

# ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОЙ ПРОТЕЙНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА «ЦИПРОФЛОКСАЦИН» И ИММУНОМОДУЛЯТОРА «ПОЛИОКСИДОНИЙ»

*А.Я. Цыганенко, А.Ф. Яковцова, И.В. Сорокина,  
О.В. Наумова, М.М. Мишина*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Представлена сравнительная характеристика морфологических изменений сердца, печени, почек, селезенки и лимфатических узлов при моделировании локализованной гнойно-некротической протейной инфекции при применении антибактериального препарата «Ципрофлоксацин», иммуностимулятора «Полиоксидоний» и их комбинации. Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее эффективным является комплексное применение указанных препаратов для лечения и предупреждения гнойно-септических осложнений.

**Ключевые слова:** *ципрофлоксацин, полиоксидоний, протейная инфекция, морфологические особенности.*

Исследователи [1–4] отмечают резкое увеличение удельного веса бактерий рода *Proteus* в возникновении гнойно-септических осложнений у больных после хирургического вмешательства, что может быть обусловлено нерациональным применением антибактериальных препаратов и иммунодепрессантов, а также распространением госпитальных штаммов бактерий рода *Proteus* с множественной резистентностью. В связи с этим проблема рационального лечения протейной инфекции является актуальной.

Принимая во внимание современное положение проблемы протейной инфекции, необходимо проводить лечение, отвечающее современным требованиям медицины, с применением высокоэффективных химиотерапевтических препаратов широкого спектра antimicrobial действия и иммуностимулирующих препаратов.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния антибактериального препарата «Ципрофлоксацин» и иммуномодулирующего препарата «Полиоксидоний» как *per se*, так и в сочетании на процессы репарации локализованной гнойно-некротической инфекции при экспериментальном ее моделировании.

**Материал и методы.** Моделирование локализованной гнойно-некротической протейной инфекции проводили на белых беспородных мышках-самках массой 18–20 г, которые находились в условиях стандартного лабораторного содержания и рациона питания, путем внутрикожного введения инфицирующей дозы. Заражающая доза — 350 млн. микробных клеток в 0,1 мл физиологического раствора в первые сутки проведения эксперимента и 150 млн. микробных клеток в 0,1 мл физиологического раствора на вторые сутки в образовавшийся инфильтрат бактериальной суспензии стандартного штамма *P. mirabilis* ГСК 160208 SS F 403 и клинического штамма № 358, выделенного от больного с тяжелым течением протейной инфекции, полученных из Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины. Работу с животными проводили в соответствии с Европейской конвенцией об использовании экспериментальных позвоночных животных в научных целях [5].

Экспериментальные животные были разделены на следующие группы: I — инфицированные животные; II — инфицированные животные, которым на протяжении 10 сут 2 раза

в сутки вводили ципрофлоксацин; III — инфицированные животные, которым вводили полиоксидоний; IV — инфицированные животные, которым вводили комбинацию препаратов (ципрофлоксацин 2 раза в сутки, а полиоксидоний через сутки 1 раз). Расчет доз проводили по формуле Ю.Р. Рыболовлева и Р.С. Рыболовлева [6]. Животных выводили из эксперимента на 11-е сутки.

Материалом для морфологического исследования послужили сердце, печень, почки, селезенка и лимфатические узлы животных всех групп. Материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине, после чего двумя продольными разрезами через весь орган иссекали пластину толщиной около 0,004 м. Материал подвергали спиртовой проводке и парафиновой заливке, изготавливали срезы толщиной 5–6 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином, по Вейгерту с докрасиванием пикрофуксинном по методу ван Гизон. Ставили реакции на ДНП по Фельгену–Росенбеку (контроль — гидролиз с HCl), на РНП по Браше (контроль кристаллической рибонуклеазой), ШИК-реакцию по Мак-Манусу–Хочкису (контроль с амилазой). Иммуноморфологическое исследование проводили прямым методом Кунса по методике Brosman [7]. Иммунные клетки дифференцировали с помощью крысиных моноклональных антител (МКА) фирмы Serotec к различным типам клеток. Использовали CD8, CD4, CD3, CD18, CD45RA, ED1, IgM, IgG, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО, ИЛ-2RL, ИЛ-4. Рецепторы к эндотелину определяли с МКА к эндотелину. В качестве люминесцентной метки использовали F(ab)-2 —

фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2 с использованием светофильтров ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3. Относительные объемы основных клонов иммунных клеток определяли с помощью сетки Г.Г. Автандилова [8] в люминесцентном микроскопе. Количество клеток-продуцентов цитокинов подсчитывали в поле зрения  $\times 400$ . Результаты обработаны с использованием пакета статистических программ и методов вариационной статистики [9, 10].

**Результаты и их обсуждение.** При микроскопическом исследовании сердца, печени и почек мышей I экспериментальной группы (инфицированные мыши) выявлено, что у них преобладают дисциркуляторные нарушения (полнокровие сосудов с очаговыми кровоизлияниями, отек стромы), дистрофические изменения в паренхиматозных структурах (белковая и углеводная дистрофия) и очаговая периваскулярная лимфогистиоцитарная воспалительная инфильтрация, местами с распространением на прилегающий интерстиций (рис. 1). Степень экспрессии эндотелина эндотелиоцитами указанных органов расценивалась как умеренная (табл. 1). Качественный состав лимфоплазмочитарно-макрофагально-инфильтрата сердца, печени и почек существенно не различался и представлен CD3, CD4, CD8 — Т-лимфоцитами, CD45RA — В-лимфоцитами, ED1 — макрофагами/моноцитами, плазмобластами с IgM и IgG, а также клетками-продуцентами ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО (табл. 2).

Таблица 1. Интенсивность свечения эндотелина в эндотелии сосудов экспериментальных животных после обработки препаратов МКА к эндотелину

Орган	Группы экспериментальных животных			
	I (инфицированные мыши без лечения)	II (лечение ципрофлоксацином)	III (лечение полиоксидонием)	IV (комбинированное лечение)
Сердце	37,0 $\pm$ 5,5	32,0 $\pm$ 4,0	33,0 $\pm$ 5,0	30,0 $\pm$ 5,5
Печень	38,0 $\pm$ 6,0	33,0 $\pm$ 4,6	32,0 $\pm$ 4,0	31,0 $\pm$ 4,3
Почки	38,0 $\pm$ 7,0	30,0 $\pm$ 5,0	31,0 $\pm$ 3,0	29,0 $\pm$ 2,7

Таблица 2. Относительные объемы основных клонов иммунных клеток в воспалительном ( $X \pm x$ ) % в пересчете

Иммунные клетки	Группы экспериментальных			
	I (инфицированные мыши без лечения)			II (лечение)
	сердце	печень	почки	сердце
CD3, CD4, CD8, CD45RA	67,0 $\pm$ 10,0	68,0 $\pm$ 11,0	62,0 $\pm$ 12,0	66,0 $\pm$ 12,0
ED1-макрофаги	8,0 $\pm$ 1,0	9,0 $\pm$ 1,0	9,0 $\pm$ 1,5	7,0 $\pm$ 1,0
Плазмобласты с IgM и IgG	8,0 $\pm$ 0,9	7,0 $\pm$ 0,9	8,0 $\pm$ 0,9	6,0 $\pm$ 1,0*
Клетки-продуценты ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО	34,0 $\pm$ 7,0	38,0 $\pm$ 7,5	34,0 $\pm$ 6,0	24,0 $\pm$ 6,0

\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателем при локализованной нелеченной инфекции.

