидоцкая, О.И. Ромаданова, А. Б. Борзенко, В.В. Семирожкин // *Укр. журн. нефрології та діалізу.* – 2005. – № 3 (6). – С. 57–61.
7. *George Cr.* From Fahrenheit to cytokines: fever, inflammation and the kidney / Cr. George // *J. Nephrol.* – 2006. – Vol. 19, Suppl. 10. – P. 88–97.
8. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients / R. Pecoits-Filho, O. Heiburger, P. Barany [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1212–1218.
9. *Kishimoto T.* Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine / T. Kishimoto // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8, Suppl. 2. – P. 2–14.
10. *Маркелова Е. В.* Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях / Е. В. Маркелова, А. В. Костюшко, В. Е. Красников // *Тихоокеанск. мед. журн.* – 2008. – № 3. – С. 24–29.
11. Цитокины и постишемические нарушения микроциркуляции мозга крыс после смертельной кровопотери / Д. А. Еникеев, Е. А. Нургалева, А. Ф. Самигуллина [и др.] // *Мед. вестник Башкортостана.* – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 86–89.
12. *Семененя И.Н.* Проблемы субфебрилитета: фундаментальные аспекты / И. Н. Семененя. – Минск: Ковчег, 2002. – 290 с.

М.А. Шелест

ПРОДУКЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 1 β , 2 И 10 У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

У 22 больных с обострением хронического пиелонефрита исследовано содержание провоспалительных интерлейкинов 1 β и 2, противовоспалительного интерлейкина 10 и маркера воспаления – С-реактивного белка (СРБ) в крови. Установлено существенное повышение их уровней. По мере увеличения продолжительности воспалительного процесса при последующих обострениях уровни исследуемых цитокинов и СРБ изменялись менее выразительно. После стандартной терапии повышенные исходные концентрации цитокинов и СРБ в крови значительно снижались, практически возвращаясь (кроме ИЛ-2) к нормальным значениям. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования исследованных показателей цитокинового спектра крови, а также содержания СРБ в качестве объективных критериев активности воспалительного процесса при пиелонефрите и контроля эффективности терапии.

Ключевые слова: пиелонефрит, воспаление, иммунитет, интерлейкины, С-реактивный белок.

М.О. Shelest

PRODUCTION OF INTERLEUKIN 1 β , 2, AND 10 IN PATIENTS WITH EXACERBATION OF CHRONIC PYELONEPHRITIS

The content of proinflammatory interleukin 1 β and 2, anti-IL-10 and a marker of inflammation – C-reactive protein (CRP) in the blood, in 22 patients with acute exacerbation of chronic pyelonephritis were found a significant increase in their levels. Levels of cytokines and investigated CRP changes are less expressive with subsequent exacerbations. The initial and increased levels concentrations of cytokines and CRP were decreased significantly and almost returned (except of IL-2) to normal after standard therapy. The results indicate the usefulness of the indices studied cytokine spectrum of blood, as well as the content of CRP as an objective criterion of inflammatory activity with pyelonephritis and monitor of the effective therapy.

Key words: pyelonephritis, inflammation, immunity, interleukins, C-reactive protein.

Поступила 19.02.13

УДК 616.24-007.272-036.12-07-08-084

В.А. Капустник, А.Я. Меленевич

Харьковский национальный медицинский университет

ХРОНИЧЕСКОЕ ОБСТРУКТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЁГКИХ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Представлены современные данные литературы о диагностике, лечении и профилактике хронического обструктивного заболевания лёгких. Приведена новая клиническая классификация. Определены подходы к оптимальной медикаментозной терапии в соответствии с оценкой выраженности симптомов и рисков неблагоприятных событий.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание лёгких, диагностика, лечение, профилактика.

В настоящее время 22 % взрослого населения страдает хроническим обструктивным заболеванием лёгких (ХОЗЛ) [1]. В процентном отношении ХОЗЛ намного опережает другие респираторные заболевания по продолжительности периодов нетрудоспособности в структуре бронхолёгочной патологии (для сравнения: ХОЗЛ – 62,4 %, бронхиальная астма – 21,4 %, пневмония – 7,6 %). По данным Европейского респираторного общества, на лечение болезней лёгких в Европе из 102 млрд евро расходов более 38 млрд приходится именно на ХОЗЛ, то есть более трети. Реальный масштаб проблемы данного заболевания в нашей стране пока ещё неясен, так как всего лишь три года назад ХОЗЛ было выделено в качестве отдельной нозологической формы в отечественной отчётно-учётной медицинской документации. По оценкам экспертов МОЗ Украины, ХОЗЛ страдает как минимум 7 % населения Украины, или приблизительно 3 млн человек. В 1990 г. ХОЗЛ занимало 12-е место среди причин инвалидности, а к 2020 г., скорее всего, переместится в первую пятёрку и будет уступать по этому показателю только ишемической болезни сердца, депрессиям, травмам в результате дорожно-транспортных происшествий и заболеваниям сосудов головного мозга. По прогнозам специалистов, к 2020 г. ХОЗЛ займет 3-е место в структуре причин

смертности, хотя и сегодня это заболевание уже занимает 4-е место, а в 1990 г. занимало 6-е [1–3].

Целью исследования было сформулировать основные аспекты относительно ведения пациентов с ХОЗЛ, исходя из современных рекомендаций.

Материал и методы. Проведён анализ имеющихся на сегодняшний день рекомендаций по ведению пациентов с ХОЗЛ (приказа МОЗ Украины № 128 от 19.03.2007), рекомендаций Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013 г. по диагностике, лечению и профилактике ХОЗЛ и публикаций в ведущих отраслевых журналах.

Результаты. ХОЗЛ – заболевание, которое можно предотвратить и которое поддаётся лечению, характеризующееся персистирующим ограничением воздухопроводящих путей, обычно прогрессирует и ассоциируется с необычным воспалительным ответом лёгких на вредные частички или газы. Обострения и сопутствующие заболевания усугубляют общую тяжесть состояния у отдельных пациентов [1, 4].

Руководство GOLD-2013 предлагает оценивать тяжесть ХОЗЛ комплексно, основываясь в первую очередь на выраженности симптомов и рисках неблагоприятных событий (обострений, госпитализаций, смерти)

© В.А. Капустник, А.Я. Меленевич, 2013

с учётом степени выраженности бронхообструкции, частоты обострений в анамнезе (особенно на протяжении последних 12 месяцев), наличия сопутствующих заболеваний. Выраженность одышки оценивается по шкале mMRC (modified Medical Research Council Questionnaire for Assessing the Severity of Breathlessness), а симптомокомплекс – кашель, отделение мокроты, при какой выраженности физической нагрузки появляется одышка, переносимость физической нагрузки, влияние заболевания на ежедневную активность, сон, общее состояние человека – согласно тесту контроля над ХОЗЛ – COPD Assessment Test (CAT) [4]. Спирометрическая классификация сохранена, но ей не отводится главенствующая роль. Теперь степень вентиляционных нарушений является не единственным, а одним из четырёх критериев оценки тяжести заболевания и выбора схемы лечения. Согласно комплексной оценке пациенты с ХОЗЛ делятся на четыре группы – А, В, С и D. В основу разделения положены следующие критерии:

- оценка степени одышки по шкале mMRC;
- результаты оценочного теста по ХОЗЛ (опросник CAT);
- степень бронхообструкции (спирометрия);
- количество обострений за последние 12 месяцев.

Обратимость бронхообструкции в пробе с бронхолитиком больше не рассматривается как дифференциально-диагностический критерий ХОЗЛ. Дифференцировать ХОЗЛ и бронхиальную астму следует на основании анамнестических и клинических данных [1, 4].

Лекарственные средства, рекомендованные для базисной терапии ХОЗЛ [1, 3–8]:

- β_2 -агонисты короткого действия (БАКД) – сальбутамол, фенотерол;
- β_2 -агонисты длительного действия (БАДД) – салметерол, формотерол, индакатерол;
- холинолитик длительного действия – тиотропия бромид;
- холинолитик короткого действия – ипратропия бромид;
- комбинация БАДД и холинолитика короткого действия – фенотерол/ипратропия бромид;

- метилксантины (аминофиллин, теофиллин, доксифиллин);
- ингаляционные кортикостероиды (ИКС) – беклометазона дипропионат, будесонид, флютиказона пропионат;
- комбинации БАДД и ИКС – салметерол/флютиказона пропионат, формотерол/будесонид;
- системные кортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон);
- ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа – рофлумиласт;
- нестероидные противовоспалительные средства (фенспирид);
- муколитики (карбоцистеин, ацетилцистеин, амброксол);
- антиоксиданты (ацетилцистеин).

Выбор препарата или комбинации препаратов для базисной терапии ХОЗЛ зависит от того, к какой клинической группе относится пациент [4]. Препаратами первого выбора, то есть обладающими наибольшей на сегодняшний день доказательной базой, у пациентов группы А являются БАКД или холинолитик короткого действия, в группе В – БАДД или холинолитик длительного действия, в группах С и D – комбинация БАДД и ИКС или холинолитик длительного действия. Препараты второго выбора и альтернативные лекарственные средства имеют меньшую доказательную базу и/или менее благоприятное соотношение эффективности и безопасности, чем препараты первой линии. Их можно использовать в тех случаях, когда применение препаратов первой линии по каким-либо причинам невозможно (противопоказания, непереносимость, экономические факторы и т. д.), или в дополнение к терапии первой линии при её недостаточной эффективности. Не следует опасаться назначения тройной и даже многокомпонентной схемы лечения, если терапия первой линии не обеспечивает контроль над симптомами заболевания и обострениями [1, 4, 5].

К сожалению, в настоящее время из-за несвоевременной диагностики ХОЗЛ большинство пациентов с этой патологией попадают в поле зрения врачей уже на более поздних стадиях заболевания, то есть с более выраженными нарушениями вентиляционной функции лёгких и/или частыми обострениями (группы С и D). Значительная

часть пациентов уже на старте нуждается в комбинированной терапии бронхолитиками длительного действия и ИКС для достижения контроля над симптомами заболевания и будущими рисками [1, 3–5].

Обострения ХОЗЛ подразделяются на инфекционные и неинфекционные. Достоверно указывает на наличие инфекционного обострения ХОЗЛ наличие гнойной мокроты, её количество, усиление гнойности мокроты, а также усиление одышки. Такие симптомы, как повышение температуры тела, кашель, увеличение количества хрипов, увеличение частоты дыхательных движений и частоты сердечных сокращений на 20 % по сравнению с тем, что было до обращения пациента, будут только дополнительными симптомами [3, 9].

При инфекционном обострении к терапии необходимо добавить антибиотики. Выбор антибиотика осуществляется эмпирически с учётом таких критериев, как возраст пациента, частота обострений на протяжении последнего года, наличие сопутствующей патологии и уровень показателя $ОФВ_1$. При лёгком обострении ХОЗЛ, возрасте пациента до 65 лет, частоте обострений менее четырёх раз в год, отсутствии сопутствующих заболеваний, $ОФВ_1$ не менее 50 % от должного наиболее вероятными возбудителями являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*, а препаратами выбора – амоксициллин, амоксициллин/клавуланат или макролиды. При тяжёлом обострении ХОЗЛ, возрасте пациента старше 65 лет, частоте обострений более четырёх раз в год, наличии сопутствующих заболеваний, $ОФВ_1$ в пределах 30–50 % от должного антибиотикотерапию следует начинать с фторхинолонов III–IV поколений, амоксициллина/клавуланата или цефалоспоринов II–III поколений. Если у пациента с тяжёлым обострением ХОЗЛ выделяются энтеробактерии или синегнойная палочка (или существуют фак-

торы риска колонизации этими микроорганизмами), препаратами первого ряда являются фторхинолоны или цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефепим, цефтазидим), альтернативой – карбапенемы (имипенем, меропенем) или аминогликозиды (амикацин). Таким образом, для лечения больных с ХОЗЛ используют три группы препаратов – беталактамы (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, пероральные цефалоспорины II поколения), макролиды (кларитромицин или азитромицин) и фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) [3, 9].

Помимо применения лекарственных средств, схема ведения пациентов со стабильным ХОЗЛ должна включать также немедикаментозные методы. Во всех группах пациентов высокоэффективным и чрезвычайно важным методом является отказ от курения. Всем пациентам с ХОЗЛ рекомендуется адекватная физическая нагрузка. Пациентам с хронической вентиляционной недостаточностью рекомендована вентиляционная поддержка – комбинация неинвазивной вспомогательной вентиляции с длительной оксигенотерапией [1, 3, 4, 7].

Всем больным ХОЗЛ ежегодно рекомендована вакцинация противогриппозной вакциной. Вакцинация противопневмококковой вакциной – больным ХОЗЛ старше 65 лет, а также пациентам младше 65 лет при $ОФВ_1 < 40$ % от должного или наличии клинически значимой сопутствующей патологии [1, 4].

Таким образом, тактика ведения пациентов с ХОЗЛ определяется с учётом того, к какой клинической группе относится пациент, на основании анализа комплекса критериев, среди которых оценка степени одышки по шкале mMRC, результаты оценочного теста по ХОЗЛ (опросник CAT), степень бронхообструкции по данным спирометрии, количество обострений за последние 12 месяцев.

Список литературы

1. Контроль бронхиальной астмы и модификация течения ХОЗЛ – главные цели терапии / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина, Т.А. Перцева, Ю.М. Мостовой // Здоровье Украины. – 2012. – № 8/285. – С. 28–31.
2. Фещенко Ю.И. ХОЗЛ в Украине: проблемы и пути решения / Ю.И. Фещенко // Здоровье Украины. – 2009. – № 9/1. – С. 3–4.

3. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»: Наказ МОЗ № 128 від 19.03.2007. Електронний ресурс: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070319_128.html

4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Workshop, 2013. Електронний ресурс: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>

5. Яшина Л.А. Обоснование целесообразности и анализ эффективности комбинированной терапии хронического обструктивного заболевания легких / Л.А. Яшина // Астма та алергія. – 2011. – № 2. – С. 37–41.

6. Даксас® (рофлумиласт) включен в последние международные рекомендации как новая терапевтическая возможность при ХОЗЛ (пресс-релиз) // Междунар. неврол. журн. – 2011. – № 1 (39). – С. 140–141.

7. Гершевич В. М. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в амбулаторных условиях : метод. рекомендации для врачей первичного звена / В.М. Гершевич. – Омск, 2011. – С. 1–9.

8. Актуальные проблемы лечения больных с хронической обструктивной болезнью легких / Л. Яшина, С. Симонов, Т. Перцева [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 2 (88). – С. 22–25.

9. Юдина Л.В. Рациональная антибиотикотерапия обострений хронического обструктивного заболевания легких / Л.В. Юдина // Ліки України. – 2010. – № 7 (143). – С. 84–87.

В.А. Капустник, А.Я. Меленевиц

ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Представлені сучасні дані літератури щодо діагностики, лікування та профілактики хронічного обструктивного захворювання легень. Наведена нова клінічна класифікація. Визначено підходи до оптимальної медикаментозної терапії відповідно до оцінки вираженості симптомів і ризиків несприятливих подій.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, діагностика, лікування, профілактика.

V.A. Kapustnyk, A.Ya. Melenevich

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: MODERN LOOK ON PROBLEM

In this article we presented modern literary information about diagnostics, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. New clinical classification is given. The approaches to optimal medical therapy are determined according to the assessment of symptoms and risk of future events.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, diagnostics, treatment, prevention.

Поступила 12.02.13

УДК 616.14+616-007.17+616.718+616-073

Е.А. Захарьян

*Крымский государственный медицинский университет
им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь*

ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ СИНДРОМА ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЛИЦ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Выявлена связь между проявлениями дисплазии соединительной ткани и тяжестью течения варикозной болезни вен нижних конечностей. Подтверждено, что ранее выделенные фенотипические признаки выраженной соединительнотканной дисплазии по частоте встречаемости и особенностям совпадают с гемодинамическими, морфологическими, биохимическими и иммуногистохимическими стигмами дисплазии соединительной ткани, характеризующими тяжесть заболевания, резистентность к терапии трофических язв, частоту рецидивов заболевания вен. Это может иметь прогностическое значение и определять интенсивность терапии и в целом лечебную тактику.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, фенотипические и иммуногистохимические признаки, варикозная болезнь вен нижних конечностей, оксипролин.

Всё чаще медицинскими специалистами ставится вопрос о целесообразности внедрения в практику при различной патологии методов диагностики врождённых мезенхимальных аномалий [1].

Поскольку дисплазия соединительной ткани может служить основой ряда патологических состояний или негативно влиять на течение различных заболеваний, она приобретает междисциплинарное значение [2–6].

Многообразие висцеральных проявлений дисплазии соединительной ткани требует от клинициста любой специальности предельного внимания к таким пациентам, так как в данном случае речь идёт о сложном процессе, затрагивающем организм в целом, и лечение одного из признаков болезни не решает всей проблемы, ведёт к рецидивам, осложнениям.

Одним из признанных проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани является патология венозной системы [7, 8]. Распространённость варикозного расширения вен голени у больных с малыми аномалиями сердца составляет 4,8–12,9 %, а при сочетании множественных

аномально расположенных хорд с пролапсом митрального клапана частота венозной недостаточности достигает 100 % [9].

Цель данной работы – разработка дополнительных критериев прогноза варикозной болезни на основании комплексной оценки фенотипических, гемодинамических, биохимических и иммуногистохимических особенностей у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани и патологией вен нижних конечностей.

Материал и методы. Обследовано 211 больных с варикозным расширением вен нижних конечностей в возрасте от 16 до 74 лет, поступивших в отделение кардиососудистой хирургии Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко (Симферополь). Среди них 153 женщины и 58 мужчин. Средний возраст больных – (46,04 ± 0,9) года соответственно. Согласно классификации хронической венозной недостаточности Е.Г. Яблокова с соавт. [10], I степень выявлена у 25 чел. (11,9 %), II – у 131 чел. (62,1 %), III степень – у 55 чел. (26,1 %).

Для исследования фенотипа применены фенотипическую карту, в основу которой

© Е.А. Захарьян, 2013

легла модифицированная А.И. Мартыновым с соавт. карта M.J. Glesby [11].

Так как для диагностики синдрома дисплазии соединительной ткани формально критическим количеством признаков, по данным литературы, является наличие шести и более стигм дисэмбриогенеза [7], больных разделили на две группы: с минимальным количеством признаков дисплазии соединительной ткани и с явными проявлениями данного синдрома. В 1-ю группу вошли лица, у которых количество признаков дисплазии соединительной ткани было менее шести (97 чел., 46 %), во 2-ю – больные с шестью и более признаками дисплазии соединительной ткани (114 чел., 54 %).

Для оценки метаболизма соединительной ткани изучали содержание в сыворотке крови и суточной моче различных фракций оксипролина – основной аминокислоты, содержащейся в коллагене. Содержимое свободного и суммарного оксипролина рассчитывали по калибровочной кривой и выражали в микромолях на 1 л сыворотки крови по методу П.Н. Шараева. По разности содержания свободного и суммарного оксипролина находили количество связанного [12]. Суточную экскрецию оксипролина с мочой определяли спектрофотометрическим методом А.А. Крель и Л.Н. Фурцевой (1968) в модификации Е.Д. Гусевой (1986) [13], основанном на окислении оксипролина в пиррольное соединение с последующим взаимодействием его с парадиметиламинобензальдегидом и образованием окрашенного комплекса. Нормативные величины биохимических показателей получены при обследовании 15 практически здоровых лиц (контроль), сопоставимых по возрасту и полу с обследованными больными варикозной болезнью вен нижних конечностей.

Всем пациентам в предоперационном периоде выполнено УЗИ вен нижних конечностей, включавшее доплерографию и ультразвуковое триплексное флебосканирование с цветовым доплеровским картированием. Результаты исследований заносили в унифицированный протокол.

Для определения структурных особенностей вен и кожи нижних конечностей проводили интраоперационную биопсию участка неизменённой кожи медиальной поверхности

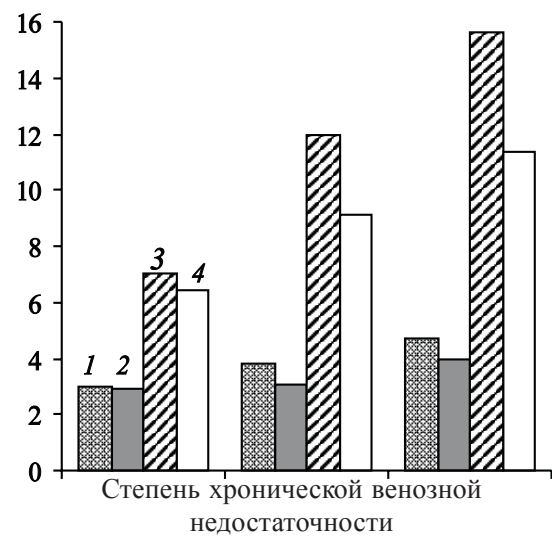
бедр и большой подкожной вены. Были использованы общегистологический, гистохимический и иммуногистохимический методы исследования [14, 15].

Полученные данные статистически обрабатывали стандартными методами с использованием t-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ выполнили с использованием коэффициента Пирсона. За статистическую достоверность различий принимали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Ранее проведённое нами исследование позволило выделить 15 фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани, наиболее характерных для варикозной болезни вен нижних конечностей, а также комплекс стигм, которые чаще встречались при прогностически тяжёлых формах варикозной болезни с быстрой сменой стадий заболевания, образованием трудно поддающихся лечению трофических язв, частым возникновением рецидивов [16].

Согласно данным [17, 18], варикозное расширение вен нижних конечностей вызывает рецидивы. Нами отмечена прямая зависимость рецидивов от количества обнаруженных фенотипических признаков (рисунок).

Прослеживается тенденция к более раннему началу варикозного расширения вен



Распределение количества фенотипических признаков у лиц 1-й группы с рецидивами (1) и без рецидивов (2) и 2-й группы с рецидивами (3) и без них (4)

нижних конечностей у лиц 2-й группы (более шести фенотипических признаков).

При анализе показателей метаболизма соединительной ткани (таблица) у больных с варикозной болезнью вен нижних конечностей установлено достоверное увеличение содержания общего оксипролина сыворотки крови во 2-й группе по сравнению с 1-й на 56,2 % ($p < 0,01$), преимущественно за счёт свободного оксипролина.

Известно, что количество свободного оксипролина в крови отражает распад колла-

растания тяжести хронической венозной недостаточности ($p < 0,05$; $r = 0,40$).

При проведении ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей отмечено, что у больных 1-й группы локальные и распространённые рефлюксы крови приводят лишь к частичному поражению мышечной оболочки вен, вызывая умеренное расширение их просвета, а у больных 2-й группы тотальные и субтотальные рефлюксы крови полностью разрушают мышечную оболочку, резко увеличивая диаметр подкожных вен.

Содержание различных фракций оксипролина в сыворотке крови в зависимости от выраженности соединительнотканной дисплазии, ($M \pm m$) мкмоль/л

Группа	n	Оксипролин		
		общий	свободный	пептидсвязанный
1-я	25	17,54±1,53**	11,95±1,13**	5,58±0,71**
2-я	25	27,39±1,0*	17,9±0,99*	9,48±0,53*
Контроль	15	20,1±2,2	12,5±2,8	7,6±1,5

Примечание. * $p < 0,01$; ** $p > 0,05$, по сравнению с показателями контрольной группы.

гена, а увеличение содержания связанного оксипролина – одновременное ускорение распада и биосинтеза коллагена [19].

Полученные результаты свидетельствуют о нарушении динамического равновесия между деструкцией и биосинтезом коллагена в сторону относительного превалирования процессов его деградации и снижении скорости биологического оборота данного белка у больных с варикозной болезнью, выраженность этих изменений возрастает с увеличением выраженности соединительнотканной дисплазии.

Отмечается достоверное повышение суточной экскреции оксипролина с мочой во 2-й группе по сравнению с 1-й ($p < 0,01$). При этом экскреция общего оксипролина превышала показатели группы контроля на 101,9 %, в то время как в 1-й группе оставалась в пределах нормы.

При анализе метаболизма соединительной ткани в зависимости от степени хронической венозной недостаточности установлено достоверное увеличение содержания всех фракций оксипролина сыворотки крови ($p < 0,05$; $r = 0,33$) по мере увеличения тяжести заболевания. Экскреция оксипролина с мочой также увеличивалась по мере воз-

несостоятельность перфорантных вен в 1-й группе обнаружена у 39 больных (40,2 %). Средний диаметр анастомозов составлял (3,6±1,3) мм. Стенка вен сохраняла своё строение, была достаточно эластичной.

Перфорантный рефлюкс обнаружен у всех больных 2-й группы. В 91,2 % случаев он был множественным. Средний диаметр вен составлял (5,9±1,5) мм. Стенка перфорантов была истончена, сократимость её отсутствовала. У больных 1-й группы отсутствует выраженная связь между поражением коммуникантных вен и мышечно-венозной помпой голени; у больных 2-й группы, напротив, имеется прямая зависимость поражения перфорантных вен голени, обусловленная дисфункцией помпы.

Клапанный аппарат глубоких вен у больных 1-й группы в абсолютном большинстве случаев состоятелен, или имелась недостаточность клапанов I степени. У больных 2-й группы, наоборот, клапанный аппарат глубоких вен в большинстве случаев несостоятелен и требует хирургической коррекции.

Выявлена связь между проявлениями дисплазии соединительной ткани и тяжестью течения варикозной болезни вен нижних конечностей и установлены морфологические,

иммуногистохимические особенности в коже и стенке вен у данных больных: гипотрофия гладкомышечных волокон вен нижних конечностей, участки гипертрофии эндотелиального и подэндотелиального слоя вены, деформация и склероз стенки вены; усиление экспрессии коллагена I типа или снижение III типа, дистрофия эпидермиса кожи, деформация коллагена в дерме на фоне гипотрофии участков зернистого слоя, нарушение сосудистой проницаемости, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация в дерме.

Следовательно, тяжёлым формам хронической венозной недостаточности соответствует определённый комплекс морфологических, иммуногистохимических, биохимических, гемодинамических и фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии. Частота встречаемости фенотипических признаков при выраженной соединительнотканной дисплазии совпадает с морфологическими, биохимическими и иммуногистохимическими стигмами, характеризующими тяжесть заболевания, резистентность к терапии трофических язв, частоту рецидивов заболевания вен. Именно дисплазия

соединительной ткани может быть наследственным мостиком, связывающим поколения семейными болезнями вен.

Выводы

1. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани обнаружены особенности структуры вен (гипотрофия гладкомышечных волокон, участки гипертрофии эндотелиального и подэндотелиального слоёв, деформация, склероз, усиление экспрессии коллагена I типа и снижение – III типа) и кожных покровов (дистрофия эпидермиса, деформация коллагена, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация в дерме) в сравнении с группой с минимальным количеством стигм.

2. Выявлен ряд гемодинамических, биохимических, морфологических и иммуногистохимических изменений, сочетающихся с различными фенотипическими признаками соединительнотканной дисплазии, характерными для тяжёлого течения хронической венозной недостаточности, что свидетельствует о системном характере заболевания.

Список литературы

1. *Евтушенко С.К.* Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение). Руководство для врачей/ С.К. Евтушенко, Е.В. Лисовский, О.С. Евтушенко. – Донецк, 2009. – 372 с.
2. *Кадурина Т.И.* Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация) / Т.И. Кадурина. – СПб.: Невский диалект, 2000. – 271 с.
3. *Клеменов А.В.* Недостаточность баугиниевой заслонки как висцеральное проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А.В. Клеменов, В.Л. Мартынов, Н.С. Торгушина // Терап. архив. – 2003. – № 4. – С. 44–46.
4. *Нечаева Г.И.* Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, В.П. Конев // Леч. врач. – 2008. – № 2. – С. 113–119.
5. *Торшин И.Ю.* Полиморфизмы и дисплазии соединительной ткани / И.Ю. Торшин, О.А. Громова // Кардиология. – 2008. – № 48 (10). – С. 57–64.
6. *Grahame R.* Heritable disorders of connective tissue / R. Grahame // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2000. – № 14. – P. 345–361.
7. *Земцовский Э.В.* Соединительнотканнные дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. – СПб.: Политекс, 1998. – 95 с.
8. *Chronic venous insufficiency: dysregulation of collagen synthesis / P. Sansilvestri-Morel, A. Rupin, C. Badier-Commander [et al.] // Angiology. – 2003. – № 54. – P. 13–18.*
9. *Домницкая Т.М.* Исследование глубоких вен нижних конечностей с помощью ультразвуковой доплерографии у больных с аномально расположенными хордами сердца / Т.М. Домницкая // Терап. архив. – 1997. – № 4. – С. 22–23.
10. *Яблоков Е.Г.* Хроническая венозная недостаточность / Е.Г. Яблоков, А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев. – М.: Берег, 1999. – 126 с.

11. Мартынов А.И. Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, А.Б. Шехтер // Терап. архив. – 2000. – № 9. – С. 67–70.
12. Шараев П.Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови / П.Н. Шараев // Лаб. дело. – 1981. – № 5. – С. 284–285.
13. Крель А.А. Методы определения оксипролина в биологических жидкостях и их применение в клинической практике // А.А. Крель, Л.Н. Фурцева // Вопросы мед. химии. – 1968. – Т. XIV, вып. 6. – С. 635–640.
14. Петров С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С.В. Петров, Н.Т. Райхлин. – Казань: Титул, 2003. – 456 с.
15. Abnormal collagen I and III distribution in the skin of patients with incisional hernia / U. Klinge, Z.Y. Si, H. Zheng [et al.] // Eur. Surg. Res. – 2000. – № 32. – P. 43–48.
16. Захарьян Е.А. Проявления синдрома дисплазии соединительной ткани у больных с варикозным расширением вен нижних конечностей / Е.А. Захарьян // Серце і судини. – 2005. – № 3. – С. 88–93.
17. Диагностика и лечение рецидивов варикозной болезни / Р.А. Бредихин, И.М. Игнатъев, Л.И. Сафиуллина [и др.] // Казанск. мед. журн. – 2002. – Т. 83. – № 5. – С. 345–348.
18. Чернуха Л.М. Проблема варикозной болезни нижних конечностей сегодня. Наиболее дискуссионные вопросы / Л.М. Чернуха, А.А. Гуч, А.О. Боброва // Хірургія України. – 2010. – № 1. – С. 42–49.
19. Метаболизм полимеров соединительной ткани у детей с цитомегаловирусной и смешанной с ней хламидийной инфекцией / А.М. Ожегов, Е.Г. Мансурова, П.Н. Шараев [и др.] // Педиатрия. – 2001. – № 6. – С. 33–35.

О.А. Захар'ян

ОЦІНКА ВИРАЖЕНОСТІ СИНДРОМУ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В ОСІБ З ВАРИКОЗНОЮ ХВОРОБОЮ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК

Виявлений зв'язок між проявами дисплазії сполучної тканини й тяжкістю перебігу варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. Підтверджено, що раніше виділені фенотипічні ознаки вираженої сполучнотканинної дисплазії по частоті зустрічальності й особливостям збігаються з гемодинамічними, морфологічними, біохімічними й імуногістохімічними стигмами дисплазії сполучної тканини, що характеризують тяжкість захворювання, резистентність до терапії трофічних виразок, частоту рецидивів захворювання вен. Це може мати прогностичне значення й визначати інтенсивність терапії й у цілому лікувальну тактику.

Ключові слова: дисплазія сполучної тканини, фенотипічні й імуногістохімічні ознаки; варикозна хвороба вен нижніх кінцівок, оксипролін.

Е.А. Zaharyan

ASSESS THE SEVERITY OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA SYNDROME IN PERSONS WITH VARICOSE DISEASE OF VEINS OF LOWER EXTREMITIES

Correlation between exhibitings of the connective tissue dysplasia and severity of clinical course varicose disease of veins of the lower extremities is revealed. It is confirmed, that earlier revealed phenotypical attributes expressed connective tissue dysplasia on frequency of popularity and features coincide with hemodynamic, morphological, biochemical and immunohistochemical features of the connective tissue dysplasia, describing severity of disease, a resistance to therapy of trophic ulcers, frequency of relapses of disease veins. It can have prognostic value and determine intensity of therapy and as a whole medical tactics.

Key words: connective tissue dysplasia; phenotypical and immunohistochemical features; varicose disease of veins of lower extremities, hydroxyproline.

Поступила 28.12.12

УДК 616.8-039.76-085.825

Ю.К. Резуненко, А.Г. Истомин, М.П. Кириченко, С.И. Латогуз, В.И. Масло
Харьковский национальный медицинский университет

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Описаны современные подходы к проведению реабилитационных мероприятий у больных с различными заболеваниями нервной системы. Дана качественная характеристика различных упражнений в соответствии с проводимыми периодами реабилитации. Предложено создание систем аналитической гимнастики, которые имеют в своей основе коррекцию определённых деформаций, снижение мышечного тонуса, увеличение объёма произвольных движений в отдельных суставах без учёта общего двигательного стереотипа пациента.