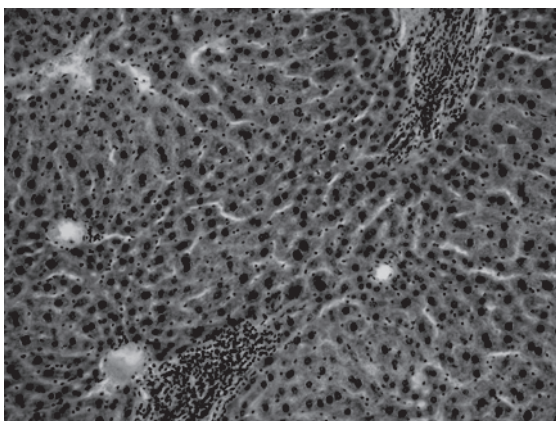


Рис. 1. Лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов у мышей I группы. Очаговая пролиферация купферовских клеток. Полнокровные сосуды и синусоиды. Окраска гематоксилин-эозином. x 200

В селезенке и лимфатических узлах имеют место нерезко выраженные гиперпластические процессы на фоне умеренной макрофагальной реакции, плазмобластной трансформации лимфоцитов и усиленной продукции провоспалительных цитокинов (рис. 2).

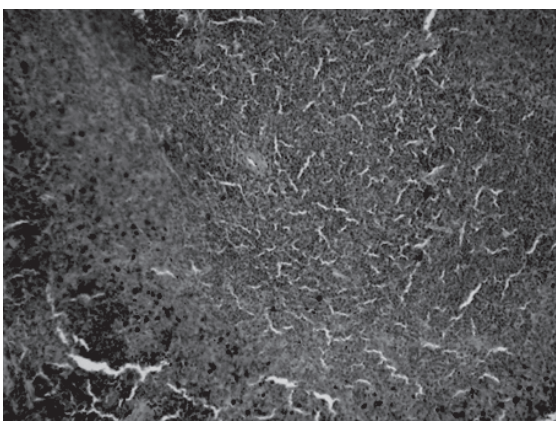


Рис. 2. Гиперплазия лимфоидного фолликула селезенки с плазмобластно-макрофагальной трансформацией белой и красной пульпы у мышей I группы. Полнокровные сосуды и очаговые периваскулярные кровоизлияния в красной пульпе. Окраска гематоксилин-эозином. x 200

инфильтрате стромы сердца, печени и почек экспериментальных животных, на 100 клеток в поле зрения x 400

животных

ципрофлоксацином)		III (лечение полиоксидонием)			IV (комбинированное лечение)		
печень	почки	сердце	печень	почки	сердце	печень	почки
67,0±10,0	64,0±11,5	59,0±9,0	69,0±12,0	66,0±12,5	Нет инфильтрации		
7,0±0,9*	8,0±1,0	6,0±1,0	5,0±0,8*	6,0±0,9*	2,0±0,05	4,0±0,6	3,0±0,4
5,0±0,7*	7,0±0,8	11,0±2,5	10,0±2,0*	9,5±1,4	—	—	—
27,0±5,5	26,0±4,5	25,0±7,0	22,0±4,0	22,0±5,3*	5,0±0,6	6,0±0,7	4,0±0,6

Найденные изменения внутренних органов обусловлены интоксикацией, возникающей вследствие локализованной гнойно-некротической протейной инфекции.

При использовании антибактериального препарата «Ципрофлоксацин» в сердце, печени, почках сохраняются дистрофические и дисциркуляторные изменения. Однако значительно снижается выраженность междуточечного воспаления в строме данных органов, изменяется количественный состав воспалительной инфильтрации (уменьшение степени выраженности макрофагальной реакции, снижение активности провоспалительных цитокинов и плазмобластной трансформации) (рис. 3), что можно объяснить, прежде всего, выраженной противомикробной активностью ципрофлоксацина (табл. 2). Несколько снижается степень продукции эндотелинов (табл. 1).



Рис. 3. Единичные макрофаги в воспалительном инфильтрате миокарда мыши II группы. Непрямой метод Кунса с МКА CD45RA. x 200

В периферических органах иммунной системы сохраняются морфологические признаки антигенной стимуляции в виде умеренно выраженной гиперплазии лимфоидного компонента органов, умеренной макрофагальной реакции, реакции плазмобластной трансформации и некотором усилении активности провоспалительных цитокинов, что может быть ответной реакцией как на инфекционный агент, так и на введение ципрофлоксацина.

При применении полиоксидония для лечения экспериментальной локализованной гнойно-некротической протейной инфекции в сердце, печени и почках мышей III группы отмечается некоторое снижение выраженности межлунного воспаления с сохранением дисциркуляторных нарушений и дистрофических процессов в паренхиматозных структурах. При этом меняется характер сохранившейся воспалительной инфильтрации. В ее составе уменьшается популяция макрофагов, клеток-продуцентов провоспалительных интерлейкинов и увеличивается количество плазмобластов (табл. 2). Эндотелинпродуцирующая функция сосудов несколько снижается (табл. 1, рис. 4).

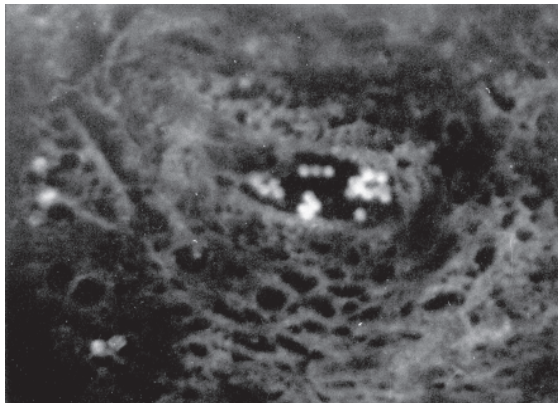


Рис. 4. Единичные яркосветящиеся эндотелиоциты в печени мыши IV группы. Непрямой метод Кунса с МКА к эндотелину. x 120

В селезенке и лимфатических узлах наблюдается тенденция к восстановлению их структуры, что проявляется уменьшением выраженности гиперпластических процессов и макрофагально-плазмоцитарной трансформации (рис. 5). По-видимому, препарат, модулируя характер общих и местных иммунных реакций, способствует ограничению распространения инфекции.

В результате комбинированного использования антибактериального препарата «Ципрофлоксацин» и иммуномодулятора «Полиоксидоний» при локализованном гнойно-некротическом

процессе морфологическая картина паренхиматозных органов мышей IV группы характеризуется отсутствием признаков воспаления, уменьшением выраженности дистрофических и дисциркуляторных нарушений. Несмотря на отсутствие воспалительных инфильтратов в строме этих органов при комбинированном лечении, отмечается экс-

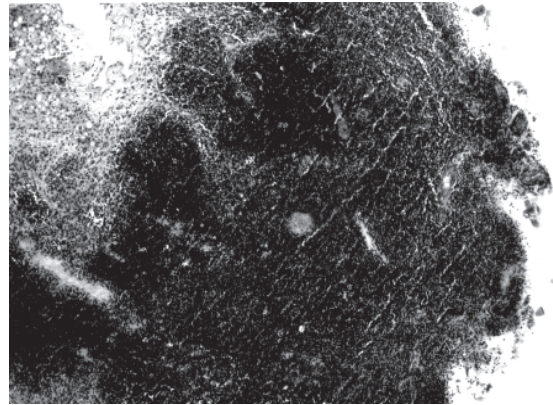


Рис. 5. Признаки восстановления структуры лимфатического узла мыши III группы: увеличение содержания лимфоцитов в лимфатических фолликулах, снижение пролиферации клеток синусов. Полнокровные сосуды. Окраска гематоксилин-эозином. x 100

прессия поверхностных рецепторов к ED1 и ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО. По-видимому, данные рецепторы имеют соединительнотканые клетки, эндотелиоциты, моноциты крови (табл. 2). Снижается степень продукции эндотелинов (табл. 1).

В органах иммунной системы наблюдается купирование признаков антигенной стимуляции и восстановление их структуры.

Таким образом, данные комплексного морфологического и иммуногистохимического исследования свидетельствуют о том, что при наличии в организме локализованной гнойно-некротической протейной инфекции для лечения и предупреждения ее осложнений наиболее оптимальным является комплексное применение ципрофлоксацина и полиоксидония.

### Список литературы

1. Горшевикова Э.В. Особенности возбудителей гнойно-септической хирургической инфекции и их антибиотикорезистентность. *Клин. антибиотикотерапия* 1999; 1 (1): 41–43.
2. Emmerson M. Surveillance strategies for nosocomial infections. *Cur. Opin. Infect. Dis.* 1995; 8: 272–274.
3. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль. *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия* 2000; 1, 2: 16–30.
4. Наржиков С.Р., Имшеницкая В.Ф. Послеоперационные гнойные осложнения при интракраниальных вмешательствах. *Вопр. нейрохирургии* 1996; 2: 28–30.
5. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. *Strasbourg. Council Treatu. Series.* 1987; 123: 52 p.
6. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. *Докл. АН СССР* 1979; 247, 6: 1513–1516.

7. Brosman M. Immunofluorescencne vysetrovanie formal-parafinovego materialu. Cs. patol. 1979; 15, 4: 215–220.
8. Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики. М., 1999. 505 с.
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН, 2000. 320 с.
10. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации: Учеб. пособие. К.: Вища школа, 1991. 271 с.

**МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНОЇ ПРОТЕЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ «ЦИПРОФЛОКСАЦИН» ТА ІМУНОМОДУЛЯТОРА «ПОЛІОКСИДОНІЙ»**

*А.Я. Циганенко, А.Ф. Яковцова, І.В. Сорокіна, О.В. Наумова, М.М. Мішина*

Наведена порівняльна характеристика морфологічних змін серця, печінки, нирок, селезінки та лімфатичних вузлів при моделюванні локалізованої гнійно-некротичної протейної інфекції при застосуванні антибактеріального препарату «Ципрофлоксацин», імуномодулятора «Поліоксидоній» та їхньої комбінації. Одержані дані свідчать про те, що найбільш ефективним є комплексне застосування вказаних препаратів для лікування і попередження гнійно-септичних ускладнень.

*Ключові слова:* ципрофлоксацин, поліоксидоній, протейна інфекція, морфологічні особливості.

**MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF EXPERIMENTAL PURULENTLY-NECROSIS PROTEUS INFECTION AT USE OF ANTIBACTERIAL PREPARATION «CIPROFLOXACIN» AND IMMUNOMODULATOR «POLYOXIDONIY»**

*A.Ya. Tsyganenco, A.F. Yakovtsova, I.V. Sorokina, O.V. Naumova, M.M. Mishina*

The comparative character of morphological changes of heart, liver, kidneys, spleen and lymph nodes has been submitted at modeling of located purulently-necrosis proteus of an infection at application of antibacterial preparation «Ciprofloxacin», immunomodulator «Polyoxidoniy» and their combination. The received data testify that most effective is the complex application of above named preparations for treatment and prevention purulently-septicus of complications.

*Key words:* ciprofloxacin, polyoxidoniy, proteus infection, morphological features.

*Поступила 11.11.03*

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМОВ ПОЛИПОЗА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ**

*А.Ф. Яковцова, А.С. Тертычный\**

*Харьковский государственный медицинский университет*

*\*Российский государственный медицинский университет, г. Москва*

Приведена характеристика синдромов полипоза желудочно-кишечного тракта у детей с учетом полученных в последнее время данных генетики и пересмотренных классификаций этих синдромов. Даны диагностические критерии синдромов, рассмотрены возможные морфологические проявления и особенности диагностики этих синдромов.

*Ключевые слова:* дети, желудочно-кишечный тракт, полипы, синдромы.

Синдромы полипоза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) характеризуются развитием множественных полипов в толстой кишке и в большинстве случаев требуют проведения хирургического лечения. Полипы могут быть представлены истинными опухолями — аденомами или иметь опухолеподобную гамартомную природу.

Наиболее часто встречающейся формой полипоза ЖКТ является семейный аденоматозный полипоз (САП) (OMIM [1] 175100), частота встречаемости которого оценивается, по разным данным, от 1:17000 до 1:5000 [2, 3]. Полипы при САП представлены аденомами,

количество полипов в толстой кишке может достигать 15 000 [4]. Для САП точно установлен дефект APC гена, расположенного на длинном плече 5-й хромосомы — 5q21-q22. APC часто приводится в качестве наглядного примера гена-супрессора опухолевого роста [5]. САП имеет разнообразные внекишечные проявления, которые включают в себя десмоидные опухоли, эпидермоидные кисты, остеомы, врожденную гипертрофию пигментного эпителия сетчатки, фибромы и липомы [2]. Средний возраст начала клинических проявлений составляет приблизительно 16 лет [6], хотя возникновение аденом можно ожидать

в возрасте от 4 мес до 74 лет [3]. Если больным САП не провести профилактической колэктомии, то к 40–50 годам в 100 % случаев у них развивается рак толстой кишки [2].