Ключевые слова: *заболевания нервной системы, физическая реабилитация, периоды физической реабилитации.*

В клинической картине у больных с различными заболеваниями и травмами нервной системы чаще всего преобладают нарушения функции движения [1]. Лечебная физкультура (ЛФК) как метод восстановительной терапии способствует предупреждению двигательных расстройств, восстановлению нарушенной патологическим процессом функции движения, а также оздоровлению и укреплению всего организма больного [2].

ЛФК и массаж являются обязательными элементами на всех этапах медицинской реабилитации больных при заболеваниях и повреждениях нервной системы [3]. На раннем стационарном этапе в период проведения интенсивной терапии в комплекс мероприятий входят: лечение положением (при определённых показаниях); дыхательные упражнения динамического и статического характера; пассивные и активные упражнения для мелких и средних мышечных групп и суставов; использование приёмов по борьбе с синкинезиями, снижению патологического мышечного тонуса; точечный и лечебный массаж. Далее ведётся обучение правильной ходьбе и навыкам самообслуживания [4].

В режиме дня предусматриваются многократные занятия физическими упражнениями: утренняя гимнастика, лечебная гим-

настика, самостоятельное выполнение больным упражнений. По мере увеличения физической активности больного в комплекс занятий добавляются тренировка навыков самообслуживания и элементы трудовой терапии [5]. Также проводятся лекарственные блокады спастичных мышц, используется точечный массаж, применяются методы функционального биоуправления с внешними обратными связями, электростимуляция [6].

По выписке пациента из стационара на амбулаторное (диспансерное) наблюдение или при направлении его в санаторий задача специалиста по ЛФК состоит в закреплении проведённого лечебного курса, повышении адаптации больных к трудовым нагрузкам и социальной среде, осуществлении профилактических мероприятий с целью повышения защитных сил организма (закаливание, физические тренировки) [7, 8]. Основу санаторного лечения составляют преимущественно нелекарственные методы (ЛФК, массаж, дозированная ходьба, физио- и бальнеотерапии), повышающие восстановительно-компенсаторные возможности организма больного [9].

В последующем периоде решаются задачи психологической, моторной и социальной активации больных, а также определяется дальнейший реабилитационный мар-

© Ю.К. Резуненко, А.Г. Истомин, М.П. Кириченко и др., 2013

шрут больного. Лица с развивающимися двигательными дефектами переводятся в специальную реабилитационную палату для проведения комплекса восстановительных мероприятий. Лечебные программы дифференцируются с учётом клинического диагноза, соматического отягощения, характера и степени развившегося дефекта функции, уровня допустимых нагрузок [10].

Методика лечебной гимнастики определяется характером поражения, интенсивностью мышечного восстановления и стадией заболевания. При этом следует использовать активные движения как наиболее полноценные стимуляторы нервно-мышечной системы. Пассивные движения применяются с целью растяжения укороченных (постуральных) мышц-антагонистов, улучшения функции суставов и для выработки рефлекторных связей. С целью профилактики развития у больного порочных положений предусматривается наложение специальных шин, валиков, ношение ортопедической обуви, воспитание правильной осанки, правильной постановки стоп и т. п. Обязательно систематическое применение массажа в течение многих лет [11, 12].

Для функционального восстановления поражённых конечностей считается необходимым использование:

- оптимального исходного положения для получения максимальной амплитуды движений как здоровой, так и паретической конечности;
- пассивных движений с целью сохранения функции суставов с вовлечением паретической мускулатуры; эти движения способствуют укорочению паретических (ослабленных) мышц и удлинению их антагонистов, что имеет значение для профилактики контрактур;
- активных движений здоровых и поражённых конечностей; при невозможности активного движения используется волевая посылка импульсов к сохранению паретической мускулатуры или напряжение мышц здоровых конечностей для рефлекторного повышения тонуса паретической мускулатуры;
- упражнений на развитие заместительных функций за счёт викарно работающей мускулатуры или перестройки функции оп-

ределённых групп мышц после хирургических вмешательств.

Рекомендуется проводить занятия в медленном, спокойном темпе, избегая переутомления паретических (ослабленных) мышц. Нагрузка должна быть «рассеянной», с чередованием активности поражённых и сохранённых сегментов.

Значительное место уделяется выполнению облегчённых движений на скользящей плоскости, в водной среде, с укороченным рычагом, с подбором специальных исходных положений. С целью стимуляции неработающих и укрепления ослабленных мышц используется массаж.

В нашей практике мы используем суставную гимнастику, задачей которой является проведение пассивных движений в отдельных сегментах конечностей, воспитание активного расслабления и реципрокных сокращений мышц-антагонистов.

Характеризуя суставную гимнастику, необходимо отметить, что она включает четыре типа приёмов: 1) направленные на расслабление отдельных мышечных групп; 2) улучшающие подвижность в суставах; 3) направленные на активное напряжение определённых мышц; 4) формирующие правильные координаторные взаимоотношения мышц антагонистов и целостных двигательных актов.

Приёмами, направленными на расслабление отдельных мышечных групп, являются массаж и обучение произвольному расслаблению отдельных мышечных групп. Упражнения для активного, произвольного расслабления мышц направлены, прежде всего, на обучение сознательному регулированию степени мышечной напряжённости. При этом рекомендуется начинать обучение с наименее поражённых мышечных групп, где сравнительно легко достигается эффект расслабления. В ряде случаев целесообразно выработать у больного ощущение максимальной напряжённости мышцы. Считается, что воспитание произвольного расслабления может быть достигнуто только на основе сравнительного восприятия диаметрально противоположных состояний мышцы.

Для улучшения подвижности в суставах применяются пассивные упражнения, которые целесообразно сочетать с тепловыми

процедурами, що сприяє максимальному розтягненню м'язів. Після кожного пасивного руху повинно слідувати активне напруження тих же м'язів. Разом з тим, вважається, що ефект від пасивних рухів може бути закріплений лише при наступній закладці кінцівок хворого в визначену позу (лікування положенням). Незважаючи на ці відмінності в проведенні пасивних вправ, слід звертати увагу на необхідність ізолювання відновлюваних рухів і придушення тих рухів, активність яких на даній стадії не потрібна.

Елементи виробки координації рухів містяться в заняттях навчання ак-

тивному розслабленню і напруженню визначених м'язових груп.

Висновки

1. Реабілітаційна програма хворих з патологією нервової системи повинна включати системи використання як окремих, так і комплексних рухів.

2. Створення систем аналітичної гімнастики, які мають в своїй основі корекцію визначених деформацій, зниження м'язового тону, збільшення об'єму довільних рухів в окремих суглобах без урахування загального стереотипу хворого, підвищить ефект проводимої реабілітації.

Список літератури

1. Белова А. Н. Нейрореабілітація : керівництво для лікарів / А.Н. Белова. – М.: Антидор, 2000. – 568 с.
2. Болізни нервової системи : керівництво для лікарів: В 2-х т. Т. 2 / під ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. – 2-е изд., перераб. і доп. – М.: Медицина, 2001. – С. 480.
3. Демиденко Т. Д. Основи реабілітації неврологічних хворих / Т.Д. Демиденко, Н.Г. Ермакова. – СПб.: ФОЛІАНТ, 2004. – 304 с.
4. Древінг Е. Ф. Травматологія: Методика занять лікувальною фізкультурою / Е.Ф. Древінг. – М.: Познавальна книга плюс, 2002. – 224 с.
5. Дубровський В. І. Лікувальний масаж / В.І. Дубровський. – М.: Медицина, 1995. – 512 с.
6. Епіфанов В. А. Лікувальна фізична культура : навч. посібник для вузів / В.А. Епіфанов. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 560 с.
7. Кадыков А. С. Реабілітація неврологічних хворих: клінічне керівництво / А.С. Кадыков, Л.А. Чернікова, Н.В. Шахпаронова. – М.: МЕДпресс-інформ, 2008. – 560 с.
8. Медичинська реабілітація: Керівництво для лікарів / під ред. В.А. Епіфанова. – М.: МЕДпресс-інформ., 2005. – 328 с.
9. Штульман Д. Р. Неврологія: Справочник практичного лікаря / Д.Р. Штульман, О.С. Левін. – 6-е изд., доп. і перераб. – М.: МЕДпресс-інформ, 2008. – 1024 с.
10. Стрелкова Н. І. Фізичні методи лікування в неврології / Н.І. Стрелкова. – 2-е изд., перераб. і доп. – М.: Медицина, 1991. – 320 с.
11. Brownstein B. Functional movement in orthopaedic and sports physical therapy evaluation, treatment and outcomes / B. Brownstein, S. Bronner. – N. Y.: Churchill Livingstone, 1997. – 376 p.
12. Dehtto A. The diagnostic process: examples in orthopedic physical therapy / A. Dehtto, L. Snyder-Mackler // Phys. Ther. – 1995. – № 75, № 3. – P. 203–211.

Ю.К. Резуненко, А.Г. Істомін, М.П. Кириченко, С.І. Латогуз, В.І. Масло

ОСОБЛИВОСТІ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ З ПАТОЛОГІЄЮ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Описані сучасні підходи до проведення реабілітаційних заходів у хворих з різними захворюваннями нервової системи. Дана якісна характеристика різних вправ відповідно до проведених періодів реабілітації. Запропоновано створення систем аналітичної гімнастики, які мають у своїй основі корекцію певних деформацій, зниження м'язового тону, збільшення об'єму довільних рухів у окремих суглобах без урахування загального стереотипу хворого.

Ключові слова: захворювання нервової системи, фізична реабілітація, періоди фізичної реабілітації.

Yu.K. Rezunenko, A.G. Istomin, M.P. Kirichenko, S.I. Latoguz, V.I. Maslo

FEATURES OF PHYSICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH PATHOLOGY OF NERVOUS SYSTEM

In this work it was shown the modern approaches to carrying out rehabilitation methods in patients with different disease of nervous system. It was given to qualitative characteristics of various exercises relatively to carrying out periods of rehabilitation. It was proposed the systems of analytic gymnastics that have the correction of determined deformation, decrease of muscular tonus, increase of volume of arbitrary movements in separated joints without general movements stereotype of patients.

Key words: *disease of nervous system, physical rehabilitation, periods of physical rehabilitation.*

Поступила 11.10.12

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616-018.2-007.17-053.2-02:575.857

Т.В. Фролова, О.В. Охалкіна, Ю.В. Сороколат, К.Г. Коліушко*

*Харківський національний медичний університет
Харківська медична академія післядипломної освіти

ПОПУЛЯЦІЙНИЙ РИЗИК ВИНИКНЕННЯ ПОРУШЕНЬ ФІБРИЛОГЕНЕЗУ У ДІТЕЙ

Наведені результати визначення найбільш інформативних факторів ризику, що сприяють схильності та розвитку порушень фібрилогенезу і диспластикозалежної патології у дітей. Встановлено, що накопичення в популяції відхилень у фізичному розвитку та процесі накопичення кісткової маси створює умови для виникнення в майбутніх поколіннях нових випадків неповноцінності сполучної тканини. Обтяженість на хронічну патологію в популяції, несприятливі соціально-побутові та екологічні чинники на 40 % обумовлюють порушення фібрилогенезу.

Ключові слова: дисплазія сполучної тканини, діти, фактори ризику.

Дисплазія сполучної тканини (ДСТ) – це унікальна онтогенетична аномалія розвитку організму, що належить до числа складних, далеко не вивчених питань сучасної медицини. Безумовно, провідне значення в розвитку клінічної картини ДСТ мають мутації генів, що кодують синтез і просторову організацію колагену, відповідають за формування компонентів екстрацелюлярного матриксу. В літературі все частіше зустрічаються дані про роль екзогенних факторів у розвитку дезорганізації сполучної тканини [1]. Так, негативний вплив преморбідних чинників є своєрідним патогенетично обумовленим підґрунтям щодо стану здоров'я дітей з синдромом недиференційованої ДСТ і підвищує їх схильність до розвитку генералізованої диспластикозалежної патології вже в ранньому дитинстві.

Мета дослідження – визначення найбільш інформативних факторів ризику, що сприяють схильності та розвитку порушень фібрилогенезу і диспластикозалежної патології у дітей.

Матеріал і методи. Проведено ретельне вивчення біологічних і зовнішніх факторів серед 1200 дітей віком 8–18 років, які постійно мешкають у Харківському регіоні, з них 307 дітей з клініко-біохімічним підтвердженням наявності порушень фібрилогенезу.

До біологічних факторів віднесено обтяжений сімейний анамнез за синдромом недиференційованої ДСТ, захворюваність батьків на хронічні хвороби, ускладнення перебігу вагітності (гестози, наявність гострих захворювань, прийом ліків під час вагітності та ін.), групу крові, рівень фізичного розвитку, структурно-функціональний стан кісткової тканини і морфофункціональних показників дитини [2, 3]. Із зовнішніх факторів ризику враховували наявність шкідливих звичок у батьків (паління, вживання алкоголю або наркозалежність), несприятливий стан житлових умов і умов праці, як у стартовому періоді, так і під час вагітності, незбалансоване харчування, неповна сім'я, низький матеріальний рівень сім'ї, негативний мікроклімат у родині, школі та ін. [4].

© Т.В. Фролова, О.В. Охалкіна, Ю.В. Сороколат, К.Г. Коліушко, 2013

Визначення впливу зазначених факторів на показники здоров'я дитячої популяції і ризик виникнення дизморфогенезу сполучної тканини проводили з урахуванням стану адаптаційно-компенсаторних можливостей організму дитини, загальної захворюваності і частоти випадків синдрому недиференційованої ДСТ із визначенням наступних показників [5, 6]:

- «відносний ризик» (ВР) – відношення ризику виникнення синдрому недиференційованої ДСТ або диспластикозалежної патології серед тих, на кого діяли чинники різного роду, до ризику серед неекспонованих (за формулою Байєса) [7, 8];

- «атрибутивний ризик» (АР) – рівень патологічного стану (недиференційованої ДСТ), який можна пов'язати з дією чинника, визначали за формулою $AP = (BR - 1) / BR$;

- популяційний атрибутивний ризик» (ПАР) – атрибутивна популяційна фракція або етіологічна популяційна фракція, що асоційована з дією фактора ризику, який розраховували за формулою

$$ПАР = P (BR - 1) / (1 + P(BR - 1)), \%$$

де P – частка осіб в популяції, які мають фактор ризику (поширеність).

Статистична обробка отриманих результатів проводилася із застосуванням методу

покрокового дискримінантного аналізу, який не вимагає наявності лінійного зв'язку між змінними величинами та нормального розподілу залишків. Дослідження виконані з урахуванням міжнародних біоетичних стандартів про згоду батьків на участь дитини в комплексному обстеженні.

Результати та їх обговорення. Аналіз цілеспрямованого сімейного анамнезу показав, що $(25,6 \pm 2,0) \%$ дітей з синдромом недиференційованої ДСТ (без спадкової обтяженості) народилися у літніх матерів (40 років і більше), що значно вище, ніж серед дітей популяції без ознак недиференційованої ДСТ – $(12,3 \pm 1,1) \%$, $p < 0,05$. Відповідна тенденція спостерігалася у юних матерів (18 років), проте частота виникнення порушень фібрилогенезу серед дітей, які народилися від юних матерів, у 2 рази менша, ніж у літніх матерів, і складає в середньому $(12,6 \pm 1,1) \%$ серед групи дітей з недиференційованою ДСТ і $(8,9 \pm 0,7) \%$ у загальній популяції, $p < 0,05$. Атрибутивний ризик цих ознак досить високий. При народженні жінкою літнього віку ризик виникнення недиференційованої ДСТ у дитини становить $66,0 \%$, проте на рівні популяційної поширеності синдрому недиференційованої ДСТ має лише тенденцію (табл. 1–3).

Таблиця 1. Популяційні фактори ризику виникнення недиференційованої форми дисплазії сполучної тканини

Конституційно-біологічні фактори	Ризик		
	відносний	атрибутивний	популяційний атрибутивний
Паління у стартовому періоді			
батько	1,24	19,34	5,80
мати	1,45	31,08	10,35
Регулярне вживання алкоголю у стартовому періоді			
батько	1,34	25,48	8,05
мати	2,64	62,11	29,56
Гострі респіраторно-вірусні захворювання під час вагітності жінки	14,39	93,05	77,41
Праця в шкідливих умовах під час вагітності	4,58	78,16	47,81
Вік матері на момент народження дитини, років			
до 18	1,62	38,15	13,64
після 40	2,94	66,0	33,20
Мешкання сім'ї в районі зі шкідливими умовами довкілля	1,35	25,99	8,25

Таблиця 2. Фактори ризику виникнення недиференційованої форми дисплазії сполучної тканини у хворих матерів і батьків в залежності від хронічного захворювання

Хронічні захворювання	Ризик		
	відносний	атрибутивний	популяційний атрибутивний
<i>Матері</i>			
Серцево-судинної системи	1,97	49,32	19,95
Травної системи	3,16	68,32	35,57
Органів дихання	2,78	63,99	31,27
Кістково-м'язової системи	1,89	47,06	18,54
Нервової системи	1,71	41,64	15,44
Нирок	2,54	60,68	28,32
Варикозна хвороба судин нижніх кінцівок	1,34	25,65	8,11
Гінекологічна патологія	1,69	40,76	14,98
Ендокринна патологія	3,64	72,55	40,35
Алергічні	1,57	36,17	12,67
Патологія органів зору	1,79	47,06	18,54
<i>Батьки</i>			
Серцево-судинної системи	1,37	27,27	8,76
Травної системи	2,37	57,76	25,93
Органів дихання	5,19	80,74	51,76
Кістково-м'язової системи	1,97	49,32	19,95
Нервової системи	1,82	45,19	17,43
Нирок	4,73	78,86	48,84
Варикозна хвороба судин нижніх кінцівок	1,96	48,89	19,67
Алергічні	4,94	79,74	50,19
Патологія органів зору	3,03	67,01	34,21

Таблиця 3. Фактори ризику виникнення недиференційованої форми дисплазії сполучної тканини в залежності від групи крові за системою АВО

Група крові	Ризик		
	відносний	атрибутивний	популяційний атрибутивний
I (0) Rh ⁺	0,51	Відсутній	Відсутній
I (0) Rh ⁻	2,72	63,28	30,62
II (A0) Rh ⁺	0,22	Відсутній	Відсутній
II (A0) Rh ⁻	9,60	89,58	68,76
III (B0) Rh ⁺	0,74	Відсутній	Відсутній
III (B0) Rh ⁻	5,44	81,63	53,22
IV (AB) Rh ⁺	1,13	11,77	3,30
IV (AB) Rh ⁻	1,84	45,57	17,65

Серед зовнішніх факторів впливовими на рівні популяції є наступні особливості перебігу вагітності жінки: гострі вірусні захворювання матері (77,41 %), праця в шкідливих умовах (47,81 %), психоемоційне напруження жінки (59,90 %). Мутагенна дія цих факторів призводить до збільшення популяційної поширеності недиференційованої ДСТ, оскільки при їх наявності ризик народження дитини з порушеннями фібрилогенезу становить більш ніж 50,0 %.

Індекс спадкової обтяженості щодо хронічних захворювань батьків у дітей з синдромом недиференційованої ДСТ був достовірно вищим, ніж у дітей популяції без ознак дисплазії: $3,84 \pm 0,5$ та $1,74 \pm 0,2$ відповідно, $p < 0,05$.

Відомо, що недиференційована ДСТ є порушенням морфогенезу сполучної тканини без ознак X/Y-хромосомної залежності [9]. Проте результати дослідження достовірно свідчать, що в групі дітей з недиференційованою ДСТ значно переважає сила впливу загальної хронічної захворюваності батька на ризик виникнення порушень фібрилогенезу в порівнянні з впливом загальної хронічної захворюваності матері: коефіцієнти 4,08 і 3,63 відповідно ($p < 0,05$). Серед дітей без ознак дисплазії встановлена протилежна залежність: вплив загальної захворюваності матері на рівень здоров'я дитини дещо більший, ніж вплив захворюваності батька ($1,75$ і $1,52$ відповідно). Визначення впливових факторів сімейної обтяженості на хронічну соматичну патологію показало, що найбільш суттєвими щодо розвитку порушень фібрилогенезу на популяційному рівні є ендокринна патологія матері (40,35 %) і

алергічні захворювання (50,19 %), патологія нирок (48,84 %) і легенів (51,76 %) батька.

Впливовим щодо поширеності синдрому недиференційованої ДСТ є популяційний профіль по групах крові за системою АВ0. Так, розповсюдженість у популяції II (A0) і III (B0) груп з негативним резус-фактором (Rh⁻) при наявності мутагенних чинників підвищує ризик виникнення синдрому недиференційованої ДСТ на $(68,76 \pm 1,5)$ і $(53,22 \pm 1,2)$ % відповідно ($p < 0,05$).

Зрозуміло, що група крові – це конституційна константа кожного індивіда і не підлягає будь-яким методам корекції і лікування, проте цю ознаку можна використовувати у дітей з наявністю дизморфогенезу сполучної тканини в якості діагностичного критерію щодо можливого розвитку ДСТ.

Узагальнюючи результати дослідження, можна стверджувати, що наявність у популяції несприятливих медико-біологічних факторів, таких як обтяженість на хронічні захворювання, навіть без спадковості на недиференційовану ДСТ, соціально-побутових та екологічних чинників, а також популяційні особливості фізичного розвитку та процесу накопичення кісткової маси, створює умови для підвищення схильності до виникнення в майбутніх поколіннях нових випадків порушення фібрилогенезу, що, у свою чергу, є підґрунтям, яке обумовлює безперервність цього процесу. А наявність диспластикозалежної патології відображає загальний «тягар хвороб», що накопичується в популяції і впливає на стан здоров'я не тільки дитячого, а й дорослого населення в майбутньому.

Список літератури

1. Альбицкий В. Ю. Возможности использования критериев качества жизни для оценки состояния здоровья детей / В. Ю. Альбицкий, И. В. Винярская // Рос. педиатр. журн. – 2007. – № 5. – С. 54–56.
2. Анализ клинических и физиологических показателей при оценке состояния здоровья школьников / Е. Л. Кац, Д. Д. Панков, Г. Д. Комаров [и др.] // Рос. педиатр. журн. – 2007. – № 4. – С. 26–28.
3. Іпатов А. В. Оцінка здоров'я населення України і вивчення основних причин потенційних втрат життя / А. В. Іпатов // Главный врач. – 2002. – № 3. – С. 13–18.
4. Щудро С. А. Шкільне середовище як фактор ризику для здоров'я учнів / С. А. Щудро // Довкілля та здоров'я. – 2008. – № 1 – С. 61–64.
5. Васильев С. Л. Использование интегральных показателей и прогностических моделей для анализа ситуации в системе здравоохранения региона / С. Л. Васильев, С. Л. Ченцов, О. Н. Чопоров // Компьютеризация в медицине: сб. науч. тр. – Воронеж, 2003. – С. 70–75.

6. Подольная М. А. Показатели и методика расчета эпидемиологических характеристик риска / М. А. Подольная, Б. А. Кобринский // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 6. – С. 52–54.

7. Гудман С. Н. На пути к доказательной биостатистике: Ч. 2. Баесовский критерий / С. Н. Гудман // Междунар. журн. мед. практики. – 2002. – № 2. – С. 5–14.

8. Медик В. А. Статистика здоровья населения здравоохранения / В. А. Медик, М. С. Токмачев. – М. : Финансы и статистика, 2009. – 368 с.

9. A recessive form of Ehlers–Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency / J. Schalkwijk, M. Zweers, P. Steijlen [et al.] // N. Eng. J. Med. – 2001. – Vol. 345, № 16. – P. 1167–1175.

Т.В. Фролова, О.В. Охалкина, Ю.К. Сороколат, Е.Г. Колиушко

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ФИБРИЛЛОГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ

Приведены результаты определения наиболее информативных факторов риска, способствующих предрасположенности и развитию нарушений фибриллогенеза и диспластикозависимой патологии у детей. Установлено, что накопление в популяции отклонений в физическом развитии и процессе накопления костной массы создаёт условия для возникновения в будущих поколениях новых случаев несостоятельности соединительной ткани. Отягощённость хронической патологией в популяции, неблагоприятные социально-бытовые и экологические факторы на 40 % определяют нарушение фибриллогенеза.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, дети, факторы риска.

T.V. Frolova, O.V. Ohapkina, Yu.V. Sorokolat, K.G. Koliushko

RISK OF ORIGINS ON THE FIBRILLOGENESIS DISORDERS IN CHILDREN AT POPULATION

Results of the study of most mark able risk factors, which can lead to fibrillogenesis disorders formation and dysplastic dependent pathology in children. It was determined that if population accumulates violations of physical development level, the connective tissue imperfection cases can happen more often. Chronic pathology cases in population, bad social conditions and environment in 40 % determine fibrillogenesis disorders.

Key words: dysplasia of connective tissue, children, risk factors.

Поступила 24.10.12

УДК 616.37-008.6-053.2-056.43-02:613.2

Ю.В. Карпушенко

Харьковский национальный медицинский университет

СОСТОЯНИЕ ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ

Представлены результаты исследования экзокринной функции поджелудочной железы у детей с сенсibiliзацией к пищевым алергенам путём определения панкреато-специфических ферментов крови (α -амилазы, трипсина, липазы) и расширенной копроцитограммы. Выявлены активация панкреатических ферментов и наличие умеренной недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы.

Ключевые слова: дети, поджелудочная железа, пищевая сенсibiliзация, панкреато-специфические ферменты, копроцитограмма.

Особое место среди заболеваний органов пищеварения у детей занимает патология поджелудочной железы – один из самых сложных разделов детской гастроэнтерологии, поскольку её симптомы могут быть сходны с симптомами других заболеваний, а точная верификация затруднена вследствие ограниченных возможностей диагностики [1–3].

Поражения поджелудочной железы у детей отличаются многообразием и полиэтиологичностью [4, 5]. Среди факторов, способствующих нарушению деятельности поджелудочной железы, следует выделить аллергию. В 80 % случаев сочетанная аллергическая патология связана с поражением органов пищеварения, а, по мнению некоторых авторов [6, 7], поджелудочная железа является тем органом, который страдает при этом практически всегда. Острый панкреатит встречается редко, чаще всего постепенно формируется хронический панкреатит, который может проявляться экзокринной панкреатической недостаточностью [8–10]. При этом нарушение процессов переваривания способствует аллергии, так как различными путями повышает антигенную нагрузку [4, 7].

Целью данного исследования было определить состояние экзокринной функции поджелудочной железы у детей с пищевой сенсibiliзацией.

Материал и методы. На базе гастроэнтерологического отделения ХГДКБ № 19 и аллергологического центра ОДКБ № 1 было обследовано 105 детей с сенсibiliзацией к пищевым алергенам (основная группа). Контрольную группу составили 64 ребенка. Всем детям основной группы пищевую сенсibiliзацию устанавливали путём проведения кожных проб (прик-тестов) или определения специфического IgE, анализа данных пищевого дневника. Состояние экзокринной функции поджелудочной железы оценивали на основании результатов биохимического определения в крови α -амилазы, трипсина, липазы, а также расширенного копрологического исследования.

Результаты. Учитывая анатомио-физиологические особенности в различные возрастные периоды, всех обследуемых детей разделили на три возрастные группы: 3–6, 7–11 и 12–17 лет (табл. 1).

Как видим, более всего в основной группе было детей дошкольного и младшего школьного возраста; во всех возрастных группах преобладали мальчики. Распределение детей в контрольной группе оказалось более равномерным: во всех возрастных группах преобладали девочки.

В патогенезе большинства аллергических заболеваний важную роль играют реакции

Таблица 1. Распределение детей по возрасту в основной и контрольной группах

Возрастная группа, лет	Количество детей, %		
	мальчиков	девочек	
1-я (3–6)	основная	24	21
	контрольная	9	3
2-я (7–11)	основная	19	14
	контрольная	20	15
3-я (12–18)	основная	13	9
	контрольная	14	19

I типа, подразумевающие наличие сенсибилизации. Поэтому одним из признаков сенсибилизации может быть наличие повышенного уровня общего IgE в крови, который исследован нами у пациентов основной группы.

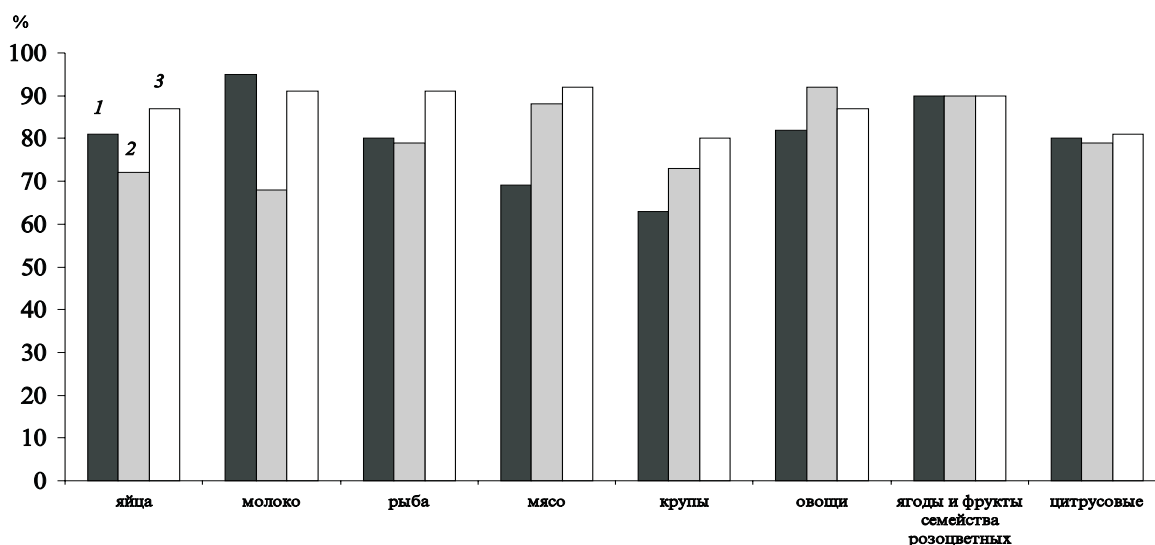


Рис. 1. Пищевая сенсибилизация детей основной группы: 1 – 3–6 лет; 2 – 7–11 лет; 3 – 12–18 лет

Средние значения общего IgE во всех возрастных группах значительно превышали нормативные показатели: 3–6 лет – (182,1±30,2) МЕ/мл; 7–11 – (218,1±33,2) МЕ/мл, 12–17 лет – (331,6±43,5) МЕ/мл, причём в старшем школьном возрасте они были достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в дошкольном и младшем школьном.

Всем детям основной группы было проведено алерготестирование, результаты которого представлены на рис. 1.

Наиболее часто сенсибилизация была вызвана практически во всех возрастных группах молоком, мясом (говядина, курица), яйцом, рыбой; злаковыми (кукурузная, ячменная, рисовая крупы); овощами (морковь, свекла, капуста, томат, бобовые); ягодами и фруктами семейства розоцветных (яблоко, малина, персик, клубника, земляника, слива), цитрусовыми. Полученные результаты соответствовали данным пищевого дневника.

Изучение уровня панкреатоспецифических ферментов в крови показало, что достоверно чаще ($p < 0,05$) более высокий уровень ферментов встречается у детей с пищевой сенсибилизацией старшего школьного возраста, хотя и не превышает нормативных показателей, а уровень липазы в крови достоверно ($p < 0,05$) выше у детей основной группы, независимо от возраста (табл. 2).

Учитывая, что уровень общего IgE наиболее высокий у детей старшей возрастной

группы и уровень панкреатоспецифических ферментов в крови также достоверно чаще высокий в этом возрасте, можно предположить, что эти показатели взаимосвязаны и сенсибилизация влияет на уровень ферментов в крови.

При проведении системного анализа внешнесекреторной деятельности поджелудочной

Таблиця 2. Уровень ферментов в крови детей основной и контрольной групп, ($M \pm m$) %

Фермент	Группы детей в возрасте, лет					
	3–6		7–11		12–17	
	основная (n=47)	контрольная (n=21)	основная (n=35)	контрольная (n=22)	основная (n=23)	контрольная (n=21)
α -амилаза	25,60 \pm 1,25	23,24 \pm 1,10	25,45 \pm 1,90	23,64 \pm 1,80	23,79 \pm 1,40*	20,05 \pm 1,00
Трипсин	0,97 \pm 0,03	1,03 \pm 0,03	1,01 \pm 0,03	0,95 \pm 0,03	1,03 \pm 0,04*	0,86 \pm 0,03
Липаза	143,4 \pm 4,5*	89,5 \pm 6,2	135,0 \pm 6,4*	111,0 \pm 8,3	144,7 \pm 9,0*	120,3 \pm 7,1

Примечание.* $p < 0,05$.

железы у детей основной группы (3–6 лет) отмечается усиление в 2 раза (КЛ=33 %; $p < 0,05$) интеграции корреляционной структуры, что указывает на усиление у них функционального напряжения внешнесекреторной деятельности поджелудочной железы. В группе 7–11 лет выявлено значительное усиление (КЛ=66,7 %; $p < 0,001$) интеграции показателей в сравнении с контролем, что свидетельствует также о значительном функциональном напряжении (гиперкомпенсации) у них внешнесекреторной деятельности поджелудочной железы. Причём это напряжение определяется гиперсенсibilизацией организма больных, поскольку IgE выявил прямые корреляции с трипсином ($r=0,562$; $p < 0,05$) и

липазой ($r=0,386$; $p < 0,05$). В контрольной группе 12–17 лет не выявлено взаимосвязей между показателями (КЛ=0 %), а в основной группе степень интеграции корреляционной структуры была достоверно выше (КЛ=33,3 %; $p < 0,001$). При этом усиление функционального напряжения внешнесекреторной деятельности поджелудочной железы определяется сенсibilизацией организма, поскольку IgE выявил прямую связь с трипсином ($r=0,525$; $p < 0,05$). «Портретные» различия корреляционных структур основной и контрольной групп были максимальными независимо от возраста и составили ПКР=100 %.

Копрологические исследования (табл. 3 и 4) показали, что наиболее разнообразные

Таблиця 3. Копрограмма детей основной и контрольной групп, ($M \pm m$) %

Показатель	Группы детей в возрасте, лет					
	3–6		7–11		12–17	
	основная (n=47)	контрольная (n=21)	основная (n=35)	контрольная (n=22)	основная (n=23)	контрольная (n=21)
Креаторея	8,5 \pm 4,0* (n=4)	0	0	0	13,0 \pm 7,0 (n=3)	9,5 \pm 6,4 (n=2)
Стеаторея	6,4 \pm 3,5 (n=3)	4,7 \pm 4,6 (n=1)	2,8 \pm 2,7 (n=1)	0	8,7 \pm 5,9 (n=2)	9,5 \pm 6,4 (n=2)
Амилорея	14,9 \pm 5,2 (n=7)	9,5 \pm 6,4 (n=2)	5,7 \pm 3,9 (n=2)	0	17,4 \pm 7,9 (n=4)	9,5 \pm 6,4 (n=2)
Йодофильная флора	10,6 \pm 4,5 (n=5)	19,0 \pm 8,5 (n=4)	11,4 \pm 5,3 (n=1)	4,5 \pm 4,4 (n=1)	13,0 \pm 7,0 (n=3)	4,7 \pm 4,6 (n=1)
Споры дрожжевых грибов	2,1 \pm 2,0 (n=1)	9,5 \pm 6,4 (n=3)	8,6 \pm 4,7 (n=3)	4,5 \pm 4,4 (n=1)	4,3 \pm 4,2 (n=1)	4,7 \pm 4,6 (n=1)
Норма	65,9 \pm 6,9 (n=31)	85,7 \pm 7,6 (n=18)	82,8 \pm 6,4 (n=29)	90,9 \pm 6,1 (n=20)	65,2 \pm 9,9 (n=15)	71,4 \pm 9,8 (n=15)

Примечание.* $p < 0,05$.

Таблица 4. Копрограмма детей основной и контрольной групп, %

Показатель	Группы детей	
	основная	контрольная
Креаторея	5,0	2,0
Стеаторея	4,0	3,0
Амилорея	9,0	1,5
Йодофильная флора	8,8	8,6
Споры дрожжевых грибов	2,0	2,5
Норма	80,0	69,0

изменения наблюдаются у детей в возрасте 3–6 и 12–17 лет.

Достоверно чаще ($p < 0,05$) в общей группе детей с пищевой сенсibilизацией встречается амилорея, а в группе дошкольного возраста – креаторея. Остатки недорасщеплённых мышечных волокон (белковых субстратов) повышают антигенную нагрузку и поддерживают аллергический процесс. Кроме того, у детей с сенсibilизацией к пищевым аллергенам отмечается нарушение микробиоценоза кишечника в виде наличия йодофильной флоры и спор дрожжевого гриба, которые являются непрямыми признаками избыточного бактериального роста и способствуют развитию хронического панкреатита.

Выводы

Общая оценка экзокринной функции поджелудочной железы путём определения

панкреатоспецифических ферментов крови, дополненная расширенным копрологическим исследованием, позволяет утверждать, что у детей с сенсibilизацией к пищевым аллергенам имеет место активация панкреатических ферментов крови, этиопатогенетической основой которой является аллергический фактор (пищевая сенсibilизация), а также умеренная недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы и нарушение микробиоценоза кишечника.

У детей с сенсibilизацией к пищевым аллергенам возможно формирование острого воспалительного процесса и постепенное развитие хронического панкреатита. Нет сомнений в наличии функциональных расстройств поджелудочной железы, отличных от таковых у детей без пищевой сенсibilизации.

Список литературы

1. Белоусов Ю.В. Педиатрическая гастроэнтерология: Клинические лекции. Учеб. пособие / Ю.В. Белоусов. – Харьков: Факт, 2007. – С. 213–229.
2. Гасилина Т.В. Панкреатиты у детей / Т.В. Гасилина, С.В. Бельмер // Лечащий врач. – 2009. – № 1. – С. 7–8.
3. Рылова Н.В. Диагностика заболеваний поджелудочной железы у детей / Н.В. Рылова // Практ. медицина. – 2010. – № 3. – С. 17–20.
4. Панкреатическая недостаточность у детей / П.Л. Щербаков, С.И. Полякова, И.В. Дворяковский [и др.] // Фармацевт. вестник. – 2009. – № 2. – С. 5–6.
5. Motala C. New perspectives in the diagnosis of food allergy / C. Motala // Current Allergy and Clinical Immunology. – 2012. – Vol. 15, №. 3. – P. 96–100.
6. Особенности состояния поджелудочной железы и печени у детей с аллергическими заболеваниями и дермореспираторным синдромом / С.Н. Недельская, В.И. Мазур, И.В. Солодова [и др.] // Запорожск. мед. журн. – 2009. – Т. 11, № 5. – С. 33–36.
7. Scurlock A.M. Food allergy in children / A.M. Scurlock, L.A. Lee, A.W. Burks // Immunol. Allergy. Clin. North. Am. – 2005. – Vol. 25. – P. 369–388.

8. Гасилина Т.В. Пищеварительная недостаточность поджелудочной железы у детей. Дифференцированный подход / Т.В. Гасилина, С.В. Бельмер // Рус. мед. журн. – 2007. – № 1. – С. 57–60.

9. Казначеева Л.Ф. Гастроинтестинальная форма пищевой аллергии у детей / Л.Ф. Казначеева, Н.С. Ишкова, К.С. Казначеев // Практик. медицина. – 2010. – № 7 – С. 6–8.

10. Walkowiak J. Longitudinal follow-up of exocrine pancreatic function in pancreatic sufficient cystic fibrosis patients using fecal elastase-1 test / J. Walkowiak, S. Nousia-Arva-Nitakis, C. Agguridaki // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2003. – Vol. 36. – P. 474–478.

Ю.В. Карпушенко

СТАН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ З ХАРЧОВОЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ

Наведені результати досліджень екзокринної функції підшлункової залози у дітей з сенсibilізацією до харчових алергенів шляхом визначення панкреатоспецифічних ферментів крові (α -амілази, трипсину, ліпази) та розширеної копроцитограми. Виявлено активацію панкреатичних ферментів і наявність помірної недостатності екзокринної функції підшлункової залози.

Ключові слова: діти, підшлункова залоза, харчова сенсibilізація, панкреатоспецифічні ферменти, копроцитограма.

Т.Ю. Karpushenko

STATE OF PANCREAS IN CHILDREN WITH FOOD SENSITIZATION

Researches of exocrine function of pancreas in children with food sensitization by defining pancreatic enzymes (amylase, trypsin, lipase) and coprological test are performed in article. Presence of pancreatic enzymes activation and moderate deficiency of exocrine function of pancreas was revealed.

Key words: children, pancreas, food sensitization, pancreatic enzymes, coprological test.

Поступила 07.02.13

УДК 612.172.2

*Г.Н. Даниленко, Ж.В. Сотникова-Мелешкіна, К.А. Степанченко**
ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины», г. Харьков
*Харьковская медицинская академия последипломного образования

ОЦЕНКА АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ К УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У СТАРШЕКЛАССНИКОВ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ГОТОВНОСТИ К ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ВЫБОРУ

Исследованы функциональные адаптационные возможности 69 старшекласников в течение учебного года методом вариабельности сердечного ритма. Показано различие адаптационного потенциала учащихся в зависимости от их личностных особенностей и уровня готовности к профессиональному выбору.

Ключевые слова: старшекласники, учебная деятельность, адаптация, вариабельность сердечного ритма.

Охрана здоровья детей и подростков требует строгого нормирования различных видов их деятельности и правильной организации режима дня [1]. Большие дневные, недельные, годовые нагрузки приводят к умственному утомлению, снижению работоспособности, возникновению головной боли напряжения. Несоответствие требований к ребёнку и его возможностей, что часто зависит от личностных особенностей, ведёт к неблагоприятным изменениям функционального состояния ЦНС, резкому падению учебной активности, снижению работоспособности [2, 3]. Одной из важнейших задач возрастной физиологии является оценка физиологической адаптации учащихся к учебной деятельности [1]. Использование анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) в качестве метода оценки адаптационных возможностей организма представляет практический интерес для различных областей прикладной физиологии, профессиональной и спортивной медицины, а также для социально-экологических исследований [4]. В настоящее время отсутствуют общепринятые критерии оценки адаптации школьников к учебной нагрузке в течение года, поэтому их разработка представляет большой практический интерес.

Целью исследования было повышение эффективности диагностики дезадаптационных состояний к учебной нагрузке у старших школьников с последующей разработкой дифференцированных моделей профилактики.

Материал и методы. Оценивали уровень готовности 69 подростков к профессиональному выбору по способности к самореализации («автономность»), осознанию соответствия своих качеств и способностей избранному профилю обучения («информированность»), обоснованности принятия решений, способности к планированию своего профессионального пути и эмоциональной «включённости» в принятие решений относительно профессионального самоопределения. Согласно этим гигиенически значимым показателям профессионального самоопределения старшекласники были распределены на четыре группы профессиональной готовности (ГПГ). Учащиеся 1-й ГПГ определились с профессиональным будущим, 2-й ГПГ – осуществляли профессиональный выбор под влиянием мнения окружающих; 3-й ГПГ – делали выбор интуитивно, но при этом были хорошо информированы о будущих производственных условиях и обязанностях; 4-й ГПГ – не имеют устойчивых взглядов на своё профессиональное будущее [2].

© Г.Н. Даниленко, Ж.В. Сотникова-Мелешкіна, К.А. Степанченко, 2013

Для оценки уровня функционального напряжения организма достигнутого приспособительного результата был использован метод ВСП. ВСП определяли с использованием сертифицированной компьютерной диагностической системы CardioLab+ (Украина) с анализом пятиминутных записей. Усреднение показателей ВСП у исследуемых с разными преобладающими типами регуляции ведёт к ложной интерпретации полученных результатов ВСП и, как следствие, к дискредитации этого метода [5]. Оценку сердечного ритма у старшеклассников проводили с учётом индивидуально-типологических особенностей регуляторных систем, где важными критериями для экспресс-определения типа вегетативной регуляции явились показатели SI и VLF [6]. В каждой группе были выделены исследуемые с умеренным и выраженным преобладанием центральной регуляции УПЦР и ВПЦР и соответственно автономной регуляции (УПАР и ВПАР) сердечного ритма.

Исследовали показатели ВСП по группам в начале и конце учебного года с использованием функциональной нагрузочной пробы – Гарвардского степ-теста по адаптированной методике, разработанной Л.И. Абросимовой с соавт. [5]. Умственную работоспособность изучали с помощью корректурных проб Анфимова с дальнейшей комплексной оценкой [7]. Для распределения старшеклассников на группы использовали кластерный анализ методом k-средних, а для определения правила этого распределения – дискриминантный анализ. Цифровые данные статистически обработали.

Результаты. Среди старшеклассников 1-й ГПГ при росте точности работы за счёт удельного веса работ с хорошей точностью, которая увеличивалась с $(9,9 \pm 1,4)$ до $(23,9 \pm 2,0)$ % ($p < 0,01$) и общего уровня работоспособности ($p < 0,05-0,01$) в середине и конце года регистрировались признаки усталости, а именно рост удельного веса работ с низкой скоростью ($p < 0,05$), снижение коэффициента преобладания в середине года.

Среди учащихся 2-й ГПГ при росте точности работы ($p < 0,05$) на протяжении года происходило снижение общего уровня умственной работоспособности ($p < 0,05-0,01$) на фоне усталости, признаками которой было

сокращение удельного веса работ, выполненных с высокой скоростью ($p < 0,05$). Восстановление уровня умственной работоспособности и скорости, рост удельного веса кривых работоспособности благоприятного типа с $(41,4 \pm 6,5)$ до $(74,2 \pm 8,0)$ % ($p < 0,01$) в конце года свидетельствовали о стабилизации функционального состояния ЦНС.

Для учащихся 3-й ГПГ было характерно снижение уровня умственной работоспособности в начале учебного года ($p < 0,01$) на фоне признаков выраженного утомления: уменьшался удельный вес работ, выполненных с хорошей скоростью, и возрастал – с низкой точностью ($p < 0,01$), увеличивалось количество кривых работоспособности неблагоприятного типа ($p < 0,05$). В конце учебного года уровень работоспособности восстанавливался, возрастала точность работы ($p < 0,01$).

У учащихся 4-й ГПГ не определялись значимые изменения общего уровня умственной работоспособности на протяжении учебного года, возрастала только точность ($p < 0,05$). Но в середине года возникали признаки усталости, которые определялись по снижению удельного веса работ с высоким уровнем скорости на 13,2 % ($p < 0,01$).

У учащихся 4-й ГПГ был низкий уровень стойкости внимания (менее 330 зн./2 мин.), а у учащихся 3-й и 4-й ГПГ – низкий уровень концентрации внимания (свыше 5,7 ошибок./500 зн.). На протяжении учебного года количество ошибок снижалось у учащихся 1, 2 и 3-й ГПГ, количество прослеженных знаков возрастало у всех учеников, тем не менее для 1-й и 2-й ГПГ темпы прироста качества работы были более высокими (24,0 и 22,6 % соответственно), чем для 3-й ГПГ (8,0 %). У учащихся 4-й ГПГ возрастал объём работы на фоне снижения концентрации внимания.

Все старшеклассники согласно данным анализа ВСП были распределены по преобладающим типам регуляции сердечного ритма. В начале учебного года отмечалось наибольшее количество старшеклассников с оптимальным типом регуляции сердечного ритма (УПАР) – 48 %, с ВЦПР – 8 % и с УПЦР – 18 %, а с ВПАР – 26 %. К концу учебного года незначительно увеличилось количество учащихся с УПАР и уменьшилось с осталь-

ными типами. Такая динамика, на первый взгляд, носила положительный характер. Однако анализ изменений показателей ВСР в ходе проведения функциональной пробы (степ-теста) свидетельствует об отсутствии в конце учебного года, в отличие от начала года, достоверного сдвига большинства показателей спектральной мощности сердечного ритма. Такая сниженная реакция на физическую нагрузку, по-видимому, связана с неоптимальным управлением сердечного ритма к концу учебного года в связи с большей напряжённостью центральных структур в регуляции сердечного ритма. К тому же при детальном изучении динамики индивидуальных показателей ВСР в течение года отмечена их неоднородность в общей группе школьников. Поэтому следующим шагом было изучение динамики показателей ВСР в отдельных группах, выделенных в зависимости от уровня профессиональной готовности.

Анализ показателей ВСР у старшеклассников с разным характером профессиональной готовности показал, что в начале года группа с УПАР была наиболее представленной среди учащихся 4-й ГПГ (45 %), а наименее представленной была среди учащихся 3-й ГПГ (18,2 %). Преобладание центральной регуляции сердечного ритма было более выражено среди старшеклассников 1-й и 3-й ГПГ – у 37,6 и 36,4 % соответственно. К концу учебного года только в 4-й ГПГ произошло уменьшение доли учащихся с оптимальным типом регуляции сердечного ритма (с 75 до 57,1 %) за счёт увеличения доли учащихся с УПЦР (с 12,5 до 28,6 %) и ВПАР (с 12,5 до 14,3 %), в остальных же группах отмечалась положительная динамика с нарастанием доли учащихся с УПАР. Однако, если в 3-й ГПГ одновременно с этим происходило снижение численности старшеклассников со всеми остальными типами регуляции, то во 2-й ГПГ следует отметить возрастание доли учащихся с УПЦР (с 13,3 до 14,3 %), а в 1-й ГПГ – с УПЦР (с 18,8 до 23,5 %) и ВПАР (с 25 % до 29,4 %).

Степ-тест показал значимый сдвиг показателей ВСР в начале года во 2-й ГПГ и частично в 1-й и отсутствие такового к концу учебного года, что, по-видимому, свидетель-

ствует о повышении степени напряжения регуляторных механизмов сердечного ритма, снижении функциональных резервов организма в этих группах.

Обсуждение результатов. У старшеклассников к концу учебного года, по данным анализа ВСР, в результате проведения функциональной пробы выявлено преобладание центральных структур в регуляции сердечного ритма. У детей с неоптимальной регуляцией сердечного ритма большое значение имеет правильная своевременная коррекция вегетативного дисбаланса. Однако провести грамотно дифференцированные профилактические мероприятия можно только с учётом факторов риска, характерных для отдельных групп учащихся.

Анализ показателей variability сердечного ритма у школьников с разным характером профессиональной готовности показал отчётливую положительную динамику к концу учебного года в 3-й ГПГ и отрицательную, заключающуюся в нарастании доли учащихся с дизрегуляторными типами регуляции сердечного ритма, в 4-й ГПГ. Промежуточное положение с разновекторными изменениями в распределении старшеклассников по типам регуляции сердечного ритма к концу учебного года наблюдали в 1-й и 2-й ГПГ. На наш взгляд, изменения показателей ВСР в группах профессиональной готовности связаны с разной динамикой работоспособности учащихся в течение учебного года.

Низкая работоспособность старшеклассников в 3-й ГПГ в начале учебного года отмечается на фоне напряжения центральных регуляторных систем сердечного ритма, однако к концу года уровень работоспособности восстанавливается параллельно с увеличением доли учащихся с оптимальным типом регуляции сердечного ритма. Очевидно, для учащихся 3-й ГПГ затруднено «вработывание» в начале учебного года, что проявляется в снижении умственной работоспособности на фоне централизации управлением сердечным ритмом, и более характерно для детей с инертным типом нервной системы.

У старшеклассников 4-й ГПГ не произошло значимых изменений общего уровня умственной работоспособности на протяжении учебного года, что объясняется высокой

долей учащихся с оптимальным типом регуляции в начале года и повышением напряжения регуляторных систем к концу года. Такая динамика работоспособности и изменений показателей ВСП более характерна для детей с сильным, уравновешенным, подвижным типом нервной системы, которые обычно имеют повышенную активность: энергично, легко и быстро включаются в работу, легко переключаются на другой тип работы и новый вид деятельности и могут достаточно долго работать, не утомляясь.

У учащихся 1-й и 2-й ГПГ отмечалась неустойчивость общего уровня умственной работоспособности на протяжении учебного года. К концу года отмечался незначительный рост удельного веса кривых работоспособности благоприятного типа на фоне усталости. Изменения показателей ВСП в целом имели слабую благоприятную динамику, однако сохраняли признаки дизрегуляции и сниженной реактивности. Разновекторность изменений параметров работоспособности и показателей ВСП можно объяснить разнородностью исследуемых групп, куда вошли учащиеся с сильным, неуравновешенным, инертным типом нервной системы, у которых реактивность преобладает над активностью, имеющих неустойчивый уровень работоспособности, и учащиеся со слабым типом нервной системы, малоактивные, которые быстро утомляются, динамика работоспособности у которых часто имеет неблагоприятный тип.

Выводы

Адаптация старшеклассников к учебной нагрузке протекала по-разному, а её степень отражала индивидуальные особенности функционирования ЦНС, которые, несомненно, учитывались при формировании групп профессиональной готовности. Группы профессиональной готовности имеют

разное распределение типологических особенностей кардиорегуляторных систем учащихся, что отражает динамику их адаптации к учебному процессу в течение года и требует дифференцированных профилактических вмешательств. Высокая работоспособность в начале учебного года и сохранение её на прежнем уровне до конца года у учащихся 4-й группы профессиональной готовности объясняется исходным преобладанием оптимального типа кардиорегуляции и нарастанием степени напряжения регуляторных систем к концу года. Низкая работоспособность в начале года и её восстановление к концу года у учащихся 3-й группы связано с увеличением исходно дизрегуляторных типов и восстановлением баланса регуляторных систем организма с повышением адаптационных возможностей к концу учебного года. Низкая адаптация к учебной нагрузке в начале года, неустойчивая работоспособность на протяжении года у старшеклассников 1-й и 2-й групп профессиональной готовности связана с исходно неустойчивым характером регуляторных систем, что отражает нарушение вегетативного гомеостаза, снижение функциональных и резервных возможностей организма с сохранением признаков дизрегуляции и сниженной реактивности к концу года.

Перспективы дальнейших исследований. Результаты наблюдений могут иметь большое значение для разработки математических моделей и создания на их основе компьютерных вариантов комплексной интегральной оценки уровня функционального напряжения организма старшеклассников в зависимости от профессиональной готовности, что позволит повысить эффективность любого комплекса оздоровительных мероприятий.

Список литературы

1. Ильин А.Г. Современные тенденции состояния здоровья подростков / А.Г. Ильин, И.В. Звездина // Гигиена и санитария. – 2000. – № 1. – С. 59–61.
2. Даниленко Г.М. Психофізіологічні особливості готовності старшокласників до профільного навчання / Г.М. Даниленко, Ж.В. Сотнікова-Мелешкіна // Вісник гігієни та епідеміології. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 250–254.
3. Михайлова Э.А. Клинико-психологические корреляции у подростков с головной болью напряжения / Э.А. Михайлова, К.А. Степанченко // Медико-соціальні проблеми формування здоров'я дітей та підлітків, шляхи їх вирішення : Всеукраїнська наукова навч.-практ. конф., 20–21 жовтня 2010 р.: тез. доп. – Харків, 2010. – С. 104–106.

4. *Баевский Р.М.* Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 265 с.

5. *Шлык Н.И.* Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов : монография / Н.И. Шлык. – Ижевск: Изд. Удмуртск. ун-та, 2009. – 255 с.

6. *Сухарев А.Г.* Здоровье и физическое воспитание детей и подростков / А.Г.Сухарев. – М.: Медицина, 1991. – 272 с.

7. Унифицированная методика гигиенического изучения организации условий и режима учебных занятий с использованием компьютеров / под ред. акад. АМН СССР Г.Н. Сердюковской. – М., 1987. – 91 с.

Г.М. Даниленко, Ж.В. Сотнікова-Мелешкіна, К.А. Степанченко

ОЦІНКА АДАПТАЦІЙНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ДО НАВЧАЛЬНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ У СТАРШО-КЛАСНИКІВ З РІЗНИМ РІВНЕМ ГОТОВНОСТІ ДО ПРОФЕСІЙНОГО ВИБОРУ

Досліджено функціональні адаптаційні можливості 69 старшокласників протягом навчального року методом варіабельності серцевого ритму. Показано різницю адаптаційного потенціалу учнів в залежності від особистісних особливостей та рівня готовності до професійного вибору.

Ключові слова: старшокласники, навчальна діяльність, адаптація, варіабельність серцевого ритму.

G.N. Danilenko, Zh.V. Sotnikova-Meleshkina, K.A. Stepanchenko

EVALUATING ADAPTATION OPTIONS TO EDUCATIONAL ACTIVITY IN SENIOR PUPILS WITH DIFFERENT LEVELS OF PREPAREDNESS FOR PROFESSIONAL CHOICE

It is investigated the functional adaptive capabilities of 69 senior pupils during the school year by cardiac rhythm variability. It is demonstrated the difference of the adaptation potential of students depending on personal characteristics of students, on level of preparedness for professional choice.

Key words: high school students, learning activities, adaptation, cardiac rhythm variability.

Поступила 03.10.12

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.98:578.891:577.125]-085

В.М. Козько, Н.В. Анциферова, Г.О. Соломенник, Я.І. Копійченко, А.В. Сохань
Харківський національний медичний університет

МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Досліджено стан ліпідного обміну в сироватці крові 79 хворих на хронічний гепатит С з помірним ступенем активності процесу. Відзначено достовірне підвищення вмісту ТГ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ та зниження – ЛПНЩ. Показано позитивний вплив препарату УДХК – урсохолу на стан ліпідного обміну, що дозволяє рекомендувати його для корекції даного виду метаболічних порушень.

Ключові слова: *хронічний гепатит С, ліпіди, урсохол, силімаринові гепатопротектори, інтерферон- $\alpha 2b$, рибавірин.*

Згідно з даними ВООЗ, близько 3 % населення Землі інфіковано вірусом гепатиту С (ВГС), з них приблизно 200 млн осіб страждають на хронічну форму HCV-інфекції [1–6]. Про важливість і актуальність цієї проблеми свідчить значна частота несприятливих наслідків цього захворювання при досить скромних успіхах терапії. В останні роки велика увага приділяється дослідженню метаболізму ліпідів у хворих на хронічний гепатит С (ХГС). Дезорганізація ліпідного спектра ВГС і в подальшому призводить до розвитку хронічного стеатогепатиту і цирозу печінки [7–11].

У літературі існує багато суперечливих даних стосовно біохімічних проявів і механізмів порушення ліпідного обміну на різних етапах захворювання [12, 13]. Останні дослідження переконливо показали тісний зв'язок між клітинним метаболізмом ліпідів та інфекційним циклом HCV. Встановлена взаємодія між молекулярними особливостями реплікації ВГС, клітинної біології ліпідів і ліпідного обміну в сироватці крові інфікованих пацієнтів [14]. Важливо відзначити, що автори декількох недавніх робіт припустили, що ліпідний профіль інфікованих па-

цієнтів вказує на різні клінічні наслідки HCV-інфекції, зокрема на прогресування хронічних дифузних захворювань печінки [15–18]. Поодинокі публікації присвячені корекції ліпідного обміну у хворих на ХГС. Особлива увага приділяється антиоксидантам природного походження [19–23]. Між тим, проблема діагностики та терапії метаболічних порушень, що обумовлені HCV-інфекцією, залишається до кінця не вивченою та потребує уточнень.

Метою дослідження було удосконалити лікування порушень обміну ліпідів у хворих на ХГС шляхом включення до комплексної терапії препарату УДХК – урсохолу.

Об'єкт і методи. Об'єктом спостереження були 79 хворих на ХГС з помірним ступенем активності процесу, які перебували на лікуванні в гепатологічному відділенні Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова. В залежності від проведеного лікування хворі були розподілені на три групи: 1-ша – 26 пацієнтів, що отримували препарат УДХК – урсохол, який приймався одноразово перед сном у дозі 10 мг/кг на день; 2-га – 25 осіб, які отримували силімаринові гепатопротектори по 1 таблетці 3 рази

© В.М. Козько, Н.В. Анциферова, Г.О. Соломенник та ін., 2013

на день; 3-тя – 28 пацієнтів, яким призначалася подвійна терапія, що включала підшкірне введення інтерферону- $\alpha 2b$ по 3 млн через день, а також прийом рибавіріну в дозі 15 мг/кг на день.

Ефективність призначеної терапії оцінювали через три місяці лікування, виходячи із здатності лікарських препаратів впливати на стан показників ліпідного обміну в сироватці крові хворих, а саме поліпшувати чи приводити у відповідність з контрольними значеннями їх початковий рівень. У контрольну групу увійшли 31 практично здорова особа. Для верифікації діагнозу всім хворим було проведено загальноклінічне й лабораторно-інструментальне обстеження.

Етіологію вірусного гепатиту підтверджували результатами ІФА та ПЛР. Дослідження ліпідного спектра крові (ЗХ, ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ) хворих були проведені колориметричним методом на біохімічному аналізаторі з використанням діагностичних наборів фірми «Реагент» (Україна) у відповідності до наданих до тест-систем інструкцій. Цифрові дані статистично обробили з використанням *t*-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Дослідження показників ліпідного обміну та аналіз отриманих результатів показали, що до початку терапії у хворих усіх трьох груп достовірно підвищеними були значення ТГ ($p < 0,001$), ЛПВЩ ($p < 0,01$), ЛПДНЩ ($p < 0,001$) і знизеними значення ЛПНЩ ($p < 0,01$). Вміст ЗХ не перевищував контрольні значення. Достовірних розбіжностей між групами до початку терапії не було.

На тлі проведеної терапії в групах хворих відзначалася наступна динаміка досліджуванних показників.

У хворих 1-ї групи, що одержували урсохол, через три місяці від початку терапії спостерігалася достовірне зниження ТГ ($p < 0,001$), ЛПВЩ ($p < 0,001$), ЛПДНЩ ($p < 0,001$) та підвищення ЛПНЩ ($p < 0,001$). При цьому всі показники, окрім ЛПДНЩ ($p < 0,02$), досягали контрольних значень. У хворих 2-ї групи, що одержували силімарінові гепатопротектори, після лікування спостерігалася достовірне зниження ТГ ($p < 0,001$), ЛПВЩ ($p < 0,01$), ЛПДНЩ ($p < 0,01$) та підвищення ЛПНЩ ($p < 0,001$). При цьому значення ЛПВЩ ($p < 0,05$) і ЛПДНЩ ($p < 0,001$) не досягали контрольних значень. Рівень ЛПДНЩ після лікування майже у 1,5 раза перевищував аналогічний показник у 1-й групі хворих ($p < 0,01$) та у 3-й групі майже втричі ($p < 0,001$).

Рівень ЛПВЩ і ТГ у порівнянні з 1-ю та 3-ю групами після лікування також був більш завищеним ($p < 0,001$ і $p < 0,001$ відповідно). У хворих 3-ї групи, що одержували інтерферон- $\alpha 2b$ +рибавірін, після лікування спостерігалася достовірне зниження ТГ ($p < 0,001$), ЛПВЩ ($p < 0,001$), ЛПДНЩ ($p < 0,001$) та підвищення ЛПНЩ ($p < 0,001$). Всі показники досягали контрольних значень (табл. 1–3).

Таким чином, виражений ліпостабілізуючий ефект терапії відзначений у хворих 3-ї групи, менш виражений – у хворих 1-ї та незначний – у хворих 2-ї групи. Можливо, для остаточної корекції дисліпідемії (рівня ЛПДНЩ) хворим 1-ї групи необхідна більш тривала за терміном терапія, яка б перевищувала три місяці.

Таблиця 1. Аналіз показників ліпідного спектра в сироватці крові хворих на ХГС до та на тлі терапії урсохолом, ($M \pm m$) ммоль/л

Показник	Контрольна група (n=31)	Хворі на ХГС (n=26)	
		до лікування	на тлі лікування
ЗХС	4,41 \pm 0,79	3,72 \pm 0,12	4,37 \pm 0,08 ¹
ТГ	0,68 \pm 0,12	2,1 \pm 0,09*	0,73 \pm 0,03 ¹
ЛПВЩ	1,47 \pm 0,26	2,69 \pm 0,09 [#]	1,84 \pm 0,14 ¹
ЛПНЩ	1,18 \pm 0,21	0,59 \pm 0,04*	1,12 \pm 0,05 ¹
ЛПДНЩ	0,64 \pm 0,11	2,1 \pm 0,07 [#]	1,0 \pm 0,1 ¹ ^v

Примітка. Різниця достовірна порівняно з контрольною групою: * $p < 0,01$; [#] $p < 0,001$; ^v $p < 0,02$; ¹ $p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем.

Таблиця 2. Аналіз показників ліпідного спектра в сироватці крові хворих на ХГС до та на тлі терапії силімареновими гепатопротекторами, ($M \pm m$) ммоль/л

Показник	Контрольна група (n=31)	Хворі на ХГС (n=26)	
		до лікування	на тлі лікування
ЗХС	4,41±0,79	3,55±0,2	4,32±0,09 ¹
ТГ	0,68±0,12	2,31±0,09 [*]	1,3±0,09 ^{1b}
ЛПВЩ	1,47±0,26	2,71±0,1 [#]	2,25±0,12 ^{*2a}
ЛПНЩ	1,18±0,21	0,6±0,04 [∇]	1,14±0,06 ¹
ЛПДНЩ	0,64±0,11	2,08±0,04 [#]	1,44±0,09 ^{#2cd}

Примітка. Різниця достовірна порівняно з контрольною групою: ^{*}p<0,01; [#]p<0,001; [∇]p<0,02; порівняно з вихідним рівнем: ¹p<0,001; ²p<0,01; з 1-ю та 3-ю групами після лікування ^ap<0,01; ^bp<0,001; з 1-ю групою після лікування ^cp<0,01; з 3-ю групою після лікування ^dp<0,001.

Таблиця 3. Аналіз показників ліпідного спектра в сироватці крові хворих на ХГС до та на тлі терапії інтерфероном-α2b + рибавірином, ($M \pm m$) ммоль/л

Показник	Контрольна група (n=31)	Хворі на ХГС (n=26)	
		до лікування	на тлі лікування
ЗХС	4,41±0,79	3,71±0,14	4,34±0,08 ¹
ТГ	0,68±0,12	2,17±0,07 [*]	0,69±0,04 ¹
ЛПВЩ	1,47±0,26	3,06±0,24 [#]	1,72±0,07 ¹
ЛПНЩ	1,18±0,21	0,53±0,03 [*]	1,18±0,05 ¹
ЛПДНЩ	0,64±0,11	2,14±0,04 [#]	0,74±0,07 ¹

Примітка. Різниця достовірна з контрольною групою: ^{*}p<0,05; [#]p<0,001; порівняно з вихідним рівнем: ¹p<0,001.