Синдром ювенильного полипоза (СЮП) (OMIM 174900) характеризуется развитием гамартомных ювенильных полипов в толстой кишке, встречается преимущественно у детей и юношей, однако описаны и отдельные случаи у взрослых [2, 3, 7, 8]. СЮП имеет повышенный риск развития рака толстой кишки (по различным данным от 25 до 50 % [2, 5]). Генетический дефект, лежащий в основе развития СЮП, предположительно связан с мутацией гена SMAD4, расположенного на длинном плече 18-й хромосомы — 18q21.1 [9].

Синдром Пейтца–Егерса (СПЕ) (OMIM 175200) — наследственный синдром с высокой вероятностью развития рака (наследственный раковый синдром), аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующийся меланиновой пигментацией кожи и слизистых оболочек и гамартмным полипозом кишечника, с преимущественным поражением тонкой кишки. Внекишечные опухоли встречаются не так часто в виде опухолей яичников, шейки матки, яичек и молочной железы [10, 11].

Хорошо документированных данных по частоте встречаемости синдрома не существует ввиду его крайней редкости. По данным Финского полипозного регистра [12], один случай СПЕ приходится на 10 случаев САП. Ген СПЕ — LKB1 (STK 11) — локализуется на коротком плече 19-й хромосомы (19p13.3), тип наследования — аутосомно-доминантный с почти полной пенетрантностью [9].

**Материал и методы.** Изучен текущий диагностический материал эндоскопических полипэктомий и колонобиопсий, а также операционный материал, поступивший за период с 2000 по 2002 год из отделения плановой хи-

рургии (руководитель — проф. А.И. Ленюшкин) и центра эндоскопических исследований (руководитель — проф. П.Л. Щербаков) Научного центра здоровья детей РАМН (директор — акад. РАМН проф. А.А. Баранов). Учитывая крайнюю редкость данной патологии у детей, помимо исследования текущего диагностического материала нами был пересмотрен архивный материал за период с 1990 по 2001 год, а также выборочный архивный материал удаленных полипов за период с 1978 по 1989 год.

Обработку материала осуществляли по общепринятой методике. Кусочки ткани для гистологического исследования фиксировали в 10 % забуференном нейтральном формалине и заливали в парафин. Срезы толщиной 6–8 мкм подвергали дальнейшей обработке в зависимости от выбранного метода исследования. Помимо стандартных, используемых при изучении ЖКТ, гистологических и гистохимических методов исследования (окраска препаратов гематоксилин-эозином, пикрофуксин по ван Гизон, ШИК-реакция и окраска альциановым синим (рН 2,5)), в части случаев была проведена реакция Перлса.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование включало в себя набор моноклональных антител (таблица).

При иммуногистохимическом исследовании была использована непрямая иммунопероксидазная реакция. После депарафинизации и дегидратации в абсолютном спирте срезы были подвергнуты пероксидазо-антипероксидазному (peroxidase-antiperoxidase) методу обработки.

Эндогенная пероксидаза была блокирована пероксидом водорода в метаноле в течение 20 мин. Иммуная реакция была визуализирована с помощью диаминобензидина (DAV-HistoStainSPKit диагностический набор Zymed, США). Применяли последующую докраску

*Характеристика использованных моноклональных антител для иммуногистохимического исследования*

Название моноклональных антител	Клон	Разведение	Фирма	Локализация	Положительный контроль
Ki67	MIB-1	1:50	Novocastra	Ядро и ядрышки	Ткань нёбной миндалины
TP53	DO-1	1:50	Novocastra	Ядро	Рак молочной железы
bcl-2	124	1:25	ДАКО	Ядро	Лимфома
Carcinoembryonic antigen (CEA)	CEJ065	1:100	ДАКО	Цитоплазматическая мембрана	Рак толстой кишки
Smooth muscle actin (SMA)	1A4	1:50	Novocastra	Цитоплазма	Стенка толстой кишки
S-100	Polyclonal	1:50	Novocastra	Цитоплазма, иногда ядро	Мозговое вещество надпочечника
APC	EMM43	1:100	Novocastra	Цитоплазматическая мембрана	Слизистая оболочка тонкой кишки

ску препаратов гематоксилином. Для отрицательного иммунного контроля срезы обрабатывали неиммунной сывороткой (диагностический набор Zymed, США) вместо специфических моноклональных антител.

Панель применявшихся нами моноклональных антител включала в себя антитела, которые имеют важное диагностическое и прогностическое значение и направлены на обнаружение генетических повреждений. В нашей работе мы использовали следующие антитела этой группы: TP53, bcl-2, СЕА и APC. Иммуногистохимический метод исследования с использованием данных моноклональных антител получил название «генной иммуногистохимии», или «геногенной иммуногистохимии» (genogenic immunohistochemistry) [13].

Мы располагаем 40 случаями синдромов полипоза: 22 (55,0 %) случаев — СЮП, 11 (27,5 %) — САП и 7 (17,5 %) — СПЕ.

**Результаты и их обсуждение.** На первом месте по частоте встречаемости у детей стоит СЮП — на нашем материале — в 55 % всех случаев. Возраст больных с СЮП составил от 7 до 15 лет (средний возраст — 11,2 года). Размеры полипов варьировали от 0,5 до 4,5 см. Во всех случаях полипы были множественными. Чаще всего отмечался диффузный характер поражения всех отделов толстой кишки. При прогрессирующем диффузном росте полипов в толстой кишке, сопровождающимся развитием тяжелых электролитных и биохимических нарушений, выраженность клинических проявлений синдрома в 18 случаях потребовала выполнения резекции пораженной толстой кишки. Оперативному лечению во всех случаях предшествовали сеансы эндоскопических полипэктомий. У 2 больных выполнение эндоскопических полипэктомий позволило контролировать рост полипов и, соответственно, клинические проявления синдрома. Семейный анамнез синдрома прослежен у 3 больных, у 5 из 10 больных имели место случаи рака ЖКТ у близких родственников.

В операционном материале резецированной толстой кишки были обнаружены множественные полипы диаметром от 0,5 до 4,5 см, расположенные на хорошо выраженной ножке (рис. 1). В 15 % случаев были выявлены так называемые «атипические» ювенильные полипы, которые характеризовались дольчатым строением и при гистологическом исследовании были представлены скоплениями более мелких ЮП, расположенных на одной ножке. В 34 % случаев при ИГХ-исследовании в ЮП была обнаружена экспрессия белка TP53 (рис. 2).