Висновки

Перебіг ХГС характеризується порушенням ліпідного обміну, що проявляється достовірним підвищенням вмісту ТГ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ та зниженням ЛПНЩ (p<0,01).

Застосування препарату УДХК – урсохолу в дозі 10 мг/кг на добу впродовж трьох місяців у комплексній терапії хворих на ХГС позитивно впливає на стан ліпідного обміну, що дозволяє рекомендувати його для корекції даного виду метаболічних порушень.

Список літератури

1. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни / Ж.И. Возианова. – К.: Здоров'я, 2008. – Т. 1. – С. 903.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver / J. Hepatology. – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.
3. Natural history of chronic hepatitis C. Reported by A. Craxi at XI International Symposium on Viral Hepatitis, 2012, 1–2 June. – Barcelona, Spain.
4. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States / G.L. Armstrong, M.J. Alter, G.M. McQuillan [et al.] // Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 777–782.
5. Grammaticos A.P. Hepatitis C virus infection / A.P. Grammaticos // Scr. Sci. Med. – 2005. – Vol. 37. – P. 25–32.
6. Lauer G.M. Hepatitis C virus infection / G.M. Lauer, D.B. Walker // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345 – P. 41–52.

7. The potential protective role of alpha-lipoic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage / A.O. Abdel-Zaher, R.H. Abdel-Hady, M.M. Mahmoud [et al.] // *Toxicology*. – 2008. – № 243. – P. 261–270.
8. Метаболизм альфа-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии / Дж.Бустаманте, Дж. Лодж, А. Маркочи [и др.] // *Международ. мед. журн.* – 2001. – № 2. – С. 133–141.
9. Duvnjak M. The metabolic syndrome – an ongoing story / L. Duvnjak, M. Duvnjak // *J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 60, Suppl. 7. – P. 19–24.
10. Steatosis and progression of fibrosis in untreated patients with chronic hepatitis C infection / P. Perumalswami, D.E. Kleiner, G. Lutchman [et al.] // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43, № 4, – P. 780–787.
11. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? / T. Asselah, L. Rubbia-Brandt, P. Marcellin, F. Negro // *Gut*. – 2006, January. – Vol. 55(1). – P. 123–130.
12. *Khattab M.A.* Association between metabolic abnormalities and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma / M.A. Khattab // *Ann. Hepatol.* – 2012. – Vol. 11, № 4. – P. 487–494.
13. *Sheridan D.A.* Hepatitis C virus and lipids in the era of direct acting antivirals (DAAs) / D.A. Sheridan, R.D. Neely, M.F. Bassendine // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 5. – P. 2891–2895.
14. *Иванов А.В.* Молекулярная биология вируса гепатита С / А.В. Иванов, А.О. Кузьякин, С.Н. Кочетков // *Успехи биологической химии*. – 2005. – Т. 45. – С. 37–86.
15. *Zeisberg M.* Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition / M. Zeisberg, C. Yang, M. Martino // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282. – P. 23337–23347.
16. Lipid metabolite profiling identifies desmosterol metabolism as a new antiviral target for hepatitis C virus / M.A. Rodgers, V.A. Villareal, E.A. Schaefer [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – Vol. 134, № 16. – P. 1099–1103.
17. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem / J.T. Blackard, M. Tarek Shata [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47, № 1. – P. 321–331.
18. *Jhaveri R.* Domain 3 of hepatitis C virus core protein is sufficient for intracellular lipid accumulation // R. Jhaveri, G. Qiang, A.M. Diehl // *J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 200, № 11. – P. 1781–1788.
19. *Герок В.* Заболевания печени и желчевыведительной системы; под ред. В.Т. Ивашкина / В. Герок, Х. Блум. – М.: Медпресс-Информ, 2009. – С. 79–94.
20. *Скворцов В.В.* Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // *Гепатология*. – 2003. – № 3. – С. 7–13.
21. *Романцов М.Г.* Тройная терапия хронического вирусного гепатита С / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, Н.А. Гуренкова // *Врач*. – 2007. – № 6. – С. 1–4.
22. *Aurora R.* Genome-wide hepatitis C virus amino acid covariance networks can predict response to antiviral therapy in humans / R. Aurora, M.J. Donlin, N.A. Cannon, J.E. Tavis // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119, № 1. – P. 225–236.
23. *Bacon B.R.* Retreating chronic hepatitis C with daily interferon alfacon-1/ribavirin after non-response to pegylated interferon/ribavirin / B.R. Bacon, M.L. Shiffman // *Hepatology*. 2009. – Vol. 49, № 6. – P. 1838–1846.

В.Н. Козько, Н.В. Анцыферова, А.О. Соломенник, Я.И. Копейченко, А.В. Сохань
ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Исследовано состояние липидного обмена в сыворотке крови 79 больных хроническим гепатитом С умеренной степени активности процесса. Отмечено достоверное повышение содержания ТГ, ЛПВП, ЛПОНП и снижение – ЛПНП. Показано позитивное влияние препарата УДХК – урсохола на состояние липидного обмена, что позволяет рекомендовать его для коррекции данного вида метаболических нарушений.

Ключевые слова: хронический гепатит С, липиды, урсохол, силимариновые гепатопротекторы, интерферон-α2b, рибавирин.

V.N. Kozko, N.V. Antsyferova, A.O. Solomennyk, Ya.I. Kopychenko, A.V. Sokhan

**POSSIBILITIES OF CORRECTION OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS
WITH CHRONIC HEPATITIS C**

The results of the study of lipid metabolism in serum of 79 patients with CHC with mild activity process were done. Significant increase of triglycerides, HDL, VLDL and reduction of LDL were noted. The positive influence of the drug UDCA – ursochol to correction of this type of metabolic disorders was showed.

Key words: *chronic hepatitis C, lipids, UDCA, ursochol, silimarin protectors, interferon- α 2b, ribavirin.*

Поступила 13.12.12

ОНКОЛОГІЯ

УДК 616.61/.62-002-002.7

*Ю.А. Винник, А.Ю. Воронай**Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковский областной клинический онкологический центр***ПУТИ ПЕРСИСТИРОВАНИЯ УРОПАТОГЕННОЙ ФЛОРЫ
ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ**

Очень часто уропатогенная инфекция присутствует в персистирующих, часто рецидивирующих, устойчивых к антибиотикотерапии формах. Устойчивость к терапии, по всей видимости, связана с внутриклеточным персистированием. Существует необходимость в разработке новых диагностических и лечебных методик, позволяющих выявить больных с осложнёнными инфекциями мочевых путей и успешно их лечить.

Ключевые слова: инфекции, уропатогенная флора, мочевые пути, персистирование.

Инфекции мочевого тракта представляют собой наиболее часто встречаемое явление среди амбулаторных больных и больных стационаров. Тем не менее, проблема их лечения остаётся нерешённой ввиду частого рецидивирования и больших финансовых затрат. Недавно проведённые исследования на примере наиболее частых возбудителей мочевых инфекций – *E. Coli* – показали, что здесь замешаны молекулярные и генетические факторы, играющие очень важную роль в возникновении персистенции и рецидивирования инфекций [1, 2].

Как известно, уропатогенные штаммы *E. Coli* в 90 % случаев вызывают инфекционные процессы мочевого тракта различной степени тяжести. В Огайо (США) на базе урологического отделения Всенационального детского госпиталя совместно с Центром микробного патогенеза было проведено исследование. У женщин, больных острым и хроническим циститом, а также пиелонефритом, была выделена кишечная палочка. Среди уропатогенных штаммов кишечной палочки наиболее распространены были носители антигенов O1, O2, O4, O6, O7, O8,

O16, O25 и 75. Было выделено два изолята пиелонефрита CFT073 (O6:K2:H1) и 536 (O6:K15:H31) и один – цистита UTI89 (O18:K1:H7). Эти штаммы содержали α -гемолизин, цитотоксический некротизирующий фактор 1 (CNF1), системы модификации липополисахаридов, вирулентные капсульные антигены, аэробактин и энтеробактин, протеазы, различные типы ворсинок 1, P, S, и F1C [2–4].

Согласно современным взглядам, развитию осложнённых инфекций мочевых путей способствуют такие факторы, как уростаз, обусловленный обструкцией, различные анатомические аномалии мочевых путей, функциональные нарушения уродинамики (нейрогенный мочевой пузырь, атония мочевого пузыря), а также состояние иммунитета макроорганизма. Сама моча представляет собой агрессивную среду для всех уропатогенов, так как содержит соединения аммония [4, 5]. К тому же, когда бактериальные агенты взаимодействуют с клеточной стенкой уротелиоцитов, они автоматически запускают каскад иммунных реакций, направленных на уничтожение агентов. Вза-

© Ю.А. Винник, А.Ю. Воронай, 2013

имодействие происходит путём активации TOLL-подобных рецепторов, что приводит к выделению большого количества биоактивных веществ, в основном интерлейкинов, в том числе IL-8. Происходит активация макрофагов и комплемент системы. В неотложных случаях происходит эксфолиация [2, 6, 7].

До недавнего времени оставался спорным и малоизученным вопрос о возможности проникновения и паразитирования бактериальных клеток внутри уротелиоцита. Бактериальная инфекция путём проникновения внутрь клетки поверхностного эпителия мочевого тракта решает множество проблем одновременно. Прежде всего уклоняется от воздействия кислой среды и осмолярности мочи, находит защиту внутри клетки от фагоцитов и антител, получает доступ к внутриклеточным питательным веществам. Флуоресцентное исследование образцов мочевого пузыря, заражённых уропатогенами крыс, показало наличие внутриклеточного паразитирования [2, 7, 8]. Специалисты воссоздали интересную доказательную модель бактериальной инвазии, которая разделена на четыре стадии. После инвазии уротелиальной клетки свободные группы неподвижных бактериальных телец быстро проникают внутрь уротелиальной клетки мочевого пузыря. Последующие формы развития представляют собой плотно упакованные коккоподобные бактерии, демонстрирующие способность образовывать биоплёнку с более медленным ростом. Далее внутриклеточные бактерии становятся волокнистыми. И, в конечном итоге, внутриклеточные коккообразные бактериальные клетки становятся подвижными жгутиковыми формами, которые свободно покидают уротелиальную клетку, последняя разрушается. Вновь вышедшие бактерии могут снова внедряться в новую клетку. Такой путь

является каскадным и может повторяться множество раз, что приводит к инфицированию более глубоких слоев уротелиальных клеток после эксфолиации поверхностных [1, 9, 10]. Как показывают недавние исследования, практически все штаммы уропатогенов, выделенные от женщин с воспалительными процессами мочевых путей, демонстрируют способность к образованию внутриклеточных форм, разница состоит только в способности к персистенции [1, 5, 11].

Учитывая способность ряда уропатогенов к внутриклеточной кумуляции, назначение ряда антибиотиков даже в концентрациях, в несколько раз превышающих минимальную подавляющую концентрацию в моче, будет бесполезным. Стерильная моча ещё не исключает наличие латентного внутриклеточного персистенции [1, 12, 13]. Поэтому мы считаем необходимым назначение антибиотиков, хорошо накапливающихся внутри уротелиоцитов в достаточных концентрациях. Как показывает опыт, применение трёхдневного перорального курса антибиотика при латентной внутриклеточной инфекции часто оказывается недостаточным для эрадикации возбудителя.

Выводы

Наиболее сложным вопросом на данном этапе является отработка критериев, позволяющих отличить пациентов с высоким риском развития мочевой инфекции от пациентов с неосложнённой инфекцией. Нужны новые диагностические и лечебные подходы, основанные на генетических факторах, состоянии иммунитета и факторах бактериальной вирулентности. Всё это позволит выявлять пациентов с высоким риском возникновения мочевой инфекции и избежать необдуманного назначения антибиотиков у пациентов с низким риском.

Список литературы

1. *Wiles T. J.* Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* / T.J. Wiles, R.R. Kulesus, M.A. Mulvey // *Exp. Mol. Pathol.* – 2008. – Vol. 85. – P. 11–19.
2. *Hatt J. K.* Role of bacterial biofilms in urinary tract infections / J. K. Hatt, P. N. Rather // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* – 2008. – Vol. 322. – P. 163–192.
3. *Macejko A. M.* Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during pregnancy / A.M. Macejko, A.J. Schaeffer // *Urol. Clin. North Am.* – 2007. – Vol. 34. – P. 35–42.
4. *Lapides J.* Configuration of urethral lumen during peristalsis / J. Lapides, R. T. Woodburne // *Urology.* – 1972. – Vol. 108. – P. 234–237.

5. Relationship of asymptomatic bacteriuria and renal scarring in children with neuropathic bladders who are practicing clean intermittent catheterization / M. C. Ottolini, C. M. Shaer, H. G. Rushton [et al.] // *J. Pediatr.* – 1995. – Vol. 127. – P. 368–372.
6. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children with spina bifida on intermittent catheterization / B. Zegers, C. Uiterwaal, J. Kimpen [et al.] // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 186. – P. 2365–2370.
7. *Whalley P.* Bacteriuria of pregnancy / P. Whalley // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1967. – Vol. 97. – P. 723–738.
8. Covert bacteriuria in schoolgirls in Newcastle upon Tyne: a 5-year follow-up. Newcastle Covert Bacteriuria Research Group // *Arch. Dis. Child.* – 1981. – Vol. 56. – P. 585–592.
9. Bacteriuria in children with neurogenic bladder treated with intermittent catheterization: Natural history / T. A. Schlager, S. Dilks, J. Trudell [et al.] // *J. Pediatr.* – 1995. – Vol. 126. – P. 490–496.
10. *Boscia J. A.* Asymptomatic bacteriuria in elderly persons: treat or do not treat? / J.A. Boscia, E. Abrutyn, D. Kaye // *Ann. Intern. Med.* – 1987, May. – Vol. 106 (5). – P. 764–766.
11. TLR- and CXCR1-dependent innate immunity: Insights into the genetics of urinary tract infections / B. Ragnarsdottir, H. Fischer, G. Godaly [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 38. – Suppl. 2. – P. 12–20.
12. Novel management of urinary tract infections / D.W. Storm, A.S. Patel, S.A. Koff, S.S. Justice // *Curr. Opin. Urol.* – 2011. – Vol. 21. – P. 328–333.
13. *Hunstad D.A.* Intracellular lifestyles and immune evasion strategies of uropathogenic *Escherichia coli* / D.A. Hunstad, S.S. Justice // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2010. – Vol. 64. – P. 203–221.

Ю.О. Вінник, А.Ю. Воронай

ШЛЯХИ ПЕРСИСТУВАННЯ УРОПАТОГЕННОЇ ФЛОРИ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСАХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ

Дуже часто уропатогенна інфекція присутня в персистуючих, часто рецидивуючих, стійких до антибіотикотерапії формах. Стійкість до терапії, скоріше за все, пов'язана з внутрішньоклітинним перситуванням. Існує необхідність у розробці нових діагностичних і лікувальних методик, які дозволяють виявити хворих з ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів і успішно їх лікувати.

Ключові слова: інфекції, уропатогенна флора, сечові шляхи, перситування.

Yu. A. Vinnik, A.Yu. Voropay

WAYS OF PERSISTENCE OF URINARY TRACT INFECTIONS

It's common, that urinary tract infections exist in persistent, often recurrent, antibiotic resistant forms. Treatment resistance is likely to have connection with intracellular persistence. We have the great necessity to work out the new diagnostic and curative methods, which could permit us to find out patients with complicated infections and cure them successfully.

Key words: infections, uropathogenic flora, urinary tract, persistence.

Поступила 30.01.13

УДК 618.11-006-07:616

И.П. Гопыч, И.И. Яковцова, А.Е. Олейник

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ПРОГНОЗ ПРИ МУЦИНОЗНЫХ КАРЦИНОМАХ ЯИЧНИКОВ: КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАБЛЮДЕНИЙ

Проанализировано 58 наблюдений муцинозного рака яичников. Оценена 3- и 5-летняя выживаемость в зависимости от стадии опухоли согласно классификации FIGO. Обнаружена выраженная корреляция между стадией муцинозной карциномы и выживаемостью пациенток. Удаление опухоли на II и более поздней стадии FIGO снижает 3-летнюю выживаемость в 4,7 раза, 5-летнюю – в 14,6 раза по сравнению с показателями пациенток, прооперированных на I стадии. Стадия рака по FIGO на момент операции является важнейшим прогностическим фактором для муцинозных карцином яичников.

Ключевые слова: муцинозный рак, яичники, выживаемость.

Опухоли яичников являются одними из наиболее распространённых онкологических заболеваний у женщин. Ежегодно в мире выявляется 204 тыс. новых случаев заболевания раком яичников, 124 тыс. женщин погибают от него. По данным Международного агентства исследования рака, данная патология занимает шестое место в мире по распространённости и седьмое место в структуре смертности от онкопатологий у женщин, являясь наиболее летальной формой рака женских половых органов [1]. В Украине ежегодно раком яичника заболевает около 4,1 тыс. женщин, а умирает от него 2,4 тыс. Заболеваемость злокачественными новообразованиями яичника составляет 16,5 случаев на 100 тыс. женского населения, а смертность – 9,5 случаев на 100 тыс. При этом рак яичников занимает восьмое место в структуре заболеваемости и пятое место в структуре смертности среди всех форм злокачественных неоплазий у женщин, составляя 5,0 и 6,2 % соответственно [2].

Эпителиальные новообразования составляют 90 % опухолей яичников. Из них, по данным разных авторов, от 5 до 20 % приходится на муцинозные [3–5]. Несмотря на относительно небольшую долю муцинозных карцином среди всех опухолей яич-

ника, в последнее время им уделяют особое внимание. Это связано, в частности, с тем, что результаты лечения муцинозных карцином ниже, чем лечения остальных злокачественных поражений яичников [6, 7].

Материал и методы. Проанализированы 3- и 5-летняя выживаемость 58 больных с муцинозным раком яичников, оперированных в Харьковском областном клиническом онкологическом диспансере в 1995–2004 гг. Выживаемость рассчитывали методом Каплана–Мейера, для сравнения кривых выживаемости использовали логранговый критерий [8]. Зависимость 3- и 5-летней выживаемости от стадии опухоли оценивали согласно классификации FIGO [9].

Результаты и их обсуждение. Исследование показало, что у 37 (63,8 %) пациенток из 58 опухоль на момент операции соответствовала I стадии FIGO. У 20 пациенток опухоль была прооперирована на III стадии, у одной пациентки – на II стадии, что составило в сумме 36,2 %. Полученные величины существенно отличаются от обобщённых статистических данных по злокачественным эпителиальным опухолям яичников. Согласно данным [10], среди всех карцином яичников без учёта их гистоло-

© И.П. Гопыч, И.И. Яковцова, А.Е. Олейник, 2013

гического варианта менее 20 % опухолей диагностируется на I стадии.

Для всех муцинозных карцином яичников независимо от стадии 3- и 5-летняя выживаемость составили 66,1 и 46,6 % соответственно. Медиана выживаемости при этом равнялась 58 месяцам.

У больных с I стадией муцинозной карциномы яичников 3-летняя выживаемость составила 89,2 %, 5-летняя – 70,3 %, у больных со II и III стадиями рака – 23,7 и 4,8 % соответственно. Медиана выживаемости равнялась 18 месяцам (таблица).

Показатели выживаемости у больных с муцинозным раком яичников

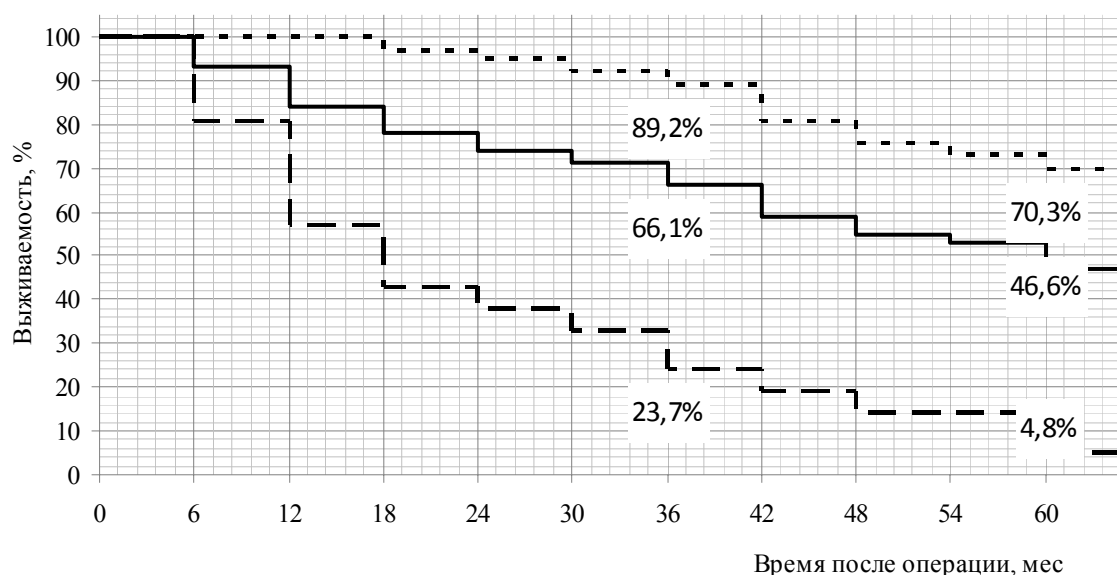
Муцинозные карциномы яичников по FIGO	Кол-во наблюдений	3-летняя выживаемость, %	5-летняя выживаемость, %	Медиана выживаемости, мес
I стадии	37	89,2	70,3	–
II–III стадии	21	23,7	4,8	18
Всего	58	66,1	46,6	58

На рисунке изображены три кривые выживаемости пациенток с муцинозным раком яичников, соответствующие 3- и 5-летней выживаемости в каждой группе: 1-я – для опухолей, которые на момент операции соответствовали I стадии FIGO; 2-я – для

опухолей, которые на момент операции соответствовали II–III стадии FIGO, 3-я – для всех случаев муцинозных карцином яичников независимо от стадии.

При анализе полученных данных обращает на себя внимание значительное ухудшение прогноза у пациенток с муцинозным раком яичников в случае оперирования опухолей на II и более поздней стадии FIGO. Так, показатель 3-летней выживаемости в группе пациенток, оперированных на I стадии, в 4,7 раза превышает соответствующую величину в группе пациенток, оперированных

на более поздних стадиях ($p < 0,001$). Показатели 5-летней выживаемости в данных группах различаются между собой в 14,6 раза ($p < 0,001$). Таким образом, стадия муцинозного рака яичников влияет на прогноз заболевания.



Выживаемость пациенток с муцинозным раком яичников
I стадии (---), II – III (---) и общая выживаемость (—)

Выводы

Муцинозный рак яичников диагностирован нами на I стадии FIGO в 67,8 % случаев, что существенно превышает данный показатель для карцином яичников в целом, без учёта гистологического варианта опухоли (не более 20 %). Обнаруживается выраженная взаимосвязь между стадией муцинозного рака и выживаемостью пациенток.

Удаление опухоли на II и более поздней стадии FIGO снижает 3-летнюю выживаемость в 4,7 раза, а 5-летнюю – более чем в 14 раз по сравнению с показателями пациенток, прооперированных на I стадии. Стадия рака согласно классификации FIGO на момент операции является важнейшим прогностическим фактором для муцинозных карцином яичников.

Список литературы

1. Global Cancer Statistics, 2002 / D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani // CA: A Cancer J. Clinicians. – 2005. – № 2. – P. 74–108.
2. Рак в Україні 2007–2008 рр. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Є.Л. Горох [та ін.] // Бюл. нац. канцер-реєстру України. – 2009. – № 10. – С. 16–18, 56–57.
3. Pathology and classification of ovarian tumors / V.W. Chen, B. Ruiz, J.L. Killeen [et al.] // Cancer. – 2003. – № 97. – P. 2631–2642.
4. Scully R.E. Classification of human ovarian tumors / R.E. Scully // Environ Health Perspect. – 1987. – № 73. – P. 15–24.
5. Serov S.F. Histological typing of ovarian tumors / S.F. Serov, R.E. Scully, L.H. Sobin. – International histological classification of tumors, No. 9. – Geneva: World Health Organization, 1973. – P. 57.
6. Mucinous epithelial ovarian cancer: A separate entity requiring specific treatment / V. Hess, R. A'Hern, N. Nasiri [et al.] // J. Clinical Oncology. – 2004. – № 6. – P. 1040–1044.
7. Activity of chemotherapy in mucinous ovarian cancer with a recurrence free interval of more than 6 months: results from the SOCRATES retrospective study / S. Pignata, G. Ferrandina, G. Scarfone [et al.] // BMC Cancer. – 2008. – № 8. – P. 252.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. – 459 с.
9. Smith J.R. Atlas of Staging in Gynecological Cancer / J.R. Smith, J. Healy, G. Del Priore – Springer Verlage, 2007. – 29 p.
10. Dizon B.S. Dx/Rx: Gynecologic cancer. B.S. Dizon, S.M. Campos // Jones and Bartlett Publishers, 2011. – 156 p.

І.П. Гонич, І.І. Яковцова, А.Є. Олійник

ПРОГНОЗ ПРИ МУЦИНОЗНИХ КАРЦИНОМАХ ЯЄЧНИКІВ: КЛІНІКО-ПАТОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ СПОСТЕРЕЖЕНЬ

Проаналізовано 58 спостережень муцинозного раку яєчників. Оцінено 3- та 5-річну виживаність залежно від стадії пухлини згідно з класифікацією FIGO. Виявлено значну кореляцію між стадією муцинозної карциноми та виживаністю пацієнток. Видалення пухлини на II та більш пізній стадії FIGO знижує 3-річну виживаність у 4,7 раза, 5-річну – у 14,6 раза в порівнянні з показниками пацієнток, яких було прооперовано на I стадії. Стадія раку за класифікацією FIGO є важливим прогностичним фактором для муцинозних карцином яєчників.

Ключові слова: муцинозний рак, яєчники, виживаність.

I.P. Gorych, I.I. Yakovtsova, A.E. Oliynyk

OVARIAN MUCINOUS CANCER PROGNOSIS: CLINICO-PATHOLOGICAL ANALYSIS OF CASES

58 cases of mucinous ovarian cancers are analysed. 3-year and 5-year survival were estimated depending on a tumor stage according to FIGO classification. The significant Positive significant correlation between a stage of mucinous carcinoma and survival was found. Tumor excision on II and later stage of FIGO reduces 3-year survival by 4,7 times, and 5-year survival by 14,6 times in comparison the patients operated on the I stages. The tumor stage on FIGO at the time of excision is the major predictive factor for ovarian mucinous cancer.

Key words: mucinous cancer, ovaries, survival.

Поступила 20.12.12

ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.891-008.47-037-008.441.44

Н.А. Марута, Ю.В. Никанорова

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

ПАТОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПАНИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

В результате проведённых исследований установлено, что основными предикторами суицидального поведения у больных с паническим расстройством (F41.0) являются три группы факторов: характерологические особенности: интроверсия, эксплозивность, тревожность; дисбаланс в ценностно-мотивационной сфере в виде неудовлетворённой потребности в здоровье, активной деятельности, счастливой семейной жизни и независимости в поступках и действиях; выраженность поведенческих маркёров агрессии в виде негативизма, раздражения и вербальной агрессии. Названные признаки должны учитываться в процессе диагностики и профилактики суицидального поведения у больных с паническим расстройством.

Ключевые слова: суицидальное поведение, патопсихологические предикторы, панические расстройства.

Тревожные расстройства с паническими приступами наблюдаются у 3–5 % популяции и примерно у 60 % лиц, первично обратившихся за медицинской помощью. Больные с паническими расстройствами составляют до 15 % от больных, обратившихся к кардиологу, и до 27 % от числа обратившихся к врачу общей практики по поводу психических расстройств [1–7].

Интерес исследователей к изучению панических расстройств обусловлен, с одной стороны, высоким уровнем заболеваемости и распространённости, с другой – выраженными медико-социальными последствиями (снижение трудоспособности, качества жизни и др.). Всё чаще к этим последствиям относят суицидальный риск, обусловленный названными состояниями [8–15].

Целью данной работы явилось изучение суицидального поведения и его психопатологических предикторов у пациентов с паническими расстройствами.

Обследован 41 пациент с паническим расстройством (F41.0), в структуре которых выявлены признаки суицидального поведения (основная группа). В контрольную группу вошли 24 пациента с аналогичным диагнозом без признаков суицидального поведения.

Анализ суицидального поведения в основной группе выявил преобладание суицидальных мыслей (фантазирования, переживаний) над суицидальными решениями (намерениями, замыслами): 63,4 и 36,6 %; $p < 0,05$.

Программа исследования патопсихологических закономерностей формирования суицидального поведения у больных с паническими расстройствами включала психометрические методы (оценка уровня личностной и реактивной тревожности Спилбергера–Ханина) и патопсихологические методы (тест «характерологические акцентуации характера и нервно-психическая неустойчивость», методика изучения цен-

© Н.А. Марута, Ю.В. Никанорова, 2013

ностных ориентаций Е.Б. Фанталовой, опросник Баса–Дарки) [16–18].

Результаты оценки личностной и реактивной тревожности у больных с паническими расстройствами представлены в табл. 1.

Таблица 1. Уровень личностной и реактивной тревожности больных основной и контрольной групп, ($M \pm \sigma$)

Тревожность	Группы больных	
	основная	контрольная
Личностная	47,8	34,5
Реактивная	35,1	23,6

Из табл. 1 видно, что у больных с паническим расстройством (F41.0) личностная тревожность достигала ($47,8 \pm 2,0$) балла (высокий уровень), а у больных контрольной группы не превышала умеренного уровня – ($34,5 \pm 2,4$) балла, $p < 0,05$.

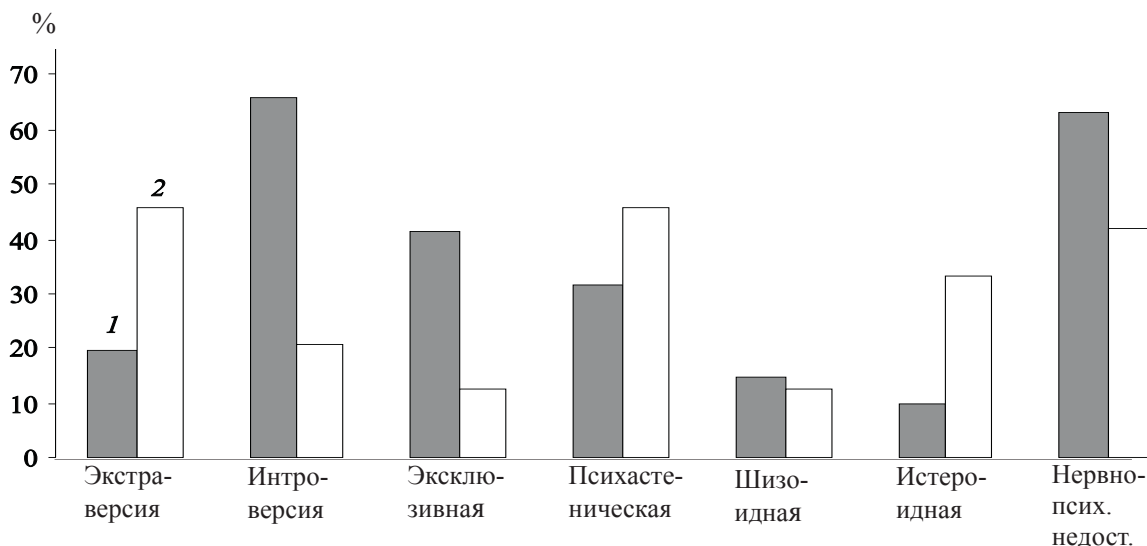


Рис. 1. Распределение больных основной (1) и контрольной (2) групп по различным формам акцентуации характера

Реактивная тревожность у больных основной группы достигала ($35,1 \pm 3,1$) балла (умеренный уровень), а у больных контрольной группы – ($23,6 \pm 1,9$) балла, $p < 0,05$ (низкий уровень).

Следовательно, у больных с паническим расстройством (F41.0) в генезе суицидального поведения важную роль играет личностная тревожность высокого и умеренного уровня выраженности.

Результаты исследования больных с паническим расстройством основной и контрольной групп, полученные с помощью теста

«характерологические акцентуации характера и нервно-психическая неустойчивость», представлены на рис. 1.

Как видно из рис. 1, у больных основной группы преобладали интровертированные характерологические особенности (в 65,9 % случаев, $p < 0,01$) выраженного уровня и уровня акцентуации: ($1,9 \pm 0,6$) стенов, $p < 0,01$); эксплозивные личностные особенности (в 41,5 % случаев, $p < 0,01$), достигающие уровня заострения: ($7,4 \pm 0,3$) стенов, $p < 0,01$); условно-удовлетворительная и неудовлетворительная нервно-психическая устойчивость (в 63,4 % случаев, $p < 0,05$).

Больным с таким сочетанием личностных особенностей были присущи: социальная незрелость, замкнутость, скованность в отношениях, консервативность, серьёзность, холодность в межличностных отношениях, направленность интересов на внутренние пере-

живания, импунитивные импульсивные реакции, которые часто не соответствовали силе и качеству раздражителей, повышенная возбудимость, слабый контроль эмоций, сочетающиеся с тревожностью, нерешительностью, неуверенностью, фиксацией на неудачах, склонностью к лёгким срывам нервной системы и психической деятельности даже при незначительных психических или физических нагрузках.

У больных контрольной группы интровертированные и эксплозивные характерологические особенности встречались

в 20,8 и в 12,5 % случаев. Условно-удовлетворительная и неудовлетворительная нервно-психическая устойчивость встречалась в 41,7 % случаев. Выявлено также преобладание в этой группе экстравертированных личностных особенностей над интровертированными – в 45,8 и в 20,8 % случаев соответственно ($p < 0,01$). Преобладание у больных контрольной группы с экстравертированными личностными особенностями и низким уровнем нервно-психической неустойчивости отражает наличие в поведении этих пациентов большей социальной открытости, коммуникабельности, активности.

Наличие в структуре личности больных с суицидальным поведением при панических расстройствах (F41.0) интровертированных и эксплозивных личностных особенностей, сочетание их с условно-удовлетворительной и неудовлетворительной нервно-психической устойчивостью можно рассматривать в качестве фактора риска в формировании суицидального поведения у этой категории больных. Результаты исследования иерархии ценностей и их доступности у больных обеих групп представлены в табл. 2.

Согласно результатам исследования, у больных с паническим расстройством (F41.0)

Таблица 2. Потребность в реализации общечеловеческих ценностей у больных основной и контрольной групп

Общечеловеческие ценности	Реализация общечеловеческих ценностей, %		Среднегрупповая выраженность потребности в реализации ценностей ($M \pm \sigma$)	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Активная деятельная жизнь	70,7	29,2	7,4±1,2*	3,2±1,1
Здоровье (физическое и психическое)	80,6	45,8	8,0±1,3*	2,9±0,8
Интересная работа	14,6	37,5	2,6±1,0	6,8±0,7
Красота природы и искусства	9,8	25,0	2,2±1,1	6,9±1,3
Любовь (духовная и физическая близость с любимым человеком)	21,9	20,8	3,2±0,5	3,1±0,7
Материально обеспеченная жизнь	17,1	25,0	2,4±0,7	5,2±0,9
Наличие хороших и верных друзей	12,7	37,5	1,9±2,1	4,0±2,4
Уверенность в себе (свобода от внутренних противоречий и сомнений)	53,7	54,2	7,7±2,6	7,9±2,3
Познание (возможность расширения образования, кругозора, культуры и т. д.)	7,3	29,2	1,8±1,6	6,7±0,5
Свобода и независимость в поступках и действиях	56,1	16,7	7,6±1,3*	1,9±1,2
Счастливая семейная жизнь	63,4	29,2	8,0±0,8*	3,6±1,2
Творчество (возможность творческой деятельности)	9,8	20,8	2,4±1,5	6,6±2,1

Примечание. $p < 0,01$.

основной группы выявлена высокая потребность в реализации (высокая значимость и низкая доступность) таких общечеловеческих ценностей, как здоровье (ухудшение состояния психического здоровья, связанного с тревожностью) – у 80,5 % больных основной группы ($p < 0,05$); активная деятельная жизнь – у 70,7 % больных ($p < 0,01$); счастливая семейная жизнь – у 63,4 % больных ($p < 0,01$); свобода и независимость в поступках и действиях – у 56,1 % больных основной группы ($p < 0,01$).

Потребность в реализации названных ценностей в контрольной группе наблюдалась у 45,8; 29,2; 29,2 и 16,7 % больных соответственно.

В табл. 2 представлены также результаты анализа среднегрупповой выраженности разницы между значимостью ценности и её доступностью, отражающие уровень (выраженность) потребности в реализации общечеловеческих ценностей для исследуемых больных.

У больных с паническим расстройством (F41.0) основной группы выявлен высокий уровень потребности в реализации таких ценностных ориентаций, как здоровье – (8,0 ± 1,3) балла; счастливая семейная жизнь – (8,0 ± 0,8) балла; свобода и независимость в поступках и действиях – (7,6 ± 1,3) балла; активная деятельная жизнь – (7,4 ± 1,2) балла ($p < 0,01$).

У больных контрольной группы потребность в реализации названных ценностей составила соответственно (2,9 ± 0,8), (3,6 ± 1,2), (1,9 ± 1,2) и (3,2 ± 1,1) балла.

Следовательно, у 80,5 % больных с паническим расстройством (F41.0) основной группы выявлена выраженная потребность [(8,0 ± 1,3) балла по методике Е.Б. Фанталовой] в здоровье; у 70,7 % – выраженная потребность [(7,4 ± 1,2) балла] в активной деятельной жизни; у 63,4 % – выраженная потребность [(8,0 ± 0,8) балла] в счастливой семейной жизни; у 56,1 % больных – выраженная потребность [(7,6 ± 1,3) балла] в свободе и независимости в поступках и действиях, неудовлетворённость которых ведёт к формированию суицидального поведения у больных с паническим расстройством.

Результаты изучения форм агрессивного поведения исследуемых больных представлены в табл. 3.

Согласно данным табл. 3, у больных основной группы с паническим расстройством (F41.0) преобладает агрессивное поведение в форме негативизма (60,9 % случаев, $p < 0,01$) – оппозиционная форма поведения, проявляющаяся в диапазоне от пассивного сопротивления до активных действий против существующих требований, правил, законов и т. д.; раздражения (43,9 % случаев, $p < 0,01$) – раздражение, вспыль-

Таблица 3. Формы агрессивного поведения у больных основной и контрольной групп

Формы агрессивного поведения	Основная группа (n=41)		Контрольная группа (n=24)	
	абс. ч.	(M±m) %	абс. ч.	(M±m) %
Физическая агрессия	4	9,8±1,3	8	33,3±3,9
Вербальная агрессия	15	36,6±3,7**	5	20,8±2,4
Косвенная агрессия	1	2,4±0,8	6	25,0±2,6
Негативизм	25	60,9±6,2*	5	20,8±2,4
Раздражение	18	43,9±4,2*	5	20,8±2,4
Подозрительность	3	7,3±1,2	3	12,5±1,8
Обида	7	17,1±1,6	4	16,7±2,1
Аутоагрессия	5	12,2±1,4	3	12,5±1,8

Примечание. * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.

чивость, резкость, грубость и т. д.; вербальной агрессии (36,6 % случаев; $p < 0,05$) – выражение негативных чувств вербально через ссору, крик, угрозы, проклятья, ругань и т. д.

У больных контрольной группы негативизм, раздражение и вербальная агрессия встречаются одинаково в 20,8 % случаев.

Анализ выраженности различных форм агрессивного поведения больных основной и контрольной групп представлен в табл. 4.

Таблица 4. Выраженность различных форм агрессивного поведения больных основной и контрольной групп

Формы агрессивного поведения	Выраженность агрессивного поведения, баллов	
	основная группа	контрольная группа
Физическая агрессия	37,7±5,5	36,1±5,4
Вербальная агрессия	69,5±5,0*	31,4±4,7
Косвенная агрессия	38,6±8,2	40,1±7,4
Негативизм	77,8±7,3*	31,0±5,5
Раздражение	61,1±8,8**	42,1±5,4
Подозрительность	30,4±6,6	28,5±6,6
Обида	45,1±7,1	55,7±6,8
Аутоагрессия	71,1±3,5*	21,2±5,7

Примечание. * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.

Как следует из данных табл. 4, наибольшая выраженность агрессивного поведения у больных основной группы диагностирована по таким показателям: негативизм, аутоагрессия, вербальная агрессия и раздражение. У больных контрольной группы выраженность агрессивного поведения по этим показателям была значительно меньше.

Анализ выраженности индексов агрессивности и враждебности больных исследуемых групп показал, что у больных основной группы индекс агрессивности составля-

ет (48,6±6,2) балла, $p < 0,05$, а индекс враждебности – (37,8±6,9) балла. У больных контрольной группы индекс агрессивности составляет (35,9±5,8) балла, а индекс враждебности – (42,1±6,7) балла.

Таким образом, основными предикторами суицидального поведения у больных с паническим расстройством (F41.0) являются три группы факторов: 1) характерологические особенности: интроверсия, экспло-

зивность, тревожность; 2) дисбаланс в ценностно-мотивационной сфере в виде неудовлетворённой потребности в здоровье, активной деятельности, счастливой семейной жизни и независимости в поступках и действиях; 3) выраженность поведенческих маркёров агрессии в виде негативизма, раздражения и вербальной агрессии.

Названные признаки должны учитываться в процессе диагностики и профилактики суицидального поведения у больных с паническим расстройством.

Список литературы

1. Александровский Ю.А. Некоторые узловые вопросы современной пограничной психиатрии / Ю.А. Александровский // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 4–13.
2. Бахтеева Т.Д. Диагностика и терапия тревожно-фобических расстройств у женщин / Т. Д. Бахтеева // Укр. мед. альманах. – 2005. – Т. 8, № 4 (додаток). – С. 19–22.
3. Бурлачук Л.Ф. Словарь-справочник по психодиагностике / Л.Ф. Бурлачук, С.М. Морозов. – СПб.: Питер, 2002. – 528 с.
4. Войцех В.Ф. Клиническая суицидология / В.Ф. Войцех. – М.: Миклош, 2008. – 280 с.

5. Денисенко М.М. Клинико-психопатологическая характеристика эндогенных и экзогенных депрессий, сопровождающихся суицидальным поведением / М.М. Денисенко // Укр. вісник психоневрології. – 2010. – Т.18, вип. 3 (64). – С. 38–41.
6. Кабанов М.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике / М.М. Кабанов, А.Е. Личко, В.М. Смирнов. – Л.: Медицина, 1983. – 312 с.
7. Марута Н.О. Предикторы суїцидальної поведінки при невротичних розладах / Н.О. Марута, Н.О. Явдак // Укр. вісник психоневрології. – 2006. – Т.14, вип. 2 (47). – С. 59–62.
8. Мишиев В.Д. Этиопатогенез, клиника и терапия панических состояний / В.Д. Мишиев, А.И. Герасименко // Психічне здоров'я. – 2006. – № 2 (11). – С. 19–24.
9. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика / Д.Я. Райгородский. – Самара: БАХРАХ-М, 2000. – 672 с.
10. Соколова Е.Т. Проблема суицида: клинико-психологический ракурс / Е.Т. Соколова, Ю.А. Сотникова // Вопросы психологии. – 2006. – № 2. – С. 103–115.
11. Стан психічного здоров'я населення та психіатричної допомоги в Україні: інформаційно-аналітичний огляд за 2000–2009 рр. / під ред. П.В. Волошина, Н.О. Марути. – Харків: Арсіс, 2010. – 160 с.
12. Юрьева Л.Н. Клиническая суицидология / Л.Н. Юрьева. – Днепропетровск: Пороги, 2006. – 472 с.
13. Anxiety Disorders: Generalized Anxiety Disorders. Obsessive – Compulsive Disorders and Post Traumatic Stress Disorder / Ed. by D. Nutt and J. Ballenger Blackwell. – London: Oxford, 2005. – P. 242.
14. Kasper S. Anxiety: a common theme in psychiatric disorders? [Электронный ресурс] / S. Kasper. – Istanbul: ECNP Congress, 2009. – С.12.02 / CD.
15. Pregeli P. Suicidal behavior and stress related disorders / P. Pregeli, M. Tomori // 16th Congress of the European Psychiatry: abstract. – 2008. – Vol. 23, suppl. 2. – P. 0023.
16. Rihmer Z. Suicide and anxiety / Z. Rihmer // Intern. J. Psychiatry in Clinical Practice. – 2009. – Vol. 13. – Suppl. 1. – P. 10–11.
17. Schneider B. Axis I disorders and personality disorders as risk factors for suicid / B. Schneider, T. Wetterling, D. Sargk // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 2006. – Vol. 256. – № 1. – P. 17–27.
18. Wasserman D. Suicide prevention in youth / D. Wasserman // 16th Congress of the European Psychiatry: abstract – 2008. – Vol. 23, suppl. 2. – P. 08.04.

Н.О. Марута, Ю.В. Ніканорова

ПАТОПСИХОЛОГІЧНІ ПРЕДИКТОРИ СУЇЦИДАЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З ПАНІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ

У результаті проведених досліджень встановлено, що основними предикторами суїцидальної поведінки у хворих з панічним розладом (F41.0) є три групи факторів: характерологічні особливості (інтроверсія, експлозивність, тривожність); дисбаланс у ціннісно-мотиваційній сфері у вигляді незадоволеної потреби в здоров'ї, активної діяльності, щасливого сімейного життя і незалежності у вчинках і діях; вираженість поведінкових маркерів агресії у вигляді негативізму, роздратування і вербальної агресії. Викладені ознаки повинні враховуватися в процесі діагностики і профілактики суїцидальної поведінки у хворих з панічним розладом.

Ключові слова: суїцидальна поведінка, патопсихологічні предиктори, панічні розлади.

N.A. Maruta, Yu.V. Nikanorova

PATHOPSYCHOLOGICAL PREDICTORS OF SUICIDAL BEHAVIOR IN PATIENTS WITH PANIC DISORDERS

As the results of the investigations performed it should be pointed out that the main predictors ofform of unsatisfied needs in health, activities, a happy family life, and independence in deeds and acts; a significance of behavioral markers of aggression in the form of negativism, irritation, and verbal aggression. The signs mentioned above should be taken into account in the process of diagnosis and prevention of a suicidal behavior in patients with panic disorder.

Key words: suicidal behavior, pathopsychological predictors, panic disorders.

Поступила 01.04.13

УДК 616.895

А.М. Кожина, Е.И. Сухоиванова

Харьковский национальный медицинский университет

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Проведено комплексное психопатологическое и психодиагностическое обследование 95 больных обоего пола в возрасте 18–45 лет с установленным диагнозом шизофрения, в комплексной терапии которых были использованы атипичный антипсихотик Амисульприд и психообразовательная программа. Показано, что комплексный подход в терапии шизофрении, включающий психофармакотерапию с использованием атипичных нейролептиков в сочетании с психообразовательными тренингами, приводит к восстановлению социальной активности и успешной ресоциализации больных и решает проблему социальной реинтеграции больного.

Ключевые слова: шизофрения, терапия, реабилитация.

Шизофрения – одно из наиболее распространённых психических расстройств, характеризующееся сочетанием продуктивной (галлюцинаторно-бредовой, кататонно-гебефренной, аффективной и др.) и негативной (апатия, абулия, эмоциональная и социальная отгороженность и др.) симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений и приводящее к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям. Больные шизофренией занимают до 50 % коек психиатрических стационаров и дают один из наиболее высоких процентов нетрудоспособности [1, 2].

По данным ВОЗ, заболеваемость шизофренией составляет 17–54 случая на 100 тыс. населения. Число новых случаев в год составляет 4,5 млн, при этом начало заболевания приходится, как правило, на молодой возраст, что нарушает общественную, профессиональную активность пациента и ложится бременем на семью и общество [3, 4].

При этом, хотя шизофрения и не является смертельным заболеванием, однако смертность среди страдающих этим расстройством в два раза выше, чем среди населения в целом. Шизофрения сокращает продолжительность жизни больного в среднем на 10 лет. Риск самоубийств при шизофре-

нических расстройствах составляет более 10 %, что в 12 раз превышает аналогичный показатель среди населения в целом [5, 6].

В настоящее время в психиатрии широко используются атипичные нейролептики, которые достаточно быстро купируют продуктивную и негативную психопатологическую симптоматику, улучшают когнитивный дефицит и обладают минимальными побочными эффектами. Чрезвычайно важным фактором является также возможность быстрого восстановления качества жизни и социального функционирования у больных шизофренией [1, 3].

Исследование EUFEST (European First Episode Schizophrenia Trial) подтвердило преимущества атипичных антипсихотиков (в первую очередь, кветиапина и амисульприда) в лечении больных шизофренией. При этом отмена данных препаратов переносилась легче и давала даже больший эффект, чем приём низких доз галоперидола [7].

Реабилитация психически больных не ограничивается устранением психопатологической симптоматики и должна быть нацелена на создание для них оптимальных условий социального функционирования, повышение качества жизни, способности к самостоятельной активной деятельности. В совре-

© А.М. Кожина, Е.И. Сухоиванова, 2013

менных условиях данная проблема приобретает особую важность [8, 9].

В связи с этим остро ощущается необходимость разработки комплексных реабилитационных программ и их внедрения в практику работы психиатрических учреждений. Известно, что важную роль в реабилитационном процессе играет психосоциальное вмешательство [3, 10].

Среди комплекса реабилитационных мероприятий ведущая роль должна принадлежать психообразованию. Психообразование занимает особое место в структуре поэтапно осуществляемой системы психотерапевтических воздействий, предусматривающих информирование пациента и его родственников о психических расстройствах и их обучение методам совладения со специфическими проблемами, обусловленными проявлениями заболевания [5, 8].

В связи со сказанным целью данной работы явилась оценка эффективности комплексного подхода в терапии и реабилитации больных шизофренией и разработка оптимальных методов его применения.

Материал и методы. Проведено комплексное психопатологическое и психодиагностическое обследование 95 больных обоего пола в возрасте 18 – 45 лет с установленным диагнозом шизофрения. У 54 больных диагностирована параноидная (F20.0), у 41 – простая форма (F20.6) шизофрении с длительностью заболевания от 2 до 5 лет, в комплексной терапии которых были использованы атипичный антипсихотик Амисульприд и психообразовательная программа. Используются следующие методы исследования: клиничко-анамнестический, клиничко-психопатологический, патопсихологический – шкала позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS, С. Кэй, Л. Оплер, А. Фишбейн, 1986) и методы математической статистики.

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что у больных с параноидной формой шизофрении, наряду с кардинальными признаками заболевания (аутизм, нарушение стройности мышления, снижение и неадекватность эмоций), ведущими в клинической картине являлись бредовые идеи и псевдогаллюцинации. Прогрессиентность заболевания выражалась

в последовательном изменении параноидального (систематизированные интерпретативные бредовые идеи преследования без галлюцинаций), параноидного (в большинстве случаев представленного синдромом психического автоматизма) и парфренного синдромов (бредовые идеи величия на фоне эйфории или благодушно-безразличного настроения, которые часто сопровождаются бессмысленными фантазиями, конфабуляциями и распадом бредовой системы).

В клинической картине простой формы доминировала негативная симптоматика с ведущим апатико-абулическим синдромо-комплексом, продуктивные расстройства (бред, двигательные нарушения и аффективная симптоматика) были крайне редкими и нестойкими. Больные были равнодушны к событиям, происходящим вокруг них, эмоционально холодными.

На начало исследования средние показатели всех обследованных больных по шкале PANSS составляли 89,3 балла.

В ходе работы использовали амисульприд в терапевтической дозе 300 – 800 мг/сут в два приёма, назначаемый с титрованием дозы при постепенном её наращивании: в 1-й день суточная доза составляла 50 мг (1/2 таблетки 100 мг), во 2-й день – 100 мг и в дальнейшем её повышали на 100 мг/сут. Максимальная суточная доза составила 1200 мг. В ситуации, когда суточная доза не превышала 400 мг, препарат назначался один раз в сутки. Дозу более 400 мг в сутки распределяли на два приёма.

К преимуществам назначения амисульприда в нашем исследовании следует отнести наивысшую антипсихотическую эффективность в купировании продуктивной и негативной симптоматики; положительное влияние на нейрокогнитивное функционирование больных; простоту дозирования и высоко атипичный профиль переносимости, что приводит к улучшению комплайенса.

Начальный терапевтический эффект препарата достигался на 4-й – 7-й день регулярного приёма, положительная динамика состояния с достоверной редукцией основных симптомов выявлялась к началу 4-й недели и вполне отчётливо в начале 6-й недели терапии.

Выявлены хорошая переносимость амитриптилина, меньшая выраженность и частота побочных эффектов, особенно в отношении высших психических функций. Побочные действия препарата отмечены у 10,1 % больных и являлись дозозависимыми. Наиболее частыми побочными явлениями были ортостатическая гипотензия, головокружение, галакторея (вызванная обратимым повышением уровня пролактина в сыворотке крови), увеличение массы тела, дозозависимое удлинение интервала QT на ЭКГ. Ни в одном случае данный факт не повлек за собой отмены препарата, описанные побочные эффекты можно считать предсказуемыми (типичными для данного класса препаратов), и они, в целом, быстро проходят при продолжении лечения и доступны для быстрой коррекции. Вместе с тем, риск развития побочных эффектов может быть существенно снижен при условии соблюдения рекомендуемых схем титрования дозы препарата.

В ходе работы с помощью специально разработанной анкеты были изучены особенности информационного дефицита, касающегося многих вопросов, связанных с психическими расстройствами среди больных шизофренией и их родственников. Как показали результаты исследования, наиболее важной является достоверная информация о причинах возникновения психических заболеваний; распознавании признаков обострения и необходимая в случае его возникновения помощь; лекарства, используемые для лечения шизофрении, механизмы их действия, возможные побочные эффекты; юридические аспекты, связанные с психическим заболеванием; механизмы преодоления стресса.

На основании полученных данных разработана система психообразовательной работы, к основным целям которой отнесены следующие:

- собственно «образование» путём доступного для каждого пациента и его семьи предоставления информации о природе заболевания, о важности медикаментозного лечения и связанных с ним вопросах (действенности, побочных эффектах, приверженности), распознавании и действиях при ранних признаках релапса;
- формирование у больных и членов их семей адекватного представления о заболевании;

- снижение эмоционального напряжения, вызванного фактом и проявлениями психического заболевания;

- снижение у пациентов и членов их семей уровня стигматизированности и самостигматизированности;

- выработка у больных и их родственников комплайенса (осознанного соблюдения предписанного режима лечения);

- коррекция искажённых болезнью социальных позиций пациентов и улучшение их коммуникативных способностей;

- обеспечение «психосоциальной поддержки», когда группа больных является постоянным источником поддержки и одновременно терапевтической средой, в которой пациенты могут в безопасных условиях вырабатывать адекватные навыки поведения, общения, совладения со сложными ситуациями;

- улучшение адаптации пациента и его семьи;

- улучшение качества жизни больного.

Психообразовательные занятия проводились в закрытых группах, с числом участников от 6 до 10–15. Каждый цикл психообразования состоял из 10–12 занятий продолжительностью 1,5–2,0 часа с частотой 1–2 раза в неделю.

Для решения поставленных задач использовали интегративную модель психообразовательной работы, включавшую использование различных информационных модулей, приёмов когнитивно-поведенческой психотерапии, тренинговых воздействий (информационный тренинг, тренинг позитивного самовосприятия, тренинг улучшения комплайенса, тренинг формирования коммуникативных умений и навыков, тренинг решения проблем межличностного взаимодействия), проблемно ориентированных дискуссий, а также семейную психотерапию.

В ходе работы использовали следующие варианты психотерапевтического вмешательства: преподавание (мини-лекции) эмоциональная поддержка, стимуляция, совет, разъяснение, уточнение, объективация, интерпретация.

На фоне проводимой комплексной терапии отмечались быстрая редукция психопатологической симптоматики, нормализация эмоционального состояния, стабилизация поведения больных, улучшение когнитивных

показателей, повышение психофизической активности больных, что позволяло расширить контакты с окружающими, возобновить привычный двигательный режим.

По шкале PANSS отмечалась чёткая положительная динамика показателей социально-ориентированного и социального функционирования. До лечения: 60 – 51 балл, то есть значительные затруднения в областях социально полезной деятельности, в отношениях с близкими, самообслуживании и других социальных отношениях. После лечения: 90 – 81 балл, то есть хороший уровень функционирования во всех четырёх ос-

новных областях, наличие лишь таких проблем или затруднений, с которыми сталкиваются все люди в повседневной жизни.

Таким образом, комплексный подход в терапии шизофрении, включающий психофармакотерапию с использованием атипичных нейролептиков в сочетании с психообразовательными тренингами, приводит к восстановлению социальной активности и успешной ресоциализации больных. Психообразование не только увеличивает объём знаний, усиливает уверенность в борьбе с болезнью, но и решает проблему социальной реинтеграции больного.

Список литературы

1. *Долішня Н.І.* Оптимістичний погляд на проблему шизофренії / Н.І. Долішня // *Нейронews*. – 2009. – № 3 (14). – С. 40–42.
2. *Марута Н.А.* Проблемы оказания помощи больным с первым психотическим эпизодом / Н.А. Марута // *Нейронews*. – 2009. – № 2 (13). – Режим доступа: <http://neuronews.com.ua/article/174.html>.
3. *Михайлов Б.В.* Современное состояние проблемы шизофрении (обзор литературы) / Б.В. Михайлов // *Укр. вісник психоневрології*. – 2010. – Т. 18, вип. 4 (65). – С. 39–47.
4. *Fist vs multiple episode schizophrenia: two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies.* / W. Gaebel, M. Janner, N. Fromman [et al.] // *Schizophrenia Res.* – 2002. – Vol. 53. – P. 145–159.
5. *Марута Н.А.* Первый эпизод психоза (диагностика, лечение, организация помощи) / Н.А. Марута // *Укр. вісник психоневрології*. – 2007. – Т. 15, вип. 1 (50). – С. 21–24.
6. *Хобзей М.К.* Соціально-орієнтована психіатрична допомога в Україні: проблеми та рішення / М.К. Хобзей, П.В. Волошин, Н.О. Марута // *Укр. вісник психоневрології*. – 2010. – Т. 18, вип. 3 (64). – С. 10–14.
7. *Марута Н.А.* Применение Солиана при лечении пациентов с острым началом или обострением шизофрении / Н.А. Марута, И.А. Явдак // *Укр. вісник психоневрології*. – 2008. – Т.16, вип. 1 (54). – С. 1–6.
8. Основные направления реабилитации больных с психическими расстройствами в отделении медико-социальной реабилитации / В.А. Абрамов, О.Г. Студзинский, Т.Л. Ряполова [и др.] // *Укр. вісник психоневрології*. – 2007. – Т. 15, вип. 1 (50). – С. 146–147.
9. *Пшук Н.Г.* Предиктори формування процесу психосоціальної реабілітації психічнохворих / Н.Г. Пшук // *Укр. вісник психоневрології*. – 2010. – Т. 18, вип. 3 (64). – С. 145.
10. *Дороднова А.С.* Клинико-социальные и организационные аспекты помощи больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первыми психотическими эпизодами: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Дороднова. – М., 2006. – 167 с.

А.М. Кожина, О.І. Сухоіванова

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ

Проведено комплексне психопатологічне і психодіагностичне обстеження 95 хворих віком 18–45 років з встановленим діагнозом шизофренія, в комплексній терапії було використано атипичний антипсихотик Амісульприд і психоосвітню програму. Показано, що комплексний підхід у терапії шизофренії, що включає психофармакотерапію з використанням атипичних нейролептиків у поєднанні з психоосвітніми тренінгами, приводить до відновлення соціальної активності і успішної ресоціалізації хворих та вирішує проблему соціальної реінтеграції хворого.

Ключові слова: шизофренія, терапія, реабілітація.

A.M. Kozhyna, E.I. Suhoivanova

CURRENT APPROACHES TO THE TREATMENT AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

It was conducted comprehensive psychopathological and psychodiagnostic examination of 95 patients of both sexes, aged 18–45 years with an established diagnosis of schizophrenia, in which the treatment were used atypical antipsychotic Amisulpride and psychoeducational program. The survey revealed that a comprehensive approach to the treatment of schizophrenia including psychopharmacotherapy with atypical neuroleptics in conjunction with psychoeducational trainings leads to the restoration of social activity and a successful resocialization of patients and solves the problem of social reintegration of the patient.

Key words: *schizophrenia, therapy, rehabilitation.*

Поступила 01.04.13

УДК 616.89.02 613.86.70

В.И. Коростий, А.В. Полякова

Харьковский национальный медицинский университет

ИННОВАЦИОННЫЕ СТРАТЕГИИ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

На основании результатов обследования 60 пациентов обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет с парциальной эпилепсией в ходе лечения с применением Эпимила и Эпирамата в течение 12 недель проведена оценка эффективности и переносимости указанных лекарственных средств. Эпимил, таблетки по 0,025; 0,05 и 0,1 г, и Эпирамат, таблетки по 0,025; 0,05; 0,1 и 0,2 г, являются эффективными и безопасными противосудорожными средствами и могут использоваться в медицинской практике для лечения больных с эпилепсией с парциальными припадками и аффективными и когнитивными нарушениями. При наличии у больных с эпилепсией эмоциональных расстройств предпочтителен Эпимил, обладающий нормотимическим действием; при наличии когнитивных расстройств предпочтителен Эпирамат, способствующий улучшению когнитивных функций.

Ключевые слова: эпилепсия, антиконвульсанты, Эпимил, Эпирамат, эффективность, переносимость, аффективные и когнитивные расстройства.

Эпилепсия – одно из наиболее распространённых нервно-психических заболеваний, занимает в структуре неврологической патологии треть, а в психиатрической четвёртое место среди других болезней, а многообразие её проявлений определяет неизменную актуальность проблемы [1–3].

Согласно статистическим исследованиям, в последние годы отмечается рост в структуре психической заболеваемости форм эпилепсии с непсихотическими психическими расстройствами, что отражает очевидный патоморфоз клинических проявлений болезни, обусловленный влиянием ряда биологических и социальных факторов [4–7].

Одними из наиболее частых коморбидных нарушений у лиц, страдающих эпилепсией, являются депрессивные расстройства. Сопутствующие депрессивные расстройства являются препятствием к полноценному восстановлению здоровья пациента, несмотря на достигнутую противоэпилептическим лечением ремиссию припадков, снижают качество жизни больных, способствуют ухудшению работоспособности и затрудняют социальную адаптацию. Распространённость большого депрессивного эпизода в общей

популяции составляет 3,7–6,7 %, а у пациентов, страдающих эпилепсией, – от 11 до 62 %, 30 % из которых в среднем предположительно попадали в поле зрения докторов. Степень распространённости снижается на 3–9 % у пациентов с хорошо контролируемыми приступами. Тревожные расстройства также часто встречаются у этих больных и составляют 10–25 %. Смешанные тревожные и депрессивные расстройства составляют 8,5 % [7–9].

Когнитивные нарушения различной тяжести, в том числе достигающие степени деменции, наряду с тяжёлыми клиническими проявлениями эпилепсии обуславливают высокую инвалидизацию и стигматизацию больных в обществе. Именно стигму многие считают препятствием на пути улучшения качества жизни, что в значительной степени влияет на личность, настроение и поведение больных [6, 10, 11].

Совершенствование методов диагностики и лечения эпилепсии с применением современных антиконвульсантов ведёт к уменьшению доли грубого мнестико-интеллектуального снижения, всё чаще описываемого при резистентных формах заболевания,

© В.И. Коростий, А.В. Полякова, 2013

и увеличению числа психических нарушений в форме умеренных когнитивных расстройств. Последние не менее остро нуждаются в своевременном выявлении и коррекции с целью профилактики нарастания дефекта и улучшения качества жизни больных [4, 5, 12, 13].

Таким образом, на качество жизни пациента с эпилепсией влияют медикаментозная ремиссия, его психосоциальная адаптация к своему заболеванию и связанные с ним ограничения в повседневной жизни, а также наличие или отсутствие у него аффективных расстройств [14–17].

Для Украины актуальным является внедрение в медицинскую практику доступных и эффективных препаратов для лечения эпилепсии, совершенствование методик их применения с учётом влияния как на пароксизмальные клинические проявления заболевания, так и на эмоциональные и когнитивные психические расстройства [2, 18].

Целью настоящего исследования была сравнительная оценка эффективности и безопасности препаратов Эпимила и Эпирамата у больных эпилепсией с аффективными и когнитивными нарушениями.

Материал и методы. В исследование было включено 60 пациентов обоего пола, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в базовых клиниках кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ХНМУ с установленным диагнозом парциальная эпилепсия (согласно классификации эпилепсии и эпилептических синдромов Международной противоэпилептической лиги, 1989 г.) и уточнённой локализацией очага. К моменту включения в исследование пациенты не менее 3 месяцев получали лечение 1–2 противоэпилептическими препаратами (кроме ламотриджина и топирамата), которые принимались в неизменяемой дозе, при этом контроль припадков был неудовлетворителен (частота припадков не менее одного в неделю, светлые промежутки не более 21 дня).

В работе были использованы клинико-анамнестический, клинико-психопатологический, психодиагностический, электрофизиологический и статистический методы исследования.

Результаты и их обсуждение. Полученные в ходе клинико-анамнестического и клинико-психопатологического анализа данные позволили систематизировать аффективные расстройства у обследованных больных по этиопатогенетическому фактору: психогенные (35,7%), сочетанные (30,7%), лекарственные, вследствие влияния противосудорожных препаратов (22,3%), и нозогенные, спровоцированные самим заболеванием (11,3%).