В 5 (45,5 %) случаев из 11 САП были диагностированы в 2 семьях (3 и 2 случая соответственно). В одной из семей (семья К.) отмечены проявления синдрома Гарднера. Всем

больным с САП была выполнена операция тотальной колэктомии.

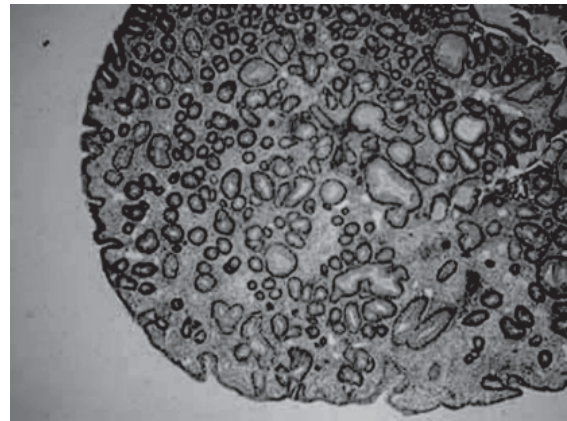


Рис. 1. Синдром ювенильного полипоза. Ювенильный полип с выраженной пролиферацией желез. Окраска гематоксилин-эозином. x 40

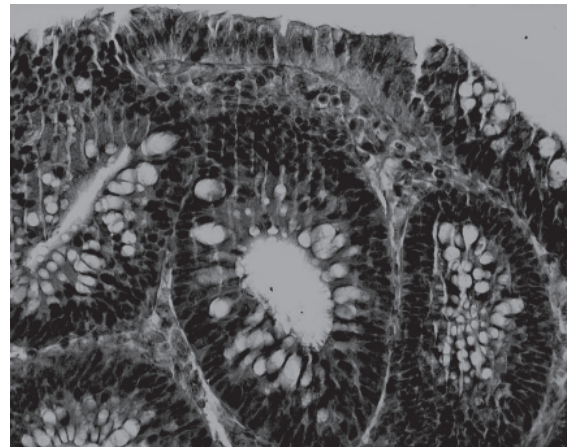


Рис. 2. Синдром ювенильного полипоза. Положительное окрашивание ядер клеток антителом TP53. Иммунопероксидазный метод. x 400

Морфологическая диагностика САП была затруднена, так как не во всех случаях имела место типичная гистологическая картина аденоматоза (рис. 3). ИГХ-исследование с антителом к продукту гена APC не позволило провести точную «генную» диагностику синдрома, так как реакция с антителом APC во всех сложных случаях оказалась отрицательной. Полученные результаты можно объяснить тем фактом, что антитело, которое мы использовали, направлено против нормального, а не мутантного белка APC, экспрессия которого в норме обнаруживается в клетках, достигших стадии терминальной дифференцировки. У лиц с САП отмечена мутация гена APC, клетки слизистой оболочки толстой кишки характеризовались высокой пролиферативной активностью и не достигали конечной стадии дифференцировки.

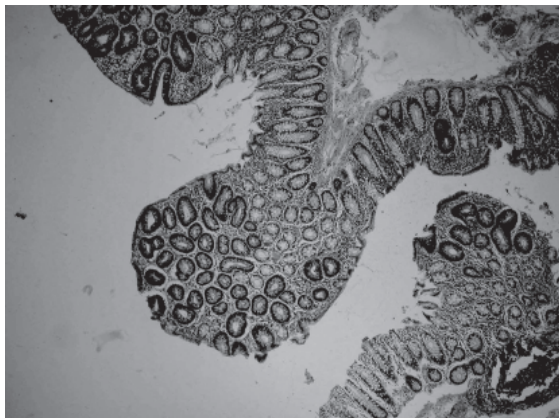


Рис. 3. Семейный аденоматозный полипоз. Типичная картина аденоматоза слизистой оболочки толстой кишки. Окраска гематоксилин-эозином. x 40

СПЕ был диагностирован у 7 больных. В большинстве случаев поражение толстой кишки проявлялось после поражения тонкой кишки, за исключением одного больного, которому была выполнена операция тотальной колэктомии, полипы в толстой кишке были одиночными, с типичной морфологией. При гистологическом исследовании обнаружены полипы с диагностическими центрально расположенными пучками гладкомышечных клеток с характерным древовидным разветвлением. Эти гладкомышечные клетки были покрыты слизистой оболочкой толстой кишки, образующей складки, которые придавали полипу ворсинчатое строение (рис. 4). В одном случае СПЕ был диагностирован на основании обнаружения одного полипа в сигмовидной кишке, который был первоначально неправильно диагностирован как ворсинчатая аденома. При клиническом обследовании у больного обнаружена типичная пигментация слизистой оболочки полости рта. Пигментные ме-

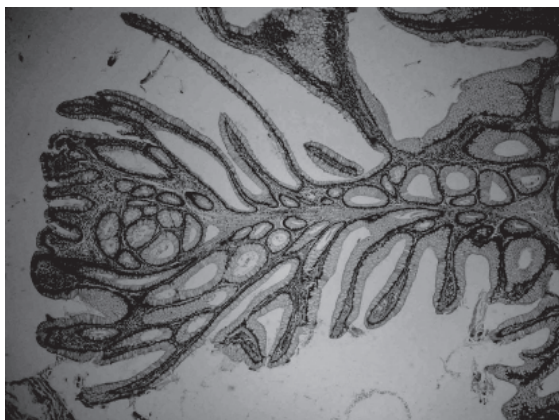


Рис. 4. Синдром Пейтца-Егерса. Ворсинчатое строение полипа с центрально расположенными пучками гладкомышечных клеток. Окраска гематоксилин-эозином. x 40

ланиновые пятна у больных с СПЕ чаще всего располагаются вокруг рта, но могут обнаруживаться на коже пальцев кистей и стоп, на слизистой оболочке щек и в перианальной области. Хотя пигментация является важным диагностическим признаком СПЕ, она может исчезать с возрастом или вообще отсутствовать у отдельных больных [9, 10].

Трудности морфологической диагностики полипов при СПЕ были связаны с участками, подозрительными в отношении дисплазии и инвазии. В прошлом имела место гипердиагностика рака в полипах при СПЕ при наличии очагов псевдоинвазии. Участки дистопии слизистой оболочки во всех слоях стенки кишки, получившие название «очагов псевдоинвазии», наблюдались в 10 % полипов, локализующихся в тонкой кишке [9, 10]. Причиной развития очагов считают механические влияния, оказываемые на ткань полипа в результате инвагинации и эпизодического повышения давления в просвете кишки. При проведении дифференциального диагноза с высокодифференцированной аденокарциномой следует обращать внимание на отсутствие клеточной атипии, наличие слизистых кист и отложения пигмента гемосидерина.

Данные изменения наблюдались в двух полипах. Очаги характеризовались высокой пролиферативной активностью, о которой судили по окрашиванию ядер клеток с антителом к Ki67, но не имели признаков опухолевой трансформации, учитывая негативные результаты ИГХ-исследования с антителами к TP53, bcl-2 и СЕА.

Для данных синдромов, как и для всех генетических заболеваний, справедливо высказывание о том, что редкие болезни остаются редкими до тех пор, пока о них не будет известно широкому кругу практикующих врачей. Следовательно, знание этих синдромов и принципов их диагностики открывает широкие возможности для правильной и своевременной диагностики этих заболеваний, разработки тактики ведения и выявления мутаций у членов семей и ранней диагностики и профилактики развития злокачественных новообразований ЖКТ в старшем возрасте.

#### Выводы

1. Синдромы полипоза, при которых имеет место поражение толстой кишки и проявления которых, в первую очередь, следует ожидать в детском возрасте, включают в себя синдромы ювенильного полипоза, семейного аденоматозного полипоза и синдром Пейтца-Егерса.

2. Синдром ювенильного полипоза у детей характеризуется высокой частотой обнаружения ювенильных полипов с диспластически-

ми изменениями, причем уровень экспрессии гена *p53* приближается к таковому в аденомах толстой кишки.

3. Синдром семейного аденоматозного полипоза у детей при морфологическом исследовании может проявляться так называемым «смешанным полипозом», в этих случаях для постановки правильного диагноза необходим поиск классических моно-, би- и трикрипталльных поражений и данные семейного анамнеза, который был установлен в почти половине исследованных нами случаев.

4. Синдром Пейтца–Егерса у детей редко характеризуется первичным поражением толстой кишки. Гистологическое строение полипов Пейтца–Егерса требует проведения дифференциальной диагностики с ворсинчатой

аденомой. Основной дифференциально-диагностический признак — зрелый высокий светлый цилиндрический эпителий, выстилающий сосочки в полипах Пейтца–Егерса.

Проблема синдромов полипоза желудочно-кишечного тракта продолжает оставаться актуальной и требующей постоянного внимания. С широким внедрением эндоскопических исследований и применением гибких колоноскопов следует ожидать увеличения частоты обнаружения полипов толстой кишки у детей. Использование новых молекулярно-генетических методов исследования в морфологии позволит пересмотреть критерии постановки диагноза синдромов полипоза при условии появления соответствующих моноклональных антител для практического использования.

### Список литературы

1. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) (TM). Baltimore, MD: McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and Bethesda, MD: National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, 2000; World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>.
2. Bronner M.P. Gastrointestinal inherited polyposis syndromes. *Mod. Pathol.* 2003 Apr.; 16 (4): 359–365.
3. Rustgi A.K. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *New Engl. J. Med.* 1994; 331 (25): 1694–1702.
4. Арун Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998. 496 с.
5. Corredor J., Wambach J., Barnard J. Gastrointestinal polyps in children: Advances in molecular genetics, diagnosis and treatment. *J. Pediatr.* 2001; 138: 621–628.
6. Coffin S.M., Pappin A.L. Polyps and Neoplasms of the Gastrointestinal Tract in Childhood and Adolescence; *Gastrointestinal Disease. Perspect. Pediatr. Pathol.*; Ed. by B.B. Dahms, S.J. Qualman. Basel, Karger, 1997; 20: 127–171.
7. Детская гастроэнтерология (избранные главы); Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. М., 2002. 592 с.
8. Hyer W. Polyposis syndromes: pediatric implications. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2001 Oct.; 11 (4): 659–682.
9. WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System; Ed. by S.R. Hamilton, L.A. Aaltonen. Lyon: IARC Press 2000. <http://www.iarc.fr/WHO-BlueBooks/>.
10. McGarrity T.J., Kulin H.E., Zaino R.J. Peutz–Jeghers syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 596–604.
11. Westerman A.M., Entius M.M., de Baar E. et al. Peutz–Jeghers syndrome: 78-year follow-up of the original family. *Lancet* 1999 Apr. 10; 353 (9160): 1211–1215.
12. Wirtzfeld D.A., Petrelli N.J., Rodriguez-Bigas M.A. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann. Surg. Oncol.* 2001; 8: 319–327.
13. Gown A.M. Genogenic immunohistochemistry: a new era in diagnostic immunohistochemistry. *Current Diagnostic Pathology* 2002; 8: 193–200.

### МОРФОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА СИНДРОМІВ ПОЛІПОЗУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ

А.Ф. Яковцова, О.С. Тертичний

Наведена характеристика синдромів поліпозу шлунково-кишкового тракту у дітей з обліком отриманих останнім часом даних генетики і переглянутої класифікації цих синдромів. Подані діагностичні критерії синдромів, розглянуто можливі морфологічні прояви й особливості діагностики даних синдромів.

**Ключові слова:** діти, шлунково-кишковий тракт, поліпи, синдроми.

### MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF POLYPOSIS SYNDROMES OF GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN

A.F. Yakovtsova, A.C. Tertichnyy

The characteristic of polyposis syndromes of the gastrointestinal tract has been described in children with consideration of the obtained recently data of genetics and reconsidered classifications of these syndromes. The diagnostic criteria of syndromes are presented with possible morphological manifestation and peculiarities of diagnosis of these syndromes.

**Key words:** children, gastrointestinal tract, polyps, syndromes.

Поступила 12.11.03

## ОСОБЕННОСТИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕДА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОВМЕСТИМОСТИ СУПРУЖЕСКОЙ ПАРЫ ПО АЛЛЕЛЯМ ЛОКУСОВ А, В, DR HLA-СИСТЕМЫ

*И.В. Сорокина, Д.Е. Барковский\**

*Харьковский государственный медицинский университет*

*\*Запорожский государственный медицинский университет*

При совместимости семейных пар по аллелям А, В, DR локусов HLA-системы и физиологическом течении беременности выявлены морфофункциональные особенности последа в виде сочетания усиленных компенсаторно-адаптационных механизмов и формирующихся иммунопатологических реакций.

**Ключевые слова:** плацента, беременность, HLA-система, иммунная система, цитокины, апоптоз.

Возникновение и пролонгирование беременности сопровождается изменением иммунологической толерантности и реактивности организма женщины, которые направлены на предотвращение отторжения наполовину аллогенного плода [1–4]. Динамическое равновесие иммунологических реакций на системном и местном уровнях, характерное для физиологической беременности, контролируется многочисленными гормонами и медиаторами нейроиммуноэндокринной системы беременной [1, 2, 5]. Развитие иммунопатологических реакций возникает под влиянием внешних и внутренних стрессовых факторов (социальных, экологических, психогенных; тяжелой экстрагенитальной патологии и др.). Вместе с этим формирование иммунопатологических реакций зависит от совместимости супружеской пары по группам крови, резус-фактору и аллелям локусов HLA-системы [1, 3–10].