Психогенные расстройства возникали как реакция на наличие заболевания эпилепсией [(43,1±4,2)%], как переживание ограничений, которые накладывает на больного заболевание [(57,8±6,2)%], как результат отношения общества к больному эпилепсией [(49,7±7,3)%]. Для них характерны: раздражительность [(58,3±4,4)%], вспышки немотивированного гнева [(42,4±3,3)%], различного рода страхи [(21,3±2,5)%], навязчивые мысли [(20,3±4,2)%], беспокойство [(25,3±4,1)%], тревога [(20,9±3,2)%], депрессия [(22,6±3,4)%], внутреннее напряжение с невозможностью расслабиться [(18,5±6,2)%], демонстративность поведения [(15,6±5,1)%], обидчивость [(12,1±2,2)%].

Сочетанные расстройства возникали вследствие сочетанного влияния экзогенных и эндогенных факторов и проявлялись в виде тревожно-депрессивной симптоматики [(59,3±4,8)%], аффективных реакций [(42,5±3,1)%], дисфорий [(25,3±2,5)%].

Лекарственные расстройства возникали вследствие влияния противосудорожных препаратов: при передозировке [(39,6±1,9)%], вследствие специфического побочного эффекта действующего вещества [(51,4±2,4)%]. Как показали результаты исследования, депрессивные состояния возникали при приёме барбитуратов [(22,3±1,7)%], дифенина [(11,4±2,1)%] и вигабатрина [(7,3±2,3)%]. Сукцинамиды вызывали повышенную раздражительность [(56,1±2,2)%], страхи [(28,3±6,1)%], агрессию [(21,9±3,3)%], которые напрямую были связаны с их дозировкой (25,8%). Бензодиазепины (33,2%) вызывали повышенную утомляемость, слабость [(57,2±4,1)%] на фоне некоторой заторможенности и замедленности психических функций [(54,7±6,4)%].

Нозогенные расстройства были обусловлены самим эпилептическим процессом и проявлялись в виде непсихотических депрессий с тоскливо-злобным аффектом [(61,3±2,8) %], тревожностью [(51,8±4,6) %], аффектом тоски [(36,1±3,8) %], внутренним напряжением [(44,3±2,3) %], невозможностью расслабиться [(40,1±2,9) %], расстройством сна [(32,9±3,8) %], апатией [(17,9±6,2) %], интенсивность выраженности этих расстройств зависела от клиники самой эпилепсии, то есть её тяжести, длительности, частоты приступов, терапевтической резистентности).

Углублённый анализ результатов клинико-психопатологического и психодиагностического исследования позволил выделить следующие клинические варианты непсихотических аффективных расстройств у больных эпилепсией в межприступном периоде: депрессивные [(39,6±2,6) %], аффективные реакции [(24,3±3,1) %], дисфории [(24,2±4,5) %] и обсессивно-фобические расстройства [(16,9±2,7) %].

Депрессивные расстройства включали тоскливые депрессии (46,7 %) с преобладанием тоскливого аффекта со стойким снижением настроения, раздражительностью; больные отмечали душевный дискомфорт, тяжесть в груди, возникающие на фоне физического недомогания (головная боль, кардиалгии) и сопровождающиеся моторным беспокойством. Адинамические депрессии (29,4 %) протекали на фоне сниженной активности и гипобулии, больные большую часть времени находились в постели, с трудом выполняли несложные функции по самообслуживанию. Ипохондрические депрессии (14,2 %) сопровождалась ипохондрически окрашенными фобиями, сенестопатиями с интракраниальной локализацией. Тревожные депрессии (8,9 %) проявлялись в виде немотивированного беспокойства, страхов, тревоги, опасений. Депрессии с деперсонализационными нарушениями (0,8 %) проявлялись доминированием в клинической картине ощущений изменённости восприятия собственного тела, окружающего, времени. Указанные переживания, в отличие от истинных пароксизмов деперсонализации, характеризовались сохранностью сознания с полной ориентировкой и носили фрагментарный характер.

Аффективные реакции представляли собой кратковременные вспышки раздражительности [(69,3±4,6) %], тревоги [(53,6±4,1) %], неудовлетворённости [(47,8±3,4) %], возникающие в ответ на те или иные психотравмирующие факторы. В отличие от дисфорий, которые также иногда провоцируются психогенными факторами, аффективные реакции имели непосредственную причинно-следственную связь с психогенными моментами и вне связи с психогенной не наступали (37,8 % женщин и 62,2 % мужчин).

Дисфории протекали в форме коротких эпизодов, в их структуре нередко формировались протестные реакции [(23,6±4,2) %], преобладали астеноипохондрические проявления [(32,1±3,3) %], раздражительность [(67,2±3,8) %], аффект злобы [(79,2±4,1) %], наблюдались агрессивные действия [(37,3±2,9) %].

Обсессивно-фобические расстройства включали пароксизмальные тревожные состояния [(54,2±4,1) %] с симптомами кардиофобий [(24,9±6,1) %], агорафобий [(31,5±3,2) %], социофобий [(35,4±6,3) %], в ряде случаев наблюдались навязчивые действия, мысли [(48,2±4,6) %].

Результаты клинико-психопатологического и психодиагностического исследований показали, что для обследованных больных наиболее типичны следующие личностные черты: низкая коммуникативность, тревожная мнительность, склонность к драматизации, негативной оценке событий и фактов, ипохондрический фон настроения, неуверенность в себе, эгоцентризм, неуравновешенность, раздражительность, их частота в основной и контрольной группе достоверно не различалась.

По шкале сниженного настроения – субдепрессии – выявлено преобладание умеренно сниженного настроения у больных с нозогенными, психогенными, лекарственными и сочетанными аффективными расстройствами, глубокое снижение настроения отмечено только у больных с психогенными и сочетанными расстройствами. По шкале астенического состояния выявлено преобладание слабой и умеренной астении у всех обследованных больных. По клиническим шкалам депрессии и тревоги Гамиль-

тона у обстежених домінували лёгкий і умерений депресивний і тривожний епізоди, по шкалі нервно-психического напруження – преобладание умеренного і чрезмерного напруження.

Результаты исследования самооценки больных по тесту Дембо–Рубинштейн свидетельствуют, что для обстежених характерны эмоциональный дискомфорт [(51,5±2,7) %], избирательность контактов с окружающими [(40,4±2,4) %] и неопределённость своего будущего [(37,8±6,4) %] при общей удовлетворённости своей жизнью [(81,5±2,4) %].

Все пациенты в зависимости от лечения были разделены на две группы по 30 человек в каждой.

Пациенты 1-й группы получали Эпимил по следующей схеме: в течение первых двух недель 50 мг 1 раз в сутки, в течение 3-й – 4-й недели 100 мг в 2 приёма в сутки, в течение 5-й – 6-й недели 200 мг в 2 приёма в сутки, далее суточную дозу повышали на 100 мг каждые 2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычно поддерживающая терапевтическая доза составляла 200–400 мг/сут в 2 приёма. Максимальная суточная доза 700 мг не использовалась. Курс лечения – 10 недель.

Пациенты 2-й группы получали Эпирамат по следующей схеме: в течение первых двух недель 50 мг 1 раз в сутки, в течение 3-й – 4-й недели 100 мг в 2 приёма в сутки, в течение 5-й – 6-й недели 200 мг в 2 приёма в сутки, далее суточную дозу повышали на 100 мг каждые 2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычно поддерживающая терапевтическая доза составляла 200–400 мг/сутки в 2 приёма. Максимальная суточная доза 500 мг не использовалась. Курс лечения – 10 недель.

Применение Эпимила и Эпирамата (производства компании «Тева») уменьшает частоту эпилептических припадков у больных эпилепсией. Для удобства интерпретации данных учитывали суммарную характеристику простых парциальных, сложных парциальных и парциальных припадков с вторичной генерализацией. Несмотря на то, что регистрация припадков осуществлялась согласно протоколу, до начала применения препаратов на 7, 14, 28, 42, 56 и 70-й день

исследования в итоговые таблицы включены данные начиная с 28-го дня лечения, как наиболее информативные.

Как показали результаты исследования, на 3-й неделе терапии и в том и в другом случае отмечена нормализация фона настроения, редукция тревожно-депрессивной и астенической симптоматики, исчезновение аффекта тоски, внутреннего напруження, различного рода страхов и опасений, ипохондрически окрашенных фобий. Поведение больных становилось более упорядоченным, возрастала их психофизическая активность, возобновлялся привычный двигательный режим. К концу 9-й недели приёма препарата заметно улучшались когнитивные показатели с акцентом на положительную динамику функций нейродинамики, внимания и мышления. Всё перечисленное способствовало более успешной психосоциальной адаптации больных.

Согласно результатам исследования, отмечена чёткая положительная динамика эмоционального состояния по психодиагностическим шкалам тревоги и депрессии: по шкале депрессии Гамильтона 25 и более баллов (клинические проявления тревоги и депрессии) в начале исследования и до 13 и меньше баллов (отсутствие тревожно-депрессивной симптоматики) на 3-й неделе приёма Эпимила; 25 и более баллов (клинические проявления тревоги и депрессии) в начале исследования, до 17 и меньше баллов (субклинические проявления или лёгкая депрессия) на 3-й неделе приёма Эпирамата.

Результаты исследования показывают, что для коррекции депрессивных расстройств у больных эпилепсией помимо фармакотерапии целесообразно применять комплексные психокоррекционные программы, предусматривающие поэтапное введение психотерапевтических методик в зависимости от личностных особенностей больных и содержательной части психотерапии. Использовались индивидуальные формы психотерапии с дифференциальной направленностью психотерапевтического процесса, основанного на тщательном изучении анамнеза и клинических данных.

Проведённое катamnестическое исследование показало высокую эффективность применяемых препаратов в сочетании с

психотерапией для коррекции депрессивных расстройств у больных эпилепсией. На 12-й неделе терапии у 89,5 % больных 1-й группы и 82,7 % больных 2-й группы отмечалась чёткая положительная динамика, депрессивная симптоматика редуцировалась, отмечена активация социального функционирования, а также возможность преодоления ситуаций, которые раньше вызывали эмоциональный дискомфорт.

Когнитивные функции у больных парциальной эпилепсией оценивались с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE). При первичном обследовании у всех пациентов обеих групп были установлены равновыраженные когнитивные нарушения по шкале MMSE: (20,5±2,5) балла в группе, принимающей Эпимил, и (21,7±2,8) балла в группе, принимающей Эпирамат. Согласно критериям шкалы MMSE, эти показатели когнитивной продуктивности можно классифицировать, как «деменция лёгкой степени выраженности» (диапазон 20–23 балла).

На фоне проводимой терапии у пациентов обеих групп наблюдалось равновыраженное улучшение функциональных показателей когнитивной сферы, что выражалось в повышении суммарной оценки по шкале MMSE в 1-й группе до (25,1±1,7) балла и во 2-й – до (24,8±2,0) балла. Эти показатели по шкале MMSE соответствуют диапазону 24–27 баллов – «преддементные когнитивные нарушения».

В результате 12-недельного лечения препаратом Эпимил у 27 больных (90,0 %) произошло повышение когнитивной продуктивности по шкале MMSE, у остальных 3 (10 %) пациентов сохранялся исходный более высокий, чем у других пациентов этой группы, балл – 25.

В группе больных, получавших Эпирамат, когнитивная продуктивность по шкале MMSE возросла у 26 (86,7 %) пациентов и осталась на уровне 25 баллов у остальных 4 (13,3 %) пациентов. Более значительное увеличение продуктивности по шкале MMSE наблюдалось у пациентов с более низкими исходными его значениями (до 20 баллов) и высокой частотой эпилептических приступов в начале лечения (12–15 в месяц). Такое улучшение когнитивных функций, возможно, было свя-

зано с уменьшением общего количества эпилептических приступов.

На фоне лечения Эпимилом у 27 (90 %) пациентов с исходно выраженными или умеренно выраженными (оценка по шкале MMSE 17–24 балла) нарушениями когнитивных функций наблюдалось существенное улучшение: повышение балла по шкале MMSE до 21–24 баллов у 9 пациентов и до 25–28 баллов у 18 пациентов. Трое (10,0 %) больных с исходно лёгкими когнитивными нарушениями и оценкой по шкале MMSE 25 баллов сохранили такой же балл и в конце лечения.

Таким образом, в результате лечения Эпираматом общий балл по шкале MMSE возрос у 26 (86,7 %) больных: у всех пациентов с выраженными и умеренно выраженными когнитивными нарушениями и оценкой по шкале MMSE 17–24 балла (22 пациента) и у 4 больных с лёгкими когнитивными нарушениями (у 2 с оценкой 25 баллов и 2 – 26 баллов). У остальных 4 (13,3 %) пациентов с исходной оценкой по шкале MMSE 25 баллов изменений в когнитивной сфере после лечения Эпираматом не наблюдалось.

При анализе динамики когнитивной продуктивности у пациентов с «высокой эффективностью» сравниваемых препаратов по критерию уменьшения количества эпилептических приступов [(у 19 (63,3 %) 1-й группы и 21 (70 %) 2-й)] выявляется существенное и равновыраженное повышение продуктивности по шкале MMSE: до лечения средний балл у 19 больных, принимавших Эпимил, составлял 18,94±1,17 и у 18, принимавших Эпирамат, – 19,72±1,56; после завершения исследования средний балл у указанных пациентов возрос соответственно до 24,22±1,4 и 23,89±1,4.

Эти данные, во-первых, подтверждают надёжность приведённых результатов оценки эффективности противоэпилептической терапии сравниваемыми препаратами, а во-вторых, свидетельствуют о закономерной позитивной корреляции между снижением частоты эпилептических приступов и повышением когнитивной продуктивности у пациентов с эпилепсией.

Следует отметить, что в ходе 12-недельного курса лечения указанными препаратами

ни у одного больного не наблюдалось отрицательной динамики неврологического статуса, нарастания частоты эпилептических припадков, ухудшения эмоционального состояния, ухудшения когнитивных функций.

Выявлена хорошая переносимость препаратов, невысокая выраженность и частота побочных эффектов, особенно в отношении высших психических функций. Побочные действия препарата отмечены у 5,7 % больных 1-й группы (принимающие Эпимил) и 8,7 % больных 2-й группы (принимающие Эпирамат) и являлись дозозависимыми. В первые две недели приёма Эпимила наиболее частыми побочными явлениями были головная боль, тошнота, сонливость, диплопия, а также кожная сыпь макулопапулёзного характера. При приёме Эпирамата преобладали сонливость, головокружение, повышенная возбудимость, головная боль, тошнота, боль в животе. В конце периода наблюдения у больных, принимавших Эпирамат, в 42,4 % случаев наблюдалось уменьшение массы тела до 5 кг, однако всеми пациентами это расценивалось как положительный эффект. Ни в одном случае данный факт

не повлек за собой отмены препарата. Все остальные случаи побочных эффектов можно считать предсказуемыми (типичными для данного класса препаратов), и, в целом, они быстро проходят при продолжении лечения и доступны для быстрой коррекции.

Выводы

Показана высокая эффективность применения препаратов Эпимил и Эпирамат в сочетании с психокоррекционными программами в терапии пароксизмальных нарушений и коррекции аффективных и когнитивных расстройств у больных парциальной эпилепсией, что позволяет отказаться от назначения транквилизаторов и антидепрессантов и даёт возможность уменьшить количество психофармакологических осложнений, а также улучшить качество жизни больных.

При наличии у больных с эпилепсией эмоциональных расстройств предпочтителен Эпимил, обладающий нормотимическим действием. При наличии у больных с эпилепсией когнитивных расстройств предпочтителен Эпирамат, способствующий улучшению когнитивных функций.

Список литературы

1. *Кожина А.М.* Современные подходы к терапии больных эпилепсией с депрессивными расстройствами / А.М. Кожина, И.Н. Стрельникова // Вісник епілептології. – 2011. – № 1 (35–36). – С. 72–77.
2. *Марута Н.О.* Стан психічного здоров'я населення та психіатричної допомоги в Україні / Н.О. Марута // Нейронews. – 2010. – № 5 (24). – С. 83–90.
3. *Kanner A.* Affective disorders / D. Blumer // *Epilepsy: a comprehensive textbook.* – 2007. – P. 2123–2138.
4. *Діагностика та лікування дорослих пацієнтів з епілепсіями* / А.Є. Дубенко, Т.А. Литовченко, Ю.І. Горанський [та ін.] // Нейронews. – 2012. – № 1 (36). – С. 59–64.
5. *Зенков Л.Р.* Фармакологическое лечение эпилепсии / Л.Р. Зенков // Рус. мед. журн. – 2000. – № 10. – С. 411–417.
6. *Карлов В.А.* Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: Руководство для врачей / В.А. Карлов. – М.: Медицина, 2010. – 720 с.
7. *Коростий В.И.* Клинико-патогенетические особенности депрессивных расстройств у больных эпилепсией / В.И. Коростий, И.Н. Стрельникова // Вісник епілептології. – 2003. – Вип. 1 (3–4). – С. 65–67.
8. *Депрессия и эпилепсия: две стороны одной медали* / Г.Г. Авакян, О.Л. Бадалян, С.Г. Бурд [и др.] // Рус. мед. журн. – 2008. – № 12. – С. 14–19.
9. *Юр'єва Л.М.* Психічні розлади при епілептичному захворюванні / Л.М. Юр'єва, С.Г. Носов. – К., 2009. – 196 с.
10. *Дубенко А.Е.* Диагностика и терапия непсихотических психических расстройств у больных эпилепсией / А.Е. Дубенко, В.И. Коростий // Здоровье Украины. – 2011. – № 1 (16). – С. 54–57.

11. *Зенков Л.Р.* Непароксизмальные эпилептические расстройства: руководство для врачей / Л.Р. Зенков. – М.: МЕДпрессинформ, 2007. – 208 с.
12. *Броди М.* Течение и рациональная терапия эпилепсии / М. Броди // Международный неврологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 72–83.
13. *Cole A.J.* Is epilepsy progressive disease? The neurobiological consequences epilepsy / A.J. Cole // *Epilepsia*. – 2000. – Vol. 41 (Suppl. 2.) – P. S13–S22.
14. *Болдырев А.И.* Психические особенности больных эпилепсией / А.И. Болдырев. – М.: Медицина. – 2000. – 384 с.
15. *Мар'єнко К.М.* Сучасні методики визначення якості життя хворих на епілепсію / К.М. Мар'єнко // Журн. психіатрії і мед. психології. – 2004. – № 2 (12). – С. 35–39.
16. *Чабан О.С.* Принципи психотерапії у хворих на епілепсію з непсихотичними розладами / О.С. Чабан, В.В. Завгородня // Архів психіатрії. – 2010. – Т. 16, № 1 (60). – С. 45–47.
17. *Бурчинский С.Г.* Критерии выбора препарата антиконвульсанта: клинико-фармакологические аспекты / С.Г. Бурчинский // Укр. вестник психоневрологии. – 2008. – Вып. 3. – С. 46–49.
18. *Tellez-Zenteno J.* Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada / J. Tellez-Zenteno, S. Matijevic, S. Wiebe // *Epilepsia*. – 2005. – Vol. 46 (12). – P. 1955–1962.

В.І. Коростій, А.В. Полякова

ІННОВАЦІЙНІ СТРАТЕГІЇ В ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

На підставі результатів обстеження 60 пацієнтів обох статей у віці від 18 до 65 років з парціальною епілепсією в ході лікування із застосуванням Епімілу і Епірамату впродовж 12 тижнів проведена оцінка ефективності та переносимості зазначених лікарняних засобів. Епіміл, таблетки по 0,025; 0,05 і 0,1 г, і Епірамат, таблетки по 0,025; 0,05; 0,1 і 0,2 г, є ефективними і безпечними протисудомними засобами і можуть використовуватися в медичній практиці для лікування хворих з епілепсією з парціальними припадками і афективними та когнітивними порушеннями. При наявності у хворих з епілепсією емоційних розладів перевагу слід надавати Епімілу, що володіє нормотимічною дією, при наявності когнітивних розладів – Епірамату, що сприяє поліпшенню когнітивних функцій.

Ключові слова: епілепсія, антиконвульсанти, Епіміл, Епірамат, ефективність, переносимість, афективні й когнітивні розлади.

V.I. Korostiy, A.V. Polyakova

INNOVATIVE STRATEGY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH EPILEPSY

Based on the results of a survey of 60 patients of both sexes aged 18 to 65 years with partial epilepsy during treatment with Epimil and Epiramat during 12 weeks evaluated the efficacy and tolerability of these drugs. Epimil tablets of 0.025, 0.05 and 0.1 g and Epiramat tablets of 0.025, 0.05, 0.1 and 0.2 g are effective and safe anticonvulsant drugs and can be used medical practice for treatment of patients with epilepsy with partial seizures and affective and cognitive disorders. In the presence of epilepsy in patients with emotional disorders preferred Epimil, which has normotimical action; in the presence of patients with cognitive disorders preferred Epiramat contributing to improved cognitive function.

Key words: epilepsy, anticonvulsants, Epimil, Epiramat, efficiency, portability, affective and cognitive disorders.

Поступила 01.04.13

СУДОВА МЕДИЦИНА

УДК 340.66:616.22-001-036

Н.В. Губин

Харьковский национальный медицинский университет

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ТЕЛЕСНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ В СЛУЧАЯХ ТРАВМ ГОРТАНИ

На основании изучения архивных судебно-медицинских материалов определены частота и виды травм гортани при судебно-медицинской экспертизе живых лиц. Проведён анализ судебно-медицинской экспертной диагностики при определении степени тяжести телесных повреждений, связанных с травмами гортани. Разработан алгоритм научных исследований, направленных на совершенствование судебно-медицинской диагностики повреждений гортани.

Ключевые слова: *травмы гортани, судебно-медицинская экспертиза, заключение эксперта, критерии диагностики.*

Актуальным и перспективным направлением научных исследований в судебной медицине остаётся выявление и обоснование диагностических судебно-медицинских критериев, которые бы позволили объективно и всесторонне определить характер травмы, механизм её возникновения и оценить степень тяжести телесных повреждений в каждом конкретном случае [1, 2]. Обоснование критериев, используемых при экспертизе живых лиц, согласно паспорту специальности 14.01.25 – «Судебная медицина» является одним из основных направлений научных исследований. «Правила судебно-медицинского определения степени тяжести телесных повреждений» (введённые в действие приказом МЗ Украины № 6 от 17.01.1995 г.) не содержат, а возможно, и не должны содержать полного перечня диагностических критериев для учёта особенностей клинического течения каждого возможного повреждения. Не содержат они также оптимального перечня диагностических исследований, которые надо провести пострадавшему для объективной и всесторонней

оценки тяжести телесных повреждений. Это приводит к недооценке степени тяжести телесных повреждений практическими экспертами, особенно с небольшим опытом работы, что является поводом для назначения повторных, обычно комиссионных, судебно-медицинских экспертиз.

Анализ литературных источников [3–7], посвящённых экспертизе живых лиц, авторами которых являются ведущие учёные судебные медики, свидетельствует об отсутствии основательных научных исследований по выявлению и обоснованию диагностических критериев для всесторонней судебно-медицинской оценки степени тяжести телесных повреждений при травмах гортани. Названные травмы характеризуются возникновением достаточно большого спектра открытых и закрытых повреждений, таких как колотые, резаные, колото-резаные ранения, разрывы стенок органов, переломы и вывихи хрящей гортани, нередко сопровождаются опасными для жизни явлениями и требуют тщательной судебно-медицинской диагностики [8–10]. Стойкую утрату общей

© Н.В. Губин, 2013

трудоспособности вызывают такие последствия травм гортани, как её стеноз, нарушения фонации [11, 12].

Целью данного исследования было повышение эффективности судебно-медицинской диагностики при определении степени тяжести телесных повреждений у пострадавших с травмой гортани на основе комплексного исследования её морфологии, особенностей клинического течения, последствий и исходов и, как этап этих исследований, контент-анализ судебно-медицинской экспертизы живых лиц с такой травмой.

Материал и методы. Были проанализированы заключения (акты) судебно-медицинской экспертизы (освидетельствования) по поводу травм гортани из архива ХОБСМЭ. При этом 13 пострадавшим экспертные исследования проведены в 2007–2011 гг. в отделе экспертизы потерпевших, обвиняемых и других лиц, а шести пострадавшим – в 2006–2010 гг. в отделе комиссионных судебно-медицинских экспертиз.

В ходе исследования использовали регистрационный метод – полученные данные заносили в специально разработанные регистрационные карты; метод статистического анализа; клинический метод – анализировали нарушение функции гортани, длительность расстройства здоровья; судебно-медицинский – определяли характер повреждений, анализировали установленную экспертами степень тяжести телесных повреждений.

Результаты и их обсуждение. Анализ наблюдений показал, что в структуре травм шеи ежегодное количество повреждений гортани составляет 0,6 % при проведении экспертных исследований в отделе судебно-медицинской экспертизы потерпевших, обвиняемых и других лиц и 7 % в отделе комиссионных экспертиз ХОБСМЭ. Преобладали травмы гортани у лиц мужского пола – 10 случаев (52,6 % наблюдений), больше половины пострадавших имели трудоспособный возраст – 20–30 лет – 11 случаев (57,8 %). Среди травм гортани на первом месте стоят бытовые травмы. По механизму возникновения повреждений в 10 случаях (52,6 %) имело место ударное воздействие тупых твёрдых предметов на шею (чаще удары пальцами рук, сжатыми в кулак, и

тупыми твёрдыми предметами), в семи случаях (36,8 %) – сдавление шеи руками, в одном случае (5,3 %) – сдавление шеи руками и петлей и ещё в одном (5,2 %) – воздействие острых предметов.

Характер выявленных при судебно-медицинской экспертизе повреждений следующий: у 15 пострадавших (78,9 %) на шее установлено наличие кровоподтёков, ссадин, указывающих на место приложения травматической силы; у одного (5,3 %) имели место странгуляционная борозда и ссадины на шее; у одного (5,3 %) – колото-резаная рана левой боковой поверхности шеи; у трёх пострадавших (15,8 %) каких-либо видимых повреждений на шее не имелось, что затрудняло проведение судебно-медицинской диагностики.

Повреждения гортани были следующими: у одного пострадавшего (5,3 %) с колото-резаной раной шеи имелось проникающее ранение трахеи с повреждением гортани; у 18 пострадавших (94,7 %) с тупой травмой шеи установлен острый посттравматический ларингит; у 5 (26,3 %) установлены кровоизлияния в голосовые связки, их отёчность, выявлены нарушение их подвижности при фонации, гиперемия, отёк слизистой надгортанника; у 2 (10,5 %) – нарушение целостности щитоподъязычной мембраны, переломы щитовидного хряща, отёк, кровоизлияния в голосовые связки, нарушение их подвижности при фонации, кровоизлияния на слизистой глотки; у одного (5,3 %) – перелом левого верхнего рожа щитовидного хряща со смещением и отёком мягких тканей в области щитовидного хряща; у одного (5,3 %) – резкий отёк, стеноз гортани 2-й степени с дисфункцией её нервно-мышечного аппарата, кровоизлияния в области надгортанника и в окологортанной клетчатке; у одного (5,3 %) – гематома, отёк мягких тканей в области черпаловидных хрящей, голосовых связок, нарушение голосовой функции; у одного (5,3 %) пострадавшего имела место разлитая гематома гортани.

Особого внимания заслуживает случай пострадавшей от сдавления шеи петлей и руками девочки, 6 лет, у которой помимо странгуляционной борозды и ссадин на шее и острого посттравматического ларингита экспертами диагностированы признаки механической асфиксии. При этом у девочки

имело место постепенно прогрессирующее нарушение функции центральной нервной системы в результате нарушения мозгового кровообращения в бассейне правой средне-мозговой артерии. Первые симптомы в виде клонических судорог появились спустя два дня от момента травмы, и уже через 15 дней сформировался тетрапарез. По исходу травмы у девочки имелся левосторонний гемипарез.

У двух пострадавших (10,5 %) травма гортани осложнилась развитием перихондрита её хрящей; у двух (10,5 %) по исходу травмы гортани имелся хронический ларингит и ещё у двух (10,5 %) – посттравматический парез мышц гортани.

Обращает на себя внимание, что в предоставляемой экспертам медицинской документации и, соответственно, в заключениях экспертов не всегда делается акцент на характере воспалительного процесса в гортани (катаральный, гнойный, гнойно-некротический). При переломах хрящей гортани не указываются характер перелома, наличие и степень смещения фрагментов. Не делается акцент на наличии и характере вывихов хрящей гортани, которые при этом наиболее часто возникают в перстнечерпаловидном, реже перстнещитовидном суставах. Характер указанных изменений может влиять на степень тяжести телесных повреждений. В ходе экспертиз не всегда проводится такое диагностическое исследование, как компьютерная томография, позволяющая выявить повреждения хрящей гортани. В отдельных экспертизах каких-либо дополнительных исследований, в том числе направленных на установление степени нарушения функций гортани, не проводится. Консультант-отоларинголог при проведении первичных экспертиз привлечён лишь в одном случае, а при проведении комиссионных – в двух случаях.

Поводами назначения комиссионных экспертиз в случаях травм гортани послужили:

- сомнения следователя, адвокатов, обвиняемых лиц в правильности установленной степени тяжести телесных повреждений в ходе первичных экспертиз;
- противоречия выводов эксперта относительно установленного механизма травм гортани при проведении первичной и последующих экспертиз;

- появление дополнительных медицинских данных о течении травмы гортани;
- необходимость установления последствий перенесённой травмы гортани;
- отсутствие в выводах первичной и последующей экспертиз ответов на все вопросы следователя.

При судебно-медицинской экспертной оценке установлена следующая степень тяжести телесных повреждений. Тяжкие телесные повреждения по критерию «опасность для жизни» «Правил...» установлены в одном случае (5,3 %) проникающей травмы трахеи с повреждением гортани и в одном случае (5,3 %) травмы гортани с развитием механической асфиксии.

Повреждения средней тяжести по критерию «длительность расстройства здоровья» «Правил...» установлены экспертами в трёх случаях повреждений гортани (15,8 %), сопровождавшихся переломами щитовидного хряща, в одном наблюдении травмы гортани, сопровождавшейся её гематомой, отёком мягких тканей в области черпаловидных хрящей, в одном случае травмы гортани с резким отёком, стенозом её 2-й степени, дисфункцией нервно-мышечного аппарата, кровоизлияниями в области надгортанника и в окологортанной клетчатке. Длительность расстройства здоровья в этих экспертизах подтверждалась результатами объективных методов исследований, динамикой патологических изменений. На наш взгляд, лишь в этих экспертизах учтены полная продолжительность расстройства здоровья и исходы травм гортани.

Лёгкие телесные повреждения, повлекшие за собой кратковременное расстройство здоровья, установлены в семи случаях травм гортани (36,8 %), сопровождавшихся возникновением острого посттравматического ларингита, при этом в трёх случаях сопровождавшихся кровоизлияниями в голосовые связки. Вместе с тем, в шести случаях тяжесть травмы соответствовала критериям «Правил...», а в одном наблюдении – нет. По нашему мнению, при нахождении пострадавшего с острым посттравматическим ларингитом на лечении свыше 21 дня экспертам необходимо было провести дополнительную судебно-медицинскую диагностику и правильно оценить исход повреждения. Возможно, и

степень тяжести телесных повреждений была бы квалифицирована, как средняя.

Лёгкие телесные повреждения установлены экспертами в четырёх случаях травм гортани (21,1 %) с развитием острых посттравматических ларингитов, при этом в двух случаях сопровождавшихся посттравматической гематомой гортани, в одном случае – кровоизлияниями в голосовые связки, а в одном наблюдении – перихондритом хрящей гортани. В этих случаях у экспертов не было достаточно данных об исходах повреждений гортани, необходимых для судебно-медицинской оценки, а дополнительных контрольных диагностических исследований они не провели. При отсутствии сведений об исходах травмы и невозможности проведения экспертами дополнительных исследований необходимо было отказаться от определения степени тяжести телесных повреждений.

В одном наблюдении эксперты воздержались от установления степени тяжести телесных повреждений из-за несносности исхода травмы с развитием острого посттравматического ларингита, гиперемии, отёка слизистой надгортанника и голосовых связок.

В ходе проведения комиссионных судебно-медицинских экспертиз степень тяжести телесных повреждений в четырёх наблюдениях (21,1 %) оставлена без изменений. В одном наблюдении (5,3 %) степень тяжести телесных повреждений изменена с лёгкой на лёгкую, повлёкшую за собой кратковременное расстройство здоровья. Ещё в одном наблюдении (5,3 %) степень тяжести телесных повреждений изменена с тяжёлой на лёгкую, повлёкшую за собой кратковременное расстройство здоровья в связи с отсутствием, по мнению комиссии экспертов, опасных для жизни явлений у пострадавшего.

В результате разработана алгоритм-программа для проведения научных исследований по выявлению и обоснованию судебно-медицинских диагностических критериев тяжести травм гортани, содержащая:

- анализ клинического течения и исходов травм гортани согласно «Правилам...». На основе анализа выявлены судебно-медицинские диагностические критерии тяжести травм гортани;

- установление частоты возникновения травм гортани, особенностей их клиническо-

го течения и исходов на основе анализа архивного судебно-медицинского материала;

- сопоставление полученных данных при анализе судебно-медицинского архивного материала с клиническими данными; трактование полученных данных;

- проведение судебно-медицинских экспертиз одновременно с комплексным клиническим обследованием пострадавших;

- обоснование судебно-медицинских диагностических критериев определения степени тяжести телесных повреждений при травмах гортани.