Изучение морфофункционального состояния последа в зависимости от совместимости супружеской пары по аллелям локусов HLA-системы с использованием современных методов и знаний о регуляторных механизмах целесообразно начинать с физиологического течения беременности, что может послужить отправной точкой в дальнейших исследованиях при наличии у беременной акушерской и/или соматической патологии.

Обозначив проблему в целом, мы поставили цель исследования — изучить особенности морфофункционального состояния последа при физиологической беременности в зависимости от совместимости супружеской пары по аллелям локусов А, В, DR HLA-системы.

**Материал и методы.** Для решения поставленной задачи исследованы последа женщин

с физиологическим течением беременности, которые были разделены на две группы:

- основную (n=7) — при совместимости супружеской пары по аллелям локусов А, В, DR HLA-системы, т. е. при наличии у супругов одной или нескольких одинаковых аллелей по одному из указанных локусов;

- контрольную (n=7) — при несовместимости супружеской пары по аллелям локусов А, В, DR HLA-системы, т. е. при отсутствии у супругов общих аллелей по указанным локусам.

Антигены HLA-A и HLA-B определяли с помощью лимфоцитотоксического теста с использованием гистотипирующей панели HLA-A, В № 38 (Республиканский центр иммунологического типирования тканей; Межрегиональный центр иммуногенетики и гистотипирующих реагентов «Гисанс», г. Санкт-Петербург, Россия). Установление специфичностей гена DRB1 HLA-системы проводили методом полимеразной цепной реакции в ДНК, полученной из ядерных клеток периферической крови с помощью набора реагентов для типирования гена HLA-DRB1 («HLA-ДНК-ТЕХ», г. Москва, Россия).

Послед изучали макроскопически, измеряли длину и толщину пуповины. Плацентометрию производили во взаимно перпендикулярных диаметрах. Для дальнейшего гистологического исследования кусочки центральной и краевой зон плаценты, плодные оболочки, центральный и периферический отделы пуповины фиксировали в 10 % нейтральном формалине и после стандартной проводки заливали в целлоидин-парафин, изготавливали срезы толщиной 5–6 мкм. В дальнейшем использовали гистологические (гематоксилин-эозин, пикрофуксин по ван Гизон), гистохимические (по Маллори, PAS-реакция с кон-

тролем амилазой, реакции Браше, Фельгена–Россенбека) и иммуноморфологические (непрямым методом Кунса по Brosman) методики. Иммунные клетки, маркеры их активации и рецепторы цитокинов дифференцировали с помощью моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD95, HLA-DR, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, TNF («Chemicon», США). Коллагены типировали моноклональными антителами к коллагенам I, IV («Novocastra Laboratories Ltd») и III типов («ИМТЕК Ltd», Россия). В качестве люминесцентной метки использовали F(ab)2 — фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Клетки-продуценты С3 компонента комплемента определяли прямым методом Кунса с люминесцирующими антисыворотками (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Гамалеи, Россия). Препараты изучали в люминесцентном микроскопе «МЛ-2». Морфологическое исследование препаратов проводили с помощью микроскопа «Olympus BX-41» с последующей морфометрией с использованием программы «Olympus DP-Soft (version 3.1)», оптическую плотность гистохимических препаратов определяли в синем спектре света.

Статистический анализ выполнен с использованием методов параметрического и непараметрического анализа.

**Результаты и их обсуждение.** Последы женщин с физиологической беременностью при совместности с супругом по аллелям локусов A, B, DR HLA-системы (основная группа) представлены плацентой, оболочками и пуповиной. Масса плаценты без пуповины и оболочек составила (0,57 $\pm$ 0,03) кг, не имея

различий с таковой в контрольной группе [(0,56 $\pm$ 0,04) кг].

Форма плаценты чаще всего была овальной. Плодовая поверхность гладкая и блестящая. Материнская поверхность коричнево-красноватого цвета, губчатая. Все котиледоны целы, ткань на разрезе губчатая и рыхлая. Аналогично контролю в изучаемой группе определяются белые инфаркты и петрификаты, немногочисленные и мелкие. Белесовато-сероватые оболочки целые, гладкие, блестящие. Пуповина длиной от 0,5 до 0,7 м и диаметром от 0,8 до 1,4 см не имеет различий с контролем. Пуповина несколько отечна и чаще всего ее прикрепление смещено к периферии диска плаценты.

Все три морфофункциональные зоны (децидуальная оболочка, ворсинчатый хорион, хориальная пластинка) микроскопически определяются четко. Обращает на себя внимание увеличение относительного объема фибриноидной субстанции в указанных зонах плаценты (табл. 1). На фоне обширных зон фибриноида в децидуальной оболочке выявляются децидуальные клетки с явлениями гиалиново-капельной дистрофии. Сосуды децидуальной оболочки умеренно расширены и кровенаполнены, в отдельных наблюдениях — полнокровны.

Установлено увеличение относительного объема лимфоплазматических элементов в анализируемых последах (табл. 1), в первую очередь в децидуальной оболочке. Одновременно изменен характер клеточной инфильтрации в децидуальной оболочке (табл. 2): преобладают CD16, CD22 и клетки-продуценты С3 компонента комплемента ( $p < 0,05$ ). Одно-

Таблица 1. Относительные объемы анализируемых структурных компонентов плаценты в группах сравнения, ( $M \pm t$ ) %

Параметр	Основная группа	Контрольная группа
Межворсинчатое пространство	18,3 $\pm$ 2,8	19,4 $\pm$ 3,8
Фибриноид		
материнский	2,8 $\pm$ 0,4*	2,0 $\pm$ 0,3
плодовый	2,0 $\pm$ 0,3*	0,90 $\pm$ 0,02
Синцитиальный эпителий	24,2 $\pm$ 3,0*	18,0 $\pm$ 2,4
Синцитиальные узелки	1,5 $\pm$ 0,2*	0,90 $\pm$ 0,09
Сосуды ворсин	5,1 $\pm$ 0,4	5,3 $\pm$ 0,5
Строма ворсин	26,3 $\pm$ 2,8*	29,2 $\pm$ 2,7
Участки ворсин, склеенных фибриноидом	2,8 $\pm$ 0,9	1,7 $\pm$ 0,9
Петрификаты	0,40 $\pm$ 0,03	0,50 $\pm$ 0,02
Воспалительная инфильтрация	0,25 $\pm$ 0,02*	0,20 $\pm$ 0,01
Ишемические инфаркты	0,40 $\pm$ 0,09	0,30 $\pm$ 0,08

\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателем контрольной группы.