Выводы

1. До последнего времени чёткие судебно-медицинские диагностические критерии травм гортани не выявлены, что в отдельных случаях при определении степени тяжести телесных повреждений приводит к произвольным толкованиям «Правил судово-медицинского визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень» экспертами.

2. В судебно-медицинской практике при экспертизе живых лиц превалируют травмы гортани, которые не являются опасными для жизни и нуждаются в тщательной судебно-медицинской оценке их исходов и последствий, что может вызывать трудности у судебно-медицинских экспертов.

3. В отдельных экспертизах имеет место недооценка травм гортани по степени тяжести телесных повреждений экспертами, а в отдельных – степень тяжести завышена.

4. При судебно-медицинской диагностике экспертами не используется весь комплекс современных методов исследования для определения характера и исхода травмы гортани.

5. Необходимо проведение дальнейших исследований в направлении судебно-медицинского анализа всех возможных клинкоморфологических проявлений, исходов травм гортани для выявления и обоснования диагностических критериев определения степени тяжести телесных повреждений.

Перспективность исследования. Проведённые исследования окажут помощь специалистам в области судебной медицины, повысят объективность и доказательную ценность экспертных выводов, улучшат качество судебно-медицинской диагностики травм гортани при экспертизе живых лиц.

Список литературы

1. Актуальные и наиболее перспективные научные направления судебной медицины / В.А. Клевно, С.С. Абрамов, Д.В. Богомолов [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2007. – Т. 50, № 1. – С. 2–9.
2. Обґрунтування діагностичних критеріїв визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень в наукових роботах харківських судових медиків / О.М. Гуров, В.О. Ольховський, М.В. Губін [та ін.] // Бокаріусовські читання: зб. матеріалів Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю «Впровадження сучасних наукових досягнень в судову експертизу» (м. Харків, 10–11 вересня 2009 р.). – Харків, 2009. – С. 306–307.
3. Авдеев М.И. Судебно-медицинская экспертиза живых лиц / М.И. Авдеев. – М.: Медицина, 1968. – 376 с.
4. Руководство по судебной медицине / под ред. В.В. Томилина, Г.А. Пашияна. – М.: Медицина, 2001. – 576 с.
5. Судебно-медицинская экспертиза вреда здоровью: руководство / В.А. Клевно, И.Н. Богомолова, Г.И. Заславский [и др.]; под ред. В.А. Клевно. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 301 с.
6. Хохлов В.В. Судебная медицина: Руководство. Изд. 3-е, перераб. и доп. / В.В. Хохлов. – Смоленск, 2010. – 992 с.
7. James S.H. Forensic Science: An introduction to scientific and investigative techniques / S.H. James, J.J. Nordby. – USA: CRC Press, 2003. – 689 p.
8. Деменков В.Р. Травмы и огнестрельные ранения ЛОР-органов / В.Р. Деменков. – Луганск: Книжковий світ, 2006. – 128 с.
9. Гарюк Г.И. Травматические повреждения гортани, особенности диагностической тактики на современном этапе / Г.И. Гарюк, Т.В. Почуева, А.Г. Бабаева // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. – № 3. – С. 38–39.
10. Говорун М.И. Повреждения ЛОР-органов и шеи в мирное и военное время: руководство для врачей / М.И. Говорун, А.А. Горохов. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 126 с.
11. Зенгер В.Г. Повреждения гортани и трахеи / В.Г. Зенгер, А.Н. Наседкин – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
12. Трунин Е.М. Лечение ранений и повреждений шеи / Е.М. Трунин, А.П. Михайлов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2004. – 160 с.

М.В. Губін

СУДОВО-МЕДИЧНА ОЦІНКА СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ТІЛЕСНИХ УШКОДЖЕНЬ У ВИПАДКАХ ТРАВМ ГОРТАНІ

На підставі вивчення архівних судово-медичних матеріалів визначені частота та види травм гортані при судово-медичній експертизі живих осіб. Проведено аналіз судово-медичної експертної діагностики при визначенні ступеня тяжкості тілесних ушкоджень, що пов'язані із травмами гортані. Розроблено алгоритм наукових досліджень, спрямованих на удосконалення судово-медичної діагностики ушкоджень гортані.

Ключові слова: травми гортані, судово-медична експертиза, висновок експерта, критерії діагностики.

N. V. Gubin

FORENSIC-MEDICAL ESTIMATION DEGREE OF GRAVITY PHYSICAL INJURIES IN CASES LARYNX TRAUMAS

On the basis of studying of archival medico-legal materials, frequency and kinds of traumas of a larynx is defined at a forensic medical examination of alive persons. It was analysed forensic-medical expert diagnostics at definition of a degree of gravity of the physical injuries, which caused traumas of a larynx. The algorithm of the scientific researches, which referred on perfection forensic-medical diagnostics damages of a larynx it was developed.

Key words: traumas of larynx, forensic-medical estimation, conclusion of expert, criteria of diagnostic.

Поступила 23.01.13

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.716:616.314-089.843:666.3.958

П.В. Российский

Харьковская медицинская академия последипломного образования

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОЛИЧЕСТВЕННО-КАЧЕСТВЕННОГО СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛЮСТЕЙ И СКЕЛЕТА У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ПОТЕРЕЙ ЗУБОВ

Проведено рентгенографическое исследование количественно-качественного состояния костной ткани у 35 пациентов с множественной потерей зубов. Выявлено нарушение метаболизма костной ткани скелета в виде остеопении и остеопороза в зависимости от нарастания тяжести адентии. Сделан вывод, что проведение субпериостальной имплантации позволит не только расширить возможности реабилитации пациентов с множественной потерей зубов, но и улучшить качество их жизни.

Ключевые слова: *множественная потеря зубов, субпериостальная имплантация, остеопения, остеопороз.*

На современном этапе отмечается неуклонный рост числа пациентов с множественной потерей зубов, вплоть до полного их отсутствия, что составляет 15–30 % взрослого населения Украины. Среди указанного контингента не только пожилые люди, но и лица социально-активной прослойки общества, нуждающиеся в ортопедической стоматологической реабилитации несъемными протезами в короткие сроки, что достигается с помощью дентальной имплантации [1–4]. Однако множественная потеря зубов сопровождается изменением состояния костной ткани челюстей, нарастанием атрофии альвеолярных отростков, которые препятствуют внутрикостной имплантации и, соответственно, возможности быстрого протезирования. В таких случаях дополнительные опоры могут быть получены в кратчайшие сроки только с помощью субпериостальных имплантатов [5–7]. В этой связи проведение рентгенографической диагностики и выявление нарушений костной ткани челюстей

являются актуальными для выбора наиболее эффективного и прогнозируемого метода дентальной имплантации.

Целью данного исследования было изучение количественно-качественного состояния костной ткани у пациентов с множественной потерей зубов с использованием рентгенографических методов исследования.

Материал и методы. На клинической базе кафедры хирургической стоматологии, челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ХМАПО обследовано 35 пациентов без выраженных соматических заболеваний и вредных привычек, лечившихся с 2008 по 2011 г., с частичной вторичной адентией, сопровождающейся множественной потерей зубов, вплоть до полного их отсутствия. Данный контингент разделён на три клинические группы: 1-я – 11 пациентов с потерей до 10 зубов; 2-я – 11 пациентов с потерей более 10 зубов до полной адентии на одной из челюстей, 3-я – 13 пациентов с беззубыми

© П.В. Российский, 2013

Таблица 2. Общая характеристика жалоб пациентов с множественной потерей зубов

Характер жалоб	Абс. ч.	%
Нежелание пользоваться съёмным протезом	35	100
Нарушение функции полноценного пережёвывания пищи	31	89,7±1,5
Нежелание и боязнь дополнительных операций по увеличению костного объёма	28	80,4±2,1
Нарушение конфигурации лица, западание щёк	27	77,6±0,8
Образование морщин	33	94,2±1,3
Нарушение фонетики	32	92,4±1,2
Субъективная невозможность пользования съёмным протезом из-за рвотного рефлекса	24	69,1±1,5
Неудовлетворительная фиксация ранее изготовленного съёмного протеза	22	63,4±2,4

у 2 [(6,5±0,3) %], хронические заболевания пищеварительного тракта: хронический гастрит у 17 [(48,7±1,3) %], дискинезия желчевыводящих путей у 11 пациентов [(31,2±0,5) %]. У всех 35 (100 %) больных при пальпации увеличения слюнных желез и регионарных лимфатических узлов не отмечалось. Движение нижней челюсти не ограничено и безболезненно. Результаты лабораторных исследований клинических анализов крови и мочи, данных ЭКГ у всех пациентов перед хирургическим этапом были в пределах нормы. По предварительному заключению терапевта и кардиолога, противопоказаний к хирургическому вмешательству не выявлено.

При рентгенографическом исследовании у обследуемых во всех клинических группах отмечали наличие от 1 до 5 мм костного объёма челюсти до анатомических полостей. Для уточнения состояния качества костной ткани у данного контингента проведено денситометрическое исследование позвоночника и шейки бедренной кости. Данные о качественных характеристиках костной ткани челюстей у пациентов 1-й и 2-й групп с множественной потерей зубов, вплоть до полной адентии на одной из челюстей, представлены в табл. 3.

Согласно результатам рентгенографического исследования, представленным в табл. 3, у пациентов с множественной потерей зубов, вплоть до полной адентии на одной из челюстей, определяется высокая частота ухудшения качественного состояния

костной ткани по III–IV типу (D3–D4) в виде истончения кортикальной кости и увеличения объёма рыхлого губчатого вещества. В связи с выявленными количественно-качественными нарушениями костной ткани становятся малоперспективными методы реабилитации с помощью внутрикостной имплантации. Для изготовления несъёмных конструкций протезов в этих условиях подтверждаются показания к применению субпериостальных имплантатов.

Таблица 3. Качественные характеристики костной ткани у пациентов с множественной потерей зубов, вплоть до полной адентии на одной из челюстей

Тип качества костной ткани (класс)	Абс. ч.	%
I (D1)	–	–
II (D2)	–	–
III (D3)	13	58,1±1,4
IV (D4)	9	41,9±1,1
Всего	22	100

Полученные результаты качественных характеристик костной ткани челюстей у пациентов 3-й группы с полным отсутствием зубов представлены в табл. 4.

Согласно результатам рентгенографического исследования, преобладающим типом костной ткани у пациентов с полной адентией обеих челюстей является IV тип (D4)

Таблица 4. Качественные характеристики костной ткани челюстей у пациентов с полным отсутствием зубов

Тип качества костной ткани челюстей	Абс. ч.	%
I (D1)	–	–
II (D2)	–	–
III (D3)	2	14,2±1,8
IV (D4)	11	85,8±0,3
Всего	13	100

с тонким слоем кортикальной кости и рыхлым губчатым веществом, что свидетельствует о неблагоприятном состоянии архитектоники костной ткани для проведения внутрикостной имплантации (табл. 4). Результаты исследования указывают на целесообразность применения субпериостальных имплантатов. Данные денситометрического исследования пациентов с множественной потерей зубов представлены в табл. 5.

Таблица 5. Данные денситометрического исследования состояния плотности костной ткани у пациентов с множественной потерей зубов

Группа	Норма		Остеопения		Остеопороз	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
1-я (n=11)	1	9,1±0,2	8	72,7±1,1	2	18,2±1,2
2-я (n=11)	–	–	9	81,8±0,8	2	18,2±1,2
3-я (n=13)	–	–	4	30,7±0,5	9	69,3±0,8
Всего	1	2,5±0,2	21	59,3±1,2	13	38,2±0,7

Примечание. $p < 0,01$.

Таблица 6. Сравнительная оценка состояния челюстной кости и средних показателей плотности костной ткани скелета у пациентов с множественной потерей зубов

Группа	Состояние челюстей кости	Средние показатели плотности костной ткани скелета (нормальный показатель до 1 SD)	
		Остеопения (от 1 до 2,5 SD)	Остеопороз (более 2,5 SD)
1-я	D3	1,62±0,7	2,51±0,1
2-я	D4	2,08±0,5	2,73±0,1
3-я	D4	2,17±0,2	3,77±0,8

Примечание. $p < 0,01$.

Как следует из данных табл. 5, отсутствие нарушений плотности костной ткани скелета наблюдается лишь среди малой части обследованных 1-й группы с частичными дефектами зубных рядов значительной протяженности. У остальных пациентов с множественной потерей зубов обнаружены нарушения плотности костной ткани скелета преимущественно в виде остеопении и остеопороза. При этом преобладание остеопении наблюдалось среди пациентов 2-й и 1-й групп. Остеопороз скелета с высокой частотой выявляли у пациентов 3-й клинической группы с полным отсутствием зубов.

Выполнена сравнительная оценка средних показателей результатов денситометрических исследований состояния плотности костной ткани скелета и состояния челюстной кости в группах пациентов с множественной потерей зубов с различной адентией (табл. 6.). Её результаты свидетельствуют об уменьшении плотности костной ткани скелета и челюстной кости у пациентов разных групп по мере увеличения тяжести адентии. Чем выраженнее нарушение плотности костей скелета – от остеопении до остеопороза, тем слабее тип кост-

ной ткани челюсти и тем значительнее протяжённость дефекта зубных рядов, вплоть до полной адентии.

Выводы

1. У обстежених пацієнтів з множинною втратою зубів виявлено порушення метаболізму костної ткани: при наростанні адентії від 10 зубів до повного відсутства на одній із щелеп визначається до $(81,8 \pm 0,8)$ % остеопенії і до $(18,2 \pm 1,2)$ % остеопорозу, тоді як у пацієнтів з повним відсутством зубів якість костної ткани скелета погіршується до $(30,7 \pm 0,5)$ % остеопенії і $(69,3 \pm 0,8)$ % остеопорозу.

2. Зниження щільності костної ткани організму відображається на переобладанні D3

і D4 типу якості стану щелепної кістки, що визначає групу ризику для внутрікостної імплантації і свідчить про показання застосування субперіостальних імплантатів.

3. Проведення субперіостальної імплантації дозволить не тільки розширити можливості реабілітації пацієнтів з множинною втратою зубів, але й підвищити якість життя востребованого прошарку суспільства, що веде активну трудову діяльність.

Список литературы

1. Робустова Т. Г. Импантация зубов. (Хирургические аспекты) / Т.Г. Робустова. – М.: Медицина, 2003. – 560 с.
2. Тимофеев А. А. Хирургические методы дентальной имплантации / А. А. Тимофеев. – К.: Червона Рута – Турс, 2007. – 128 с.
3. Основи передпротезної хірургічної підготовки порожнини рота: методична розробка / уклад. І.М. Готь, Я.Е. Варес, М.М. Угрин та ін. – Львів, 2008. – 52 с.
4. Неспрядько В.П. Дентальна імплантологія. Основи теорії та практики / В.П. Неспрядько, П.В. Куц // Харків: Контраст, 2009. – 314 с.
5. Суворов О. Современная практика субперіостальної імплантації / О. Суворов // Новое в стоматологии. – 2009. – № 4. – С. 1–26
6. Лісова І. Г. Клінічні умови для субперіостальної імплантації пацієнтів із зубощелепними дефектами значної протяжності та повної вторинної адентії / І. Г. Лісова, П. В. Російський // Матер. НПК стоматологів Закарпаття з міжнародною участю, 16–17 квітня 2010 р. – Ужгород, 2010. – С. 248–250.
7. Лесовая И. Г. Клинические особенности получения оттиска на хирургическом этапе субперіостальної імплантації / И. Г. Лесовая, П. В. Російський // Сб. научн. работ Института стоматологии НМАПО им. П.Л. Шупика. – К., 2010. – С. 79–85.

П. В. Російський

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА КІЛЬКІСНО-ЯКІСНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЩЕЛЕП І СКЕЛЕТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЧИСЛЕННОЮ ВТРАТОЮ ЗУБІВ

Проведено рентгенографічне дослідження кількісно-якісного стану кістки у 35 пацієнтів із численною втратою зубів, у яких виявлено порушення метаболізму кісткової тканини скелета у вигляді остеопенії і остеопорозу залежно від наростання тяжкості адентії. Зроблено висновок, що проведення субперіостальної імплантації дозволить не тільки розширити можливості реабілітації пацієнтів з численною втратою зубів, але й покращити якість їхнього життя.

Ключові слова: численна втрата зубів, субперіостальна імплантація, остеопенія, остеопороз.

P. V. Rossiyskiy

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE QUANTITATIVE AND QUALITATIVE STATE OF BONE TISSUE OF JAW AND SKELETON IN PATIENTS WITH MULTIPLE TOOTH LOSS

It was examined x-ray study of the quantitative and qualitative state of the bones in 35 patients with multiple tooth loss, in which the infringement of metabolism of the bone tissue skeleton in the form of osteopenia and osteoporosis depending on the length and location of the defect of dentition. The conclusion is drawn that carrying out subperiosteal implantation will allow not only to expand possibilities of rehabilitation of patients with multiple loss of teeth, but also to improve quality of their life.

Key words: multiple loss of teeth, subperiosteal implants, osteopenia, osteoporosis.

Поступила 15.02.13

ІЗ ІСТОРІЇ МЕДИЦИНИ

УДК 617(092)(477.5)

*З.П. Петрова, Л.И. Чумак**Харьковский национальный медицинский университет***ВЫДАЮЩИЙСЯ ХАРЬКОВСКИЙ ХИРУРГ И ОБЩЕСТВЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ
ЗАСЛУЖЕННЫЙ ПРОФЕССОР В.Ф. ГРУБЕ**

В.Ф. Грубе (1894 г.)

История харьковской медицины, предпосылки быстрого развития которой были заложены более 200 лет назад созданием Харьковского университета с медицинским факультетом, включает в себя много славных страниц. Одну из них вписал своей деятельностью выдающийся хирург, учёный, педагог, врач-общественник Вильгельм Фёдорович Грубе. С его именем связаны радикальные преобразования хирургии в нашем городе, которые включили новейшие для того времени и не утратившие поныне своего значения достижения науки: введение антисептики и асептики, внедрение полостных операций, резкое снижение послеоперационной летальности. По инициативе В.Ф. Грубе была создана прогрессивная организация – Харьковское медицинское общество, отметившее недавно своё 150-летие. Благодаря профессору Грубе медицинский факультет Харьковского университета получил средства на постройку четырёх клиник, что сделало возможным

не только удовлетворить потребности преподавания основных клинических дисциплин, но и значительно улучшить квалифицированную медицинскую помощь населению города.

Вильгельм Фёдорович Грубе родился 30 мая 1827 г. в с. Нейгуш Курляндской губернии в бедной семье. После окончания городского училища он в 11-летнем возрасте поступил в Рижскую гимназию, которую закончил с отличием в 1845 г. В том же году он поступил в Дерптский университет (Дерпт – ныне г. Тарту в Эстонии) на богословский факультет, но через год перешёл на медицинский. Будучи студентом двух последних курсов, В.Ф. Грубе добился таких успехов в медицинских науках, что был допущен к работе ординатора в хирургической и глазной клиниках. В год окончания университета, в 1850 г., он защитил диссертацию и был удостоен степени доктора медицины, а в 1851 г. защитил ещё одну диссертацию, получив степень доктора медицины и хирургии.

Окончив университет, В.Ф. Грубе, как казённокоштный студент, поступил на морскую службу и в 1852 г. был назначен врачом на фрегат «Камчатка», на котором совершил двухлетнее плавание. Во время стоянок корабля в зарубежных портах он посещал университетские города и знакомился с клиниками и госпиталями, пополняя своё образование.

© З.П. Петрова, Л.И. Чумак, 2013

Настойчивость В.Ф. Грубе в овладении знаниями не осталась незамеченной, и в 1854 г. он был назначен ординатором, а через полгода – помощником главного врача Кронштадтского военного госпиталя. В 1855 г. ему было поручено заведование хирургическим отделением госпиталя на 1000 кроватей, куда ежедневно поступало около 50 больных. Молодой хирург использовал широкое поле деятельности, открывшееся перед ним, не только для совершенствования оперативной техники, но и для научных исследований в области патологической анатомии. В 1854–1856 гг. В.Ф. Грубе было поручено руководить практическими занятиями по оперативной хирургии для морских врачей и читать фельдшерам десмургию. Тогда и проявился у него интерес к преподавательской работе. Во время Крымской войны (1853–1856 гг.) В.Ф. Грубе назначили главным хирургом Кронштадта, Ревеля (ныне Таллинн) и Свеаборга с главным местопребыванием в Кронштадте. Но Грубе, стремившийся к добросовестному выполнению врачебных обязанностей, а не только к продвижению по служебной лестнице, подал докладную записку, в которой доказывал физическую невозможность быть одновременно в столь далеко отстоящих друг от друга местах. Его аргументы возымели действие, и он был оставлен главным хирургом в Кронштадте. По окончании войны Грубе продолжал военную службу, но, несмотря на большие возможности карьерного роста, не чувствовал удовлетворения. Всё более настойчиво влекла его к себе научно-педагогическая деятельность [1].

Возможность заняться любимым делом вскоре появилась. В 1858 г. Харьковский университет объявил конкурс на вакантную должность профессора хирургической кафедры. В.Ф. Грубе подал работу на конкурс, прочитал три пробные лекции в Медико-хирургической академии в Петербурге и 28 марта 1859 г. был единогласно избран экстраординарным профессором по кафедре оперативной хирургии и хирургической клиники. Кроме него на кафедру претендовали ещё 3 хирурга, среди которых был Пабо*, рекомендованный министру Н.И. Пироговым, но Совет Харьковского университета отдал предпочтение В.Ф. Грубе [1]. Совет профессоров в своём выборе не ошибся. Очень быстро начинающий профессор завоевал прочный авторитет у коллег и уже через полгода (22 сентября 1859 г.) был избран ординарным профессором той же кафедры [1]. С этого времени в течение 39 лет деятельность В.Ф. Грубе была тесно связана с Харьковом и Харьковским университетом. Молодой, но уже вполне сложившийся хирург, сделавший около 10 000 операций, взялся за преобразование кафедры, с тем чтобы привести её в соответствие с требованиями науки. Тесная, неблагоустроенная, находящаяся в ветхом здании клиника разительно изменилась, настолько, что вызывала удивление и восхищение современников. Все новейшие достижения науки в методах лечения ран и оперирования смело внедрялись профессором Грубе в клиническую практику. Будучи беззаветно преданным хирургии, он основную тяжесть оперативной работы брал на себя. В отчёте о работе факультетской хирургической клиники, поданном В.Ф. Грубе в 1867 г., приведены данные, что за этот период в клинике выполнены 458 операций, из них профессором 423 [1].

* В литературе можно встретить утверждение, что «соперником» В.Ф. Грубе в конкурсе на кафедру был Ю.К. Шимановский. По-видимому, М.Б. Фабрикант [8], описывая события 70-летней давности, привёл этот факт, понадеявшись на память: имя Ю.К. Шимановского как ученика Н.И. Пирогова было широко известно, и, когда речь зашла о претенденте, рекомендованном Н.И. Пироговым, автор допустил неточность. Один из авторов публикуемой статьи в работе [5] под влиянием авторитета ученика В.Ф. Грубе М.Б. Фабриканта повторил это утверждение. При более глубокой проработке вопроса нами отдано предпочтение сведениям, изложенным в хронике медицинского факультета по годам [1, с. 53], ибо автор её, М.А. Попов, известный своей педантичной точностью, пользовался: 1) архивом Харьковского университета и 2) «Записками Императорского Харьковского университета» за все годы издания по 1904 г. включительно, т. е. документами того времени, когда проходил вышеупомянутый конкурс. Кроме того, М.А. Попов приводит такие подробности о конкурсе, почерпнуть которые можно было только из подлинных документов, поэтому именно его данные мы сочли достоверными.

Многое сделал В.Ф. Грубе и для улучшения преподавания хирургии. Его талантливый ученик Н.П. Тринклер писал: «С вступлением в число преподавателей молодого, энергичного и высокообразованного хирурга В.Ф. Грубе деятельность факультетской жизни сильно оживилась. Хотя он и был избран факультетом и советом на кафедру клинической хирургии, но по приезде своём в Харьков в течение двух лет, до возвращения И.К. Зарубина из-за границы, читал курс теоретической хирургии, который представлял собой образец блестящих, энциклопедически продуманных страничек по разным отделам хирургии» [1].

Заняв прочное место в профессорской коллегии и заслужив репутацию высокообразованного хирурга с широкой эрудицией, В.Ф. Грубе неутомимо продолжал углублять и совершенствовать свои знания. Каникулярное время он использовал для заграничных научных командировок. Он посетил Германию, Австрию, Францию, Англию, Шотландию, Пруссию, причём знакомился не только с крупными научными центрами Европы, но останавливался и в других городах, где работали известные клиницисты и больничные врачи. Из представленного учёным в факультет отчёта видно, что он не ограничивал своих научных интересов только предметами своей основной специальности – хирургией и офтальмологией, но изучал физиологию, нормальную и патологическую анатомию, гинекологию, ларингологию, внутренние, кожные, нервные болезни, ортопедию [1].

Глубокие познания В.Ф. Грубе в разнообразных отраслях медицины были известны и ценимы его коллегами по факультету, так что ему на время отсутствия постоянного заведующего поручали руководство другими кафедрами. В 1862 г. он в течение полугода заведовал акушерской клиникой, а весь 1872 г. – терапевтической клиникой [1].

Продолжал профессор Грубе совершенствоваться и в области военной хирургии. Во время франко-прусской войны в 1870 г. он работал в английском отделе Красного Креста. Он посетил все резервные лазареты, детально ознакомился с организацией работы в них, с особенностями ухода за ранеными и способами их транспортировки. Накопленный опыт он применил во время русско-турецкой войны в 1877 г., принял участие в оказании медицинской помощи на Кавказе, затем в Задунайской армии, во время сражения под Плевной (ныне Плевен), заведовал дивизионным лазаретом, перевязочным пунктом, временным госпиталем, а вернувшись в Харьков, руководил отделением на 25 кроватей для тяжелораненых, организованным местным филиалом Красного Креста [1].

После окончания командировки на театр военных действий Вильгельм Фёдорович вернулся к любимой преподавательской и лечебной деятельности на кафедре факультетской хирургической клиники Харьковского университета. Когда в 1877 г. истёк 25-летний срок его службы, профессор Грубе был оставлен факультетом в штате ещё на 5 лет, а затем его оставляли на службе каждое пятилетие вплоть до его смерти [1].

В 1893 г. при производстве септической операции Грубе заразился, перенёс тяжелейшую болезнь, после которой здоровье его оказалось подорванным. Но он не оставлял работу, ибо мысль провести остаток жизни в бездеятельности была ему нестерпима. При малейшем физическом напряжении он задыхался, но всё же ехал в клинику и шёл на операцию. Занятие любимым делом вливало в него новые силы. Его ученик М.Б. Фабрикант о последнем периоде жизни учителя вспоминал: «...Он совершенно преображался, когда входил в операционную и брался за нож. Это была победа духа над телом. Перед нами опять вырастала величественная фигура того Грубе, который в блестящем периоде своей деятельности приводил в восторг даже своих противников» [1]. Следуя своему высокому призванию, замечательный врач и учёный до последних дней жизни не прекращал помогать больным и учить молодёжь нелёгкому мастерству хирурга. Умер заслуженный профессор Вильгельм Фёдорович Грубе 28 апреля 1898 г.

Как практикующий хирург и преподаватель хирургии В.Ф. Грубе приобрёл прочный и заслуженный авторитет в глазах как коллег-профессоров и студентов в Харькове и России, так и во мнении зарубежных специалистов. По случаю 35-летнего юбилея ему прислали приветствия Дж. Листер из Лондона, Ж. Шарко из Парижа, Р. Вирхов и Э. Бергман из Германии, В.Л. Грубер и В.К. Анреп из Петербурга, Н.В. Склифосовский и А.А. Бобров из Моск-

вы и др. [2]. Спасение здоровья и жизни страждущих, стекавшихся к нему со всех концов огромной страны и буквально осаждавших его клинику, профессор Грубе не отделял от задач преподавания – передачи своего многолетнего опыта будущим хирургам. Эта особенность подхода врача-педагога к задачам хирургии отмечена в адресе харьковских врачей по случаю 35-летия его научно-педагогической деятельности. На праздновании, состоявшемся 17 января 1888 г., адрес этот прочитал проф. Л.Л. Гиршман. Вот отрывок из адреса: «Всегда Вы старались согласовать цели лечебные с педагогическими задачами, не эксплуатируя клинический материал, как жертву хирургического эксперимента: щадя больного, изучая весь комплекс представляемых симптомов, тщательно и строго критикуя достоинства отдельных припадков и жалоб, старательно разбирая показания и противопоказания к тому или другому способу лечения и избирая тот, который, согласно научным воззрениям, принимался за лучший, – Вы приучали слушателей к зрелому разбору той сложной задачи, какую представляет собой болезнь. Смелый и предприимчивый оператор, хладнокровный, спокойный и находчивый в минуты угрожающей больному опасности, Вы, тем не менее, всегда смотрели на хирургический инструмент, как на обоюдоострое орудие, способное столько же помочь в умелых, сколько и повредить в неопытных руках. Являясь художником оперативной техники, Вы строго держались правила – привить ученикам ту мысль, что хирургия – не только наука, но и искусство, что хирургическая техника складывается из массы мелочных приёмов и что точное соблюдение последних обеспечивает не только эстетическое, но и прогностическое значение операции» [2]. Хотелось привести эту цитату целиком, ибо в ней выделены принципы подхода к хирургическому лечению, которыми В.Ф. Грубе пользовался в своей практике и которые создали ему славу хирурга-чудотворца, благодетеля человечества. Его ученик проф. А.Г. Подрез вспоминал: «Нужно быть очевидцем и участником практической деятельности Вильгельма Фёдоровича Грубе, чтобы иметь понятие о том необычайном доверии, которое он умел вселять в своих пациентов: почти не приходилось встречать примеров, чтобы его пациенты отказывались от операции, если профессор Грубе находил нужным производство таковой; с другой стороны, вера в его искусство была так велика, что никакая операция не казалась невозможной в его руках, и многие больные принимали его отказ от операции с недоверием, не допуская, что существуют пределы и для его искусной руки» [3].

Одним из примеров огромного авторитета Вильгельма Фёдоровича в среде российских хирургов может служить тот факт, что на консилиум к тяжелобольному Н.И. Пирогову наравне с Н.В. Склифосовским был приглашён и В.Ф. Грубе [4].

Всё новое, передовое, что появлялось в науке того времени, чрезвычайно богато открытиями и достижениями, привлекало к себе внимание профессора Грубе. Он обладал удивительным умением определять научную и практическую ценность как новых методов, так и новых идей и, убедившись в их эффективности, использовать в своей клинике и на факультете. Уже в 1862 г. он выступил с предложением об устройстве госпитальной хирургической клиники в городской больнице. Эта идея смогла быть реализована только в 1877 г. созданием госпитальных клиник (терапевтической и хирургической) в больнице Красного Креста, которые в 1879 г. были переведены в Александровскую больницу (ныне 1-я городская клиническая). В 1870 г. В.Ф. Грубе активно поддержал Л.Л. Гиршмана, который ходатайствовал об организации глазной клиники, что и было реализовано в 1872 г. [5].

Впервые в Харькове в клинике В.Ф. Грубе в 1867 г. был введён антисептический способ оперирования и лечения ран. В его же клинике в 1890 г. был установлен стерилизационный аппарат, что ознаменовало для харьковской хирургии переход к ещё более прогрессивному способу – асептике. Во внедрении асептики в практику вместе с В.Ф. Грубе приняли участие его ученики Н.П. Тринклер, М.М. Кузнецов, Н.Н. Филиппов [5]. По отчётам о работе клиники можно проследить, какие благотворные для больных изменения в исходах лечения произошли в результате внедрения этих способов. Так, при удалении камней в доантисептический период летальность составляла 13 %, в антисептический – 7 %, в асептический – 1 %; при лапаротомиях – соответственно 40, 15 и 2 % [5].

Введение антисептики и асептики открыло возможность широкого развития полостной хирургии, в частности абдоминальной. Ещё в доантисептический период в апреле 1864 г. В.Ф. Грубе произвёл овариотомию с благоприятным исходом. Это была первая в Украине и вторая в России успешная овариотомия [6]. В асептическую эру Грубе широко оперировал на внутренних органах, произвёл спленэктомию, холецистэктомию, нефрэктомию, струмэктомию и другие операции на печени и поджелудочной железе [5]. Грубе первым опубликовал сообщение о разработанном им методе первичной обработки огнестрельных ран [9]. Вместе с А.Г. Подрезом он первым начал проводить резекцию суставов при костном туберкулёзе. В.Ф. Грубе по праву может считаться одним из основателей учения о грыжах [6].

В факультетской хирургической клинике самым профессором и его учениками были исследованы и применены различные способы анестезии. В.Ф. Грубе изучил и использовал закись азота (1871), провёл первую в Харькове операцию под наркозом закисью азота. Ему принадлежит работа «К учению о хлороформировании» (1897). Из его клиники в 1886 г. вышла работа Ф.Я. Барского, в которой сообщалось о местном применении 1–2%-ного раствора кокаина при проведении многих несложных операций [5].

В 1896 г. для клиники В.Ф. Грубе был приобретён большой индукционный аппарат Румкорфа и все необходимые принадлежности для получения рентгеновских лучей, чтобы иметь возможность воспользоваться этим открытием для хирургических целей [7]. Уместно напомнить, что открытие *x*-лучей, удостоенное Нобелевской премии, было сделано В.К. Рентгеном в 1895 г. Так в очередной раз проявились отмеченные современниками прозорливость В.Ф. Грубе, умение оценить значимость всего нового, что появлялось в литературе.

Профессор В.Ф. Грубе создал научную школу, подготовил выдающихся хирургов-учёных, которые продолжали развивать его идеи и принципы. Учениками В.Ф. Грубе были Н.П. Тринклер, А.Г. Подрез, А.И. Дудукалов, М.М. Кузнецов, Б.Г. Пржевальский, М.Б. Фабрикант, Н.Н. Филиппов и многие другие талантливые хирурги [5].

Огромный авторитет и всеобщее уважение создала профессору Грубе его многосторонняя общественно полезная деятельность, которая выходила далеко за рамки университетских дел, благотворительно влияла на жизнь города.

Благодаря инициативе и содействию В.Ф. Грубе крошечный приют сестёр милосердия, существовавший тогда в городе, был в 1886 г. преобразован в Харьковскую общину сестёр милосердия Красного Креста и при ней открыта амбулаторная лечебница с бесплатной выдачей лекарств бедным больным. С открытием лечебницы проф. Грубе принял на себя заведование и руководил ею в течение более 12 лет. Он был товарищем председателя Харьковского отдела Красного Креста. В.Ф. Грубе приложил много сил и энергии к созданию стационарной больницы при Общине, это начинание было претворено в жизнь, но уже после кончины профессора [10].

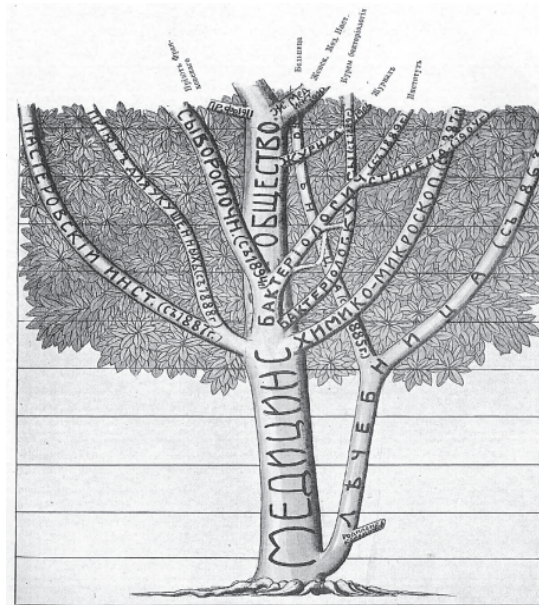
Неоспоримой заслугой В.Ф. Грубе перед врачебной общественностью Харькова и городом в целом было его участие в создании и деятельности Харьковского медицинского общества. Вскоре после приезда в Харьков, в сентябре 1860 г. В.Ф. Грубе выступил перед городскими врачами и профессорами медицинского факультета с предложением об учреждении общества, что встретило горячую поддержку. В.Ф. Грубе вместе с В.А. Франковским и Г.С. Рындовским составили проект устава, который был утверждён в марте 1861 г., а 27 мая состоялось первое заседание общества. С самого начала своей деятельности Харьковское медицинское общество поставило перед собой благородную цель не только способствовать научному и практическому совершенствованию своих членов, но и наладить медицинскую помощь нуждающимся слоям населения города. Профессор Грубе был многолетним председателем Харьковского медицинского общества: в 1864–1867 и 1869–1889 гг., в 1891 г. он был избран пожизненным почётным председателем общества. Все без исключения учреждения общества, организованные в эти годы, были созданы при деятельном участии В.Ф. Грубе. Медицинское общество учредило амбулаторную лечебницу (1863), больницу (1885), Пастеровский институт (1887), Химико-микроскопический институт (1887), Бактериологический институт (1889). В научной жизни общества В.Ф. Грубе также принимал самое деятельное участие. Он сделал на его заседаниях

много докладов, имевших существенное значение для медицинской науки и практики. В оценке влияния В.Ф. Грубе на деятельность Харьковского медицинского общества его современники были единодушны: «Все главные учреждения Общества, его направление и традиции возникли при нём и при его участии [11]. Следует подчеркнуть, что Харьковское медицинское общество оказало огромное влияние на развитие общественно-медицинской мысли далеко за пределами Харькова.

Осенью 1888 г. В.Ф. Грубе представилась возможность совершить ещё одно благое дело, принесшее несомненную пользу университету и населению города. Эта возможность появилась благодаря исключительному организаторскому таланту Вильгельма Фёдоровича, который он проявил при оказании медицинской помощи пострадавшим во время крушения императорского поезда 17 октября 1888 г. Об этом он написал брошюру [12], в которой сразу оговорил, что ставил целью описать только медицинские вопросы, не касаясь причин и событий самого крушения. Правда, В.Ф. Грубе вскользь заметил, что события эти сразу обросли легендами, которые подхватила пресса. Крушение поезда, в котором император Александр III с семьёй возвращался из Крыма в столицу, произошло недалеко от Харькова, у станции Борки. Эта катастрофа потрясла всю страну. Её масштабы были весьма значительны: 21 человек был убит, 23 получили серьёзные ранения (настолько серьёзные, что двое из них умерли в больнице), у 14 были лёгкие ранения. Императорская семья не пострадала, в ознаменование чего во всех храмах России прошли благодарственные богослужения. Из сопровождавших царя лиц пострадал один человек – барон К.И. Шернваль – косвенный виновник происшедшего, ибо служил главным инспектором российских железных дорог. Остальные раненые были из обслуживающего персонала: лакеи, повара, официанты, служащие на кухне, кондукторы, слесари и др.

Сразу же после катастрофы была поднята тревога, и вскоре к месту крушения прибыло около 100 солдат пехотного Пензенского полка со своими офицерами. Немедленно под руководством императора солдаты приступили к освобождению раненых и убитых из-под обломков разбитых вагонов. Вскоре раненые были размещены внизу насыпи, под откосами.

Погода в тот день была ненастная и в течение дня только ухудшалась: шёл проливной дождь, дул холодный, пронизывающий ветер, а раненые лежали на мокром глинистом дне балки. По приказанию императора разведены были костры, раненые прикрыты запасными шинелями солдат. Из задержанного на ст. Борки товарно-пассажирского состава, пропускавшего императорский поезд, высадили пассажиров, а сам состав отправили к месту крушения. В нём находились рабочие,



Учреждения Харьковского
медицинского общества



Карта Харьковской области
(в левом нижнем углу станция Борки)

которые должны были помочь солдатам погрузить пострадавших в вагоны. С ними приехал и врач, доктор Бирюкович, у которого с собой был только карманный набор инструментов и немного перевязочного материала. Прибывшие ранее фельдшеры имели лишь немного ваты и марли. Ни одного из современных антисептических средств в достаточном количестве не оказалось. То есть наблюдалась ставшая дурной традицией российская неразбериха и нерасторопность. Врач, ввиду недостатка бинтов и марли, вынужден был ограничиться перевязками только наиболее тяжёлых раненых. Он занялся переноской раненых и убитых. Неопытные солдаты, не подготовленные к роли санитаров, должны были поднять на насыпь более 10 метров высотой по мокрому скользкому склону 37 человек и 21 мёртвое тело. Когда эта работа была закончена, на новом месте снова развели костры, чтобы хоть немного согреть коченеющих раненых.



Место крушения императорского поезда

Императорская семья проявила завидное благородство. Император оставался возле раненых до тех пор, пока последний из них не был перенесён в вагон. Императрица, поскольку перевязочного материала было мало, передала для этой цели чистое постельное бельё, сохранившееся в уцелевших вагонах. Она же прислала вино, коньяк, хлеб и сыр для подкрепления сил раненых. Императорская чета обошла всех раненых, утешая и ободряя их.

Особенно тяжёлой оказалась работа по погрузке пострадавших в вагоны. Двери в них были настолько узкими, что ни носилки, ни диванчики из разбитых вагонов не входили туда. Пришлось воспользоваться доской от разбитого стола из императорской столовой, на которой с трудом удавалось продвинуть раненых сквозь узкое дверное отверстие. Причём это можно было сделать, только подняв импровизированные носилки выше уровня перил. Для этого возле каждого вагона сооружали особые подставки для носильщиков, которые поднимали доску с раненым и передавали другой группе солдат, находившихся на площадке. Для такой погрузки на каждого раненого требовалось не менее 12 человек.

К концу погрузки прибыл из Харькова санитарный поезд Министерства путей сообщения, в котором был только один вагон, приспособленный для перевозки тяжелораненых. Туда и перенесли четверых наиболее опасно пострадавших.

Когда все раненые были размещены в вагонах, а мёртвые погружены в передний вагон, оба поезда были сцеплены и отправлены в Харьков. На ст. Борки этот поезд встретился с экстренным составом, в котором ехала группа университетских хирургов во главе с В.Ф. Грубе. Профессор получил телеграмму, вызывавшую его на место крушения, только в 4 часа дня (крушение произошло в 13 часов пополудни), а уже в половине пятого выехал с экстренным поездом со своими ординаторами (Тринклером, Раковским, Кононенко, Демьяновым и Герратом) и несколькими студентами-медиками четвёртого курса.

С этого времени в оказании помощи раненым произошёл крутой перелом. Профессор Грубе привёз с собой большой запас перевязочного материала и антисептических средств, а также необходимые инструменты. Экстренный поезд прибыл на ст. Борки в 17.45, где застал длинный состав, переполненный ранеными и убитыми. Прежде всего В.Ф.Грубе отправил телеграмму ординаторам своей клиники с распоряжением приготовить кровати для приёма раненых. Одной группе приписывалось выехать на вокзал с носилками, а другой приготовить свежий перевязочный материал, постельное и нательное белье и т. д.

Имея в своём распоряжении многих помощников, В.Ф. Грубе наладил отвечающую современным требованиям помощь пострадавшим. Переходя из вагона в вагон, он осматривал раненого и давал распоряжения, какая конкретно помощь тому требуется. После тщательной очистки раны и её дезинфекции накладывали свежую повязку. Проф. Грубе постоянно следил за правильным исполнением предписанного. Работа проводилась уверенно, быстро, умело, она продолжалась и во время движения поезда к Харькову. За этот срок всем раненым заново была оказана теперь уже квалифицированная медицинская помощь. Обработка ран была проведена настолько надёжно, в соответствии с современными правилами антисептики, что у многих раненых последующее заживление прошло без лихорадки и каких-либо осложнений.

Тотчас по прибытии на вокзал проф. Грубе занялся высадкой раненых с поезда. Для сокращения пути транспортировки пострадавших каждый вагон по очереди подавался ко входу в императорские помещения, и раненые на носилках осторожно переносились на вокзал.

Ординаторы сообщили В.Ф. Грубе, что в клинике для приёма раненых удалось освободить 9 кроватей. Тогда он занялся распределением больных: в руководимую им факультетскую хирургическую клинику были отправлены 9 тяжелораненых; только одного умирающего, который бы не вынес длительной транспортировки, отправили в Александровскую больницу, куда отнесли ещё троих пострадавших; в железнодорожную больницу отправили 10 человек; 14 легкораненых для отдыха и перевязки были отправлены в Александровскую и железнодорожную больницы, на другой день они уехали.

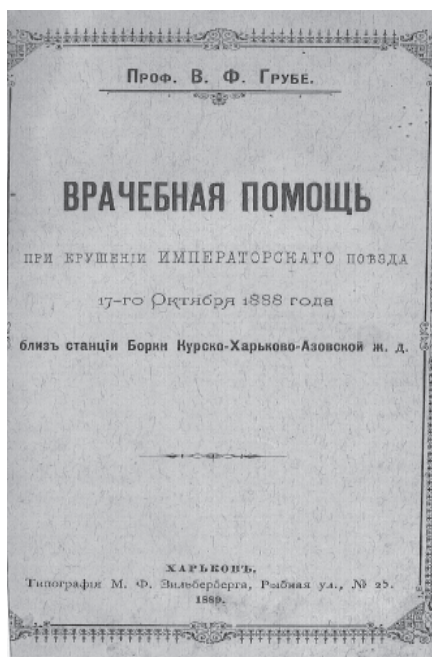
Под непосредственным наблюдением В.Ф. Грубе каждого раненого осторожно укладывали на носилки и 4 носильщика несли их в факультетскую хирургическую клинику, которая находилась далеко от вокзала – на Университетской горке. Группу сопровождали ещё 4 человека, которые должны были сменять уставших носильщиков. Ручная переноска была избрана, чтобы избежать тряски на булыжных мостовых, мучительной для пострадавших, многие из которых имели переломы.

Когда все раненые под наблюдением В.Ф. Грубе были отправлены в больницы, он поручил доктору Кононенко организовать обмывание убитых (21 человек) и проследить за исполнением всех христианских обрядов, поскольку на следующий день их тела в гробах нужно было отправить в Петербург.

После этого проф. Грубе около 10 часов вечера отправился в клинику, чтобы лично проследить за окончательным этапом обработки ран пострадавших. Раненые были снова внимательно осмотрены. Каждая царапина рассматривалась как возможный источник инфекции. Проф. Грубе наравне со всеми своими ординаторами занимался тщательной очисткой и дезинфекцией повреждений. После этого всем раненым были наложены антисептические повязки. Несмотря на то, что в процедуре участвовало большое число врачей, работа затянулась на три часа с лишним, и раненые, которых накормили и напоили, только в половине второго ночи смогли получить долгожданный отдых.

На следующий день, едва придя в себя от пережитого, раненые заявили проф. Грубе и врачам, что император обещал посетить их в больнице. И хотя врачи не очень в это верили, раненые твердо стояли на своём.

Через день после крушения, 19 октября, жители Харькова стали заполнять Университетскую улицу, желая приветствовать императорскую семью. Их ожидания не были напрасными. Сначала царская семья посетила ближайшую к станции железнодорожную больницу. Высоких особ сопровождали профессор университета – В.Ф. Грубе и И.К. Зарубин, руководитель госпитальной хирургической клиники, расположенной в Александровской больнице. Александр III



Брошюра В.Ф. Грубе

и утешая каждого из них. Для всякого нашлось у них сострадательное слово и ободряющая улыбка» [12].

Выйдя из клиники и посетив Университетскую церковь, царствующие особы отправились в Александровскую больницу, где также обошли и утешили находившихся там раненых.

Посещение это оказало благотворное влияние на душевное состояние и здоровье раненых. Проф. Грубе пишет: «Если бы кто-нибудь увидел раненых в тот день, он пришел бы, наверное, к заключению, что все они получили лёгкие повреждения».

Действительно, стоны и вздохи уступили место душевному удовлетворению и спокойствию; лица оживились, полилась беседа, точно крушение случилось давным-давно» [12]. Такая значительная перемена к лучшему в состоянии раненых удивила и обрадовала В.Ф. Грубе. Он высказал уверенность, что положительные сдвиги в настроении способствовали более скорому выздоровлению раненых. В этом наблюдении можно найти достоверное подтверждение влияния психики на телесное здоровье. Не случайно военные

хирурги заметили, что раны в побеждающей армии заживают быстрее, чем в армии, терпящей поражение.

Положительный душевный настрой раненых, тщательное наблюдение за малейшими изменениями в состоянии их здоровья, постоянный врачебный надзор, осуществляемый В.Ф. Грубе, чей авторитет опытного хирурга был непререкаем для врачей его клиники, своевременно вносимые коррективы в способы лечения, заботливый уход привели к прекрасным результатам: подавляющее большинство раненых за два месяца настолько поправились после серьёзных повреждений, что смогли вернуться к местам своей службы.



Университетский флигель (слева), в котором располагались первые клиники медицинского факультета (справа университетская церковь)

События, связанные с крушением императорского поезда, имели далеко идущие последствия для Харьковского университета. Дело в том, что клиники, развёрнутые в старых тесных зданиях, не удовлетворяли ни потребности преподавания при значительно возросшем числе студентов-медиков, ни нужды населения города и губернии в медицинской помощи. Университет неоднократно обращался в Министерство народного просвещения с обоснованными прошениями о выделении средств на строительство новых клиник, но получал отказ. И только вмешательство царя, воочию убевдившегося в непригодности старых клиник, помогло в решении проблемы. Организаторский талант В.Ф. Грубе, согласованность действий его помощников, быстро налаженная квалифицированная помощь пострадавшим произвели впечатление на Александра III. После доклада проф. Грубе, дававшего пояснения о состоянии раненых во время визита императорской семьи в его клинику, Александр III дал разрешение на постройку новых клиник.

Современники высказывали твёрдое убеждение, что именно личное влияние В.Ф. Грубе, его непосредственное участие и заинтересованность в возведении новых клиник позволили осуществиться этому чрезвычайно важному для университета проекту.

Осенью 1893 г. в совете университета решался вопрос о возведении клиник на принадлежащей университету земле по Сумскому шоссе (ныне территория Областной клинической больницы). В декабре того же года был рассмотрен и одобрен генеральный план намеченных к строительству клиник. В 1896 г. постройка была закончена и университет получил 4 двухэтажных, просторных, соответствующих новейшим требованиям науки здания, в которых разместились клиники: терапевтическая, хирургическая, акушерская и глазная. Если раньше для расширения клиник университет вынужден был арендовать мало пригодные помещения, то теперь клиники были развёрнуты в специально приспособленных для нужд преподавания и лечения зданиях. Количество кроватей в университетских клиниках увеличилось более чем в полтора раза. Здания клиник были построены настолько добротно, что два из них выдержали надстройку ещё двух этажей, не приведшую к нарушению их прочности. Они и сейчас продолжают служить людям.

К сожалению, долго работать в новой клинике В.Ф. Грубе не пришлось: 28 апреля 1898 г. он скончался. Уважение и любовь харьковчан к Вильгельму Фёдоровичу зримо проявились во



Лист из выпускного альбома с фотографиями новых клиник университета

время его похорон, на которых присутствовали все высшие должностные лица города и губернии, все профессора университета и большинство студентов-медиков. За его гробом шло несколько тысяч горожан [13].

Пример глубокого благоговения, которое питали к Вильгельму Фёдоровичу исцелённые им люди, приводит в своих воспоминаниях его ученик проф. М.Б. Фабрикант: «Он оперировал настоятеля монастыря в Святых Горах. Последний многократно приглашал своего целителя к себе в гости, обещая устроить ему рыбную ловлю, а до последней Грубе был большой охотник. После многократных приглашений Грубе согласился. Обрадованный приездом профессора, настоятель устроил ему торжественную встречу с колокольным звоном, как обыкновенно встречали по церемониалу архиереев. За такую встречу мирянина настоятель получил соответственное внушение от Харьковского архиепископа. Вина усугублялась ещё тем, что Грубе был лютеранином» [8].

О Вильгельме Фёдоровиче как о человеке прекрасно сказал его ученик проф. А.Г. Подрез: «Удивительно счастливое сочетание представляли его душевные качества: при громадном уме и памяти, он отличался живостью характера, тонким юмором и весёлостью, что делало из него незаменимого собеседника в обществе и очаровывало всех, кто только приходил с ним в соприкосновение» [3]. Ассистент его клиники М.М. Кузнецов сказал, что В.Ф. Грубе всегда был для своих учеников «образцом энергии, неустанного трудолюбия и кипучей деятельности» [14]. Проф. М.Б. Фабрикант был с ним солидарен в оценке качеств своего учителя: «Он всесторонне, основательно образованный, знаток не только медицинской, но и вообще русской и европейской литературы, живым словом приковывал к себе внимание своих слушателей» [8]. Он же напомнил о другом качестве В.Ф. Грубе, известном его ближайшему окружению, – об огромном самообладании: «Как человек, он под своей внешней суровой оболочкой таил качества великой души. Он стойчески переносил всякие невзгоды жизни, а их выпало на его долю немало. Свои личные переживания он никогда не выносил на арену своей деятельности. Никакое личное, семейное горе не отвлекало его от своих прямых обязанностей» [8].

В.Ф. Грубе был одним из наиболее выдающихся хирургов России второй половины XIX века. Его имя пользовалось заслуженной известностью в России и за её пределами. Удачные и смелые, виртуозно проведённые операции привлекали в его клинику массу больных, стекавшихся со всех концов страны. Разносторонний ум, широчайшая эрудиция, осведомлённость о самых свежих научных открытиях благодаря знанию немецкого, французского и английского языков, прекрасное педагогическое мастерство, диагностический талант, огромный клинический опыт приближали его к идеалу врача, блестящего оператора и педагога. Имя Вильгельма Фёдоровича Грубе занимает почётное место в плеяде врачей-учёных и общественных деятелей, составивших славу и гордость харьковской медицины.

Список литературы

1. Медицинский факультет Харьковского университета за первые 100 лет его существования. – Харьков. – 1905–1906. – Ч. I. – С. 53, 60, 66, 68, 77, 157, 352–354, 467; Ч. II. – С. 161–168.
2. К тридцатипятилетней научно-педагогической деятельности проф. В.Ф. Грубе // Харьковские губернские ведомости, 20 января 1888 г. – С. 2.
3. Подрез А.Г. Профессор Вильгельм Федорович Грубе // Записки Императорского Харьковского университета. – 1898. – Кн. 4. – С. 25.
4. Брежнев А.П. Пирогов. – М.: Молодая гвардия, 1990. – С. 463–465.
5. Петрова З.П. Выдающийся харьковский хирург Вильгельм Федорович Грубе // Междунар. мед. журн. – 2006. – № 5. – С. 141–146.
6. Марьенко Ф.С. Вильгельм Федорович Грубе // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1966. – Т. 97, № 10. – С. 139–140.
7. Отчет о состоянии и деятельности Императорского Харьковского университета за 1896 год. – 1897. – С. 40.

-
8. *Фабрикант М.Б.* Вильгельм Федорович Грубе //Врач. дело. – 1927. – № 21. – С. 1531–1532.
 9. Вильгельм Федорович Грубе // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1966. – Т. 96, № 5. – С. 2.
 10. Памяти проф. В.Ф. Грубе // Южный край, 7 мая 1898 г. – С. 2.
 11. Харьковское медицинское общество. 1861–1911 г. : Очерки его пятидесятилетней деятельности. – Харьков, 1913. – С. 480–481.
 12. *Грубе В.Ф.* Врачебная помощь при крушении императорского поезда 17-го октября 1888 года близ станции Борки Курско-Харьково-Азовской ж.д. – Харьков, 1889. – С. 14, 15.
 13. Погребение В.Ф. Грубе // Южный край, 1 мая 1898 г. – С. 2.
 14. Погребение В.Ф. Грубе // Записки Императорского Харьковского университета. – 1898. – Кн. 4. – С. 30–33.

ЮВІЛЕЙ

**ВІДОМИЙ АНАТОМ УКРАЇНИ – ЗАСЛУЖЕНИЙ ДІЯЧ
НАУКИ І ТЕХНІКИ УКРАЇНИ ПРОФЕСОР Ю.П. МЕЛЬМАН
(ДО 100-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)**

Мельман Юхим Петрович народився 1 квітня 1913 року в м. Одесі. Медичну освіту одержав у Харківському медичному інституті. Після закінчення з відзнакою інституту став аспірантом на кафедрі анатомії. У 1941 р. був призваний в армію. Активний учасник Великої Вітчизняної війни, він працював провідним хірургом медико-санітарного батальйону. Був нагороджений бойовими орденами і медалями. Після демобілізації продовжив навчання в аспірантурі і завершив роботу над кандидатською дисертацією, присвяченою анатомічним дослідженням колатерального кровообігу в ділянках стегна і таза.

Після закінчення аспірантури Юхим Петрович переїхав до Одеси на кафедру анатомії медичного інституту, якою у той час завідував професор Федір Андрійович Волинський. В Одесі Ю.П. Мельман розпочав працювати над докторською дисертацією «Матеріали до іннервації товстої кишки у людини (макромікроскопічне дослідження)». У 1949 р.

Юхим Петрович Мельман переїздить до Станіслава (з 1962 г. – Івано-Франківськ), у 1953 р. захистив докторську дисертацію і працював на посаді завідувача кафедри і консультанта в Станіславському медичному інституті до 1994 року. Його наступниками по кафедрі були доцент М.В. Долішній, професори В.Л. Зеляк, Б.В. Шутка, В.А. Левицький.

На час приїзду Ю.П. Мельмана на кафедру анатомії більшість викладачів не мала наукових ступенів. Молодий завідувач кафедри у першу чергу дав наукові теми співробітникам кафедри – М.Т. Бурачинському, П.І. Москаленко, Н.О. Красіковій. Згодом вони захистили кандидатські дисертації. Одночасно налагоджувався педагогічний процес.

Починаючи з 1949 р. на кафедру майже щорічно приходили нові співробітники – випускники Станіславського медичного інституту, які, поряд із засвоєнням викладання анатомії, відразу підключалися до наукової роботи з вивчення особливостей кровопостачання органів черевної порожнини і таза методами анатомічного дослідження і експерименту. Поряд з вивченням розподілу і перетворення кровоносних судин методами ін'єкції рентгеноконтрастними масами, проводили дослідження функціонального стану анемізованих органів. На кафедрі запанувала творча атмосфера.

У 1958 р. на кафедрі анатомії була відкрита аспірантура і її першими аспірантами стали відмінники навчання М.Г. Шевчук і Ю.О. Максимук. До аспірантів у Юхима Петровича

© Л.І. Хананаєв, Т.В. Котурбаи, М.Г. Шевчук, І.Г. Дацун, 2013

Мельмана було особливе ставлення. Вони повинні були вкластися в трьохрічний термін навчання і за цей же час завершити кандидатську дисертацію. М.Г. Шевчук і Ю.О. Максимук, поряд з виконанням аспірантського плану, одержали наукові теми, успішно їх завершили і представили дисертації до офіційного захисту у відведений термін. Усі наступні аспіранти і асистенти, які навчалися і працювали на кафедрі, завжди укладались у відведений термін. Це М.В. Шубинець, В.Л. Зеляк, І.Г. Дацун, Б.В. Грицуляк, В.І.Петрухін, Б.В. Шутка, В. А. Левицький, С. В. Купчак, М.С. Клипич, Л.Д. Масленникова, В.Ю. Ільїн, Б.М. Мицкан, Л.Є. Ковальчук та ін. Усього під керівництвом професора Ю.П. Мельмана було виконано 50 докторських і кандидатських дисертацій. Серед учнів Ю.П. Мельмана три особи стали заслуженими діячами науки і техніки України – М.Г. Шевчук, Б.В. Шутка, В.А. Левицький. Звання «Заслужений працівник вищої школи» було присвоєно В.Л. Зеляку.

Успішна розробка актуальних проблем колатерального кровообігу в морфофункціональному висвітленні аспірантами і асистентами, які працювали під керівництвом Ю.П. Мельмана, була пов'язана з вибором актуальної наукової теми, що залежало від керівника і ентузіазму виконавця. Юхим Петрович завжди ретельно слідкував за науковою літературою, відмічав нерозроблені розділи і давав здібним виконавцям наукові теми для розробки. І через багато років, коли Юхим Петрович став консультантом, завідувачі, які приходили на зміну, нерідко залучали його до пошуку актуальних тем для морфофункціонального анатомічного дослідження. Ю.П. Мельман володів рідкісним даром аналітика і організатора наукових досліджень.

Слід зазначити, що роботи, які проводились на кафедрі анатомії Станіславського медичного інституту під керівництвом професора Ю.П. Мельмана, все частіше публікувалися в наукових журналах і привернули увагу наукової спільноти. Вони розвивали ідеї відомої анатомічної школи В.М. Тонкова, Б.А. Долго-Сабурова.

У 1949 р. Ю.П. Мельман був учасником П'ятого Всесоюзного з'їзду анатомів, гістологів та ембріологів від Одеського товариства анатомів, гістологів, ембріологів. На пленарному засіданні з'їзду виступав корифей вітчизняної анатомії професор В.М. Тонков.

В працях В.М. Тонкова розглядалися шляхи розвитку колатералів і основні положення функціональної анатомії серцево-судинної системи.

В 1940 р. учень В.М. Тонкова Б.А. Долго-Сабуров висловив положення про необхідність вивчення функції органів в умовах обхідного колатерального кровообігу. Б.А. Долго-Сабуров і В.Н. Черніговський провели вивчення фізіологічних показників м'язів в умовах колатерального і редукованого кровообігу.

В дослідях Ф.В. Судзіловського вени нирок спочатку стенозувались, а потім перев'язувались. Життя тварин зберігалось. Біохімічні дослідження підтвердили достатність колатералів, які розвинулись в цих умовах.

Наведені дані свідчили про позитивне значення для оцінки розвитку колатерального кровообігу поєднання морфологічних і фізіологічних результатів експериментів.

На VI Всесоюзний з'їзд анатомів, гістологів та ембріологів від Станіславського товариства АГЕ були обрані професор Ю.П. Мельман, асистенти М.В. Долішній і Л.І. Хананасєв. На з'їзді, який відбувся в Києві у червні-липні 1958 р., з програмною доповіддю на тему «Сучасні уявлення про пластичність судин у зв'язку із функціональною адаптацією деяких органів до змін їх кровопостачання» виступили професор Б.О. Долго-Сабуров (Ленінград) і професор Ю.П. Мельман (Станіслав). Матеріали кафедри анатомії Станіславського медичного інституту органічно увійшли у доповідь і разом з матеріалами кафедри анатомії Військово-медичної академії були блискуче представлені професором Б.О. Долго-Сабуровим. Ця доповідь фактично підвела підсумки вивченню проблеми функціональної анатомії серцево-судинної системи, спрямувала зусилля вчених на поглиблене вивчення за допомогою сучасної електронної техніки нейровазальних зв'язків в експерименті та клініці.

У 1961 р. Б.А. Долго-Сабуров у монографії «Очерки функциональной анатомии кровеносных сосудов» відмічав зростання інтересу дослідників до вивчення функціональних показників в умовах колатерального кровообігу, підкреслював значення робіт, які проводились в лабораторії Ю.П. Мельмана.

У наступні роки на базі кафедри анатомії Івано-Франківського медичного інституту було проведено 5 наукових конференцій.

У 1994 р. був проведений Перший з'їзд анатомів, гістологів та ембріологів України з широкою участю відомих вчених Москви, Ленінграда, Тбілісі, Києва, Харкова, Одеси, Вінниці, Полтави, Сімферополя, Дніпропетровська, Львова, Івано-Франківська, Чернівців, Сум, Ужгорода, Барнаула, Мінська, Ташкента, Алмати, Бішкека та інших міст.

Подвижник науки Юхим Петрович Мельман був послідовником функціональної анатомічної школи. Харківська школа анатомів, яку очолював професор В.П. Воробйов (1876–1937), займала в Україні почесне місце.

Працюючи на кафедрі анатомії в Одесі та Івано-Франківську, Юхим Петрович вирішував ряд невисвітлених питань структури вузлів вегетативної нервової системи. Для цього готувались анатомічні препарати за макромікроскопічним методом В.П. Воробйова і методом нейрогістології.

Препарати черевного, тазового та інших нервових вузлів і сплеть автономної нервової системи органів травного тракту і таза, виконані Ю.П. Мельманом і співробітниками (Н.О. Красікова, М.В. Долішній, Л.Д. Масленникова, З.Ф. Ільїна), органічно увійшли в майбутню монографію.

Монографія під назвою «Функциональная морфология иннервации органов пищеварения» вийшла у світ більше ніж через два десятиліття напруженої праці – у 1970 р. Ця робота у 1975 р. була відзначена премією АМН СРСР ім. академіка В.П. Воробйова. Вона ілюстрована оригінальними мікрофотографіями, рисунками і схемами. Рисунки і схеми були якісно виконані багаторічним помічником Ю.П. Мельмана доцентом Миколою Васильовичем Долішнім.

На кафедрі анатомії Івано-Франківського національного медичного університету створений музей, присвячений життю і діяльності заслуженого діяча науки і техніки України професора Ю.П. Мельмана. В сучасних умовах морфологи Києва, Харкова, Одеси, Донецька, Дніпропетровська, Вінниці, Івано-Франківська, Луганська, Львова, Полтави, Сімферополя, Сум, Чернівців, Ужгорода методами препарування та експерименту вирішують актуальні проблеми анатомії у зв'язку із запитами теорії та практичної медицини.

Ідеї засновників функціональної анатомії, серед яких почесне місце займає заслужений діяч науки України професор Ю.П. Мельман, живуть і успішно розвиваються в працях сучасних анатомів.

Л.І. Хананасєв, Т.В. Котурбаиш, М.Г. Шевчук, І.Г. Дацун

ДВНЗ Івано-Франківський національний медичний університет
ДВНЗ Івано-Франківський коледж фізичного виховання