временно констатировано снижение популяции как CD4-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ), так и CD8-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ) по сравнению с таковыми в контрольной группе. Однако соотношение CD4/CD8 в анализируемой группе достоверно увеличивается, что свидетельствует об усилении Т-хелперной активности на фоне угнетения функции Т-супрессоров.

*Таблица 2. Относительное количество популяций иммунных клеток в лимфоцитарных инфильтратах децидуальной оболочки плаценты в поле зрения (расчет на 100 клеток,  $\times 400$ )*

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
CD4	28,0±3,0*	36,0±4,5
CD8	14,0±1,5*	22,0±4,0
CD4/CD8	2,0±0,2*	1,66±0,20
CD16	11,0±3,0*	4,0±0,5
CD22	19,0±3,0*	12,0±3,0
HLA-DR	0,20±0,05*	0
Клетки с рецептором к С3 компоненту комплемента	6,0±1,0*	2,0±0,4
к IL-1β	0,60±0,08*	0,20±0,04
к IL-2	0,65±0,07*	0,30±0,05
к IL-4	0,75±0,09*	0,30±0,06
к TNF	0,55±0,08*	0,20±0,04

\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателем контрольной группы.

Активация иммунологических процессов в плаценте анализируемой группы сопровождается достоверным увеличением количества клеток с рецепторами к цитокинам IL-1β, IL-2, IL-4, TNF (табл. 2). Характерной особенностью анализируемой группы является возникновение активированных лимфоцитов с HLA-DR антигеном, которых мы не наблюдали при физиологическом течении беременности у женщин, несовместимых с супругом по аллелям локусов A, B, DR HLA-системы.

Обращает на себя внимание обилие в ворсинчатом хорионе мелких терминальных ворсинок с сочной и многоклеточной стромой. Синцитиальный эпителий пролиферирован, ядра расположены в два ряда и более, с обилием гиперхромных синцитиальных узелков. Отмечаются признаки усиления апоптоза (CD95) в синцитиотрофобласте при величине апоптозного индекса ( $0,79 \pm 0,06$ ) ( $p < 0,05$ ), тогда как в контрольной группе он составил ( $0,45 \pm 0,02$ ). В цитоплазме синцитиотрофобласта выявляется яркая, местами умеренной интенсивности, пиронинофилия. Реакция

Фельгена–Россенбека (на ДНК) в ядрах синцития слабо или умеренно позитивна.

Наряду с этим отмечено очаговое накопление гликозаминопротеогликанов (ГАПГ) вокруг синцития и синцитиальных узелков. Интенсивность Хейл-реакции в таких зонах расценивалась как резко позитивная. Содержание ГАПГ в цитоплазме синцитиоэпителлия терминальных ворсинок плаценты превалировало над контролем: соответственно ( $0,108 \pm 0,007$ ) и ( $0,063 \pm 0,004$ ) у. е. ( $p < 0,05$ ). Кроме того, ГАПГ выявляются в стенках крупных сосудов, стромах юных ворсин, хориальной пластинке, вартоновом студне пуповины.

Благодаря проведенной PAS-реакции с соответствующими контролями выявлены нейтральные мукополисахариды в стромах стволых ворсин, в цитоплазме синцитиотрофобласта, вокруг крупных сосудов. Слабая диффузная PAS-позитивная реакция обнаруживается в цитоплазме децидуальных клеток. Интенсивное PAS-позитивное окрашивание дает фибриноид.

В стромах терминальных ворсинок заметно преобладал коллаген III типа. Одновременно очагово в виде слабого свечения отмечался и коллаген I типа. Капилляры ворсинок расположены по периферии. Синцитиоэндотелиальные мембраны тонкие, умеренно PAS-позитивные, содержат коллаген IV типа, выявляемый в виде свечения умеренной интенсивности линейного характера.

Синцитиальный покров крупных и особенно срединных ворсинок четче выражен, чем в контрольной группе. Его ядра часто расположены в два ряда, тогда как его фибриноидное превращение менее выражено. В стромах ворсин крупного калибра выявлены признаки склероза (преобладание более зрелого коллагена I типа; наличие коллагена III типа между синцитиальными и сосудистыми базальными мембранами).

Сосуды ворсин умеренного кровенаполнения с хорошо выраженными просветами, несколько уплощенным эндотелием, четко выраженным мышечным слоем и фиброзными манжетками, в составе которых выявлены коллагены I и III типов. В составе базальных мембран синцития и сосудов ворсин отмечен коллаген IV типа, интенсивность свечения которого соответствовала таковой в контроле.

При анализе результатов исследования выявлено превалирование относительного объема фибриноида в основной группе над контрольной (табл. 1). Установлено, что при преобладании материнского фибриноида достоверно увеличился и относительный объем плодового фибриноида. На фоне указанных изменений относительный объем ворсин, склеенных фибриноидом, ишемических ин-

фарктов и петрификатов существенно не изменился (табл. 1). В ходе иммуногистохимического исследования в фибриноиде выявлено свечение коллагена IV типа умеренной интенсивности.

Незначительно отечная хориальная пластинка отграничена от ворсинчатого хориона широкой полосой фибриноидной субстанции, в составе которой выявлено свечение коллагена IV типа умеренной интенсивности.

Базальная мембрана амниона тонкая, умеренно PAS-позитивна, содержит коллаген IV типа. Эпителиоциты характеризуются неравномерной эозинофилией цитоплазмы, которая имеет яркую PAS-позитивную реакцию. В ядрах преобладает эухроматин. Аналогично контрольной группе не выражена пролиферация амниотического эпителия, амниотические ворсинки мелкие и немногочисленные.

В межклеточном веществе собственно соединительной ткани отмечены тонкие коллагеновые и ретикулярные волокна при умеренном развитии фиброцитарного синцития. В коллагеновых волокнах, ориентированных перпендикулярно эпителиальному слою, выявлено свечение коллагена IV типа умеренной интенсивности, преимущественно линейного характера. В межклеточном веществе выявлено свечение интерстициальных коллагенов I и III типов. В строме амниона основной группы констатировано накопление лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, превышающее их уровень в контрольной группе.

#### Выводы

При совместимости семейных пар по аллелям A, B, DR локусов HLA-системы и физиологическом течении беременности для морфофункционального состояния последа характерно:

- усиление фибриноидных превращений во всех зонах плаценты;
- напряжение процессов пролиферации синцитиального эпителия, гиперплазия терминальных ворсин и капиллярного русла;
- усиленное образование гликозаминопротеогликанов синцитиотрофобластом;
- увеличение относительного объема периферического трофобласта на фоне незначи-

тельно усиленной лимфоплазмочитарной инфльтрации в децидуальной оболочке с подавлением Т-супрессорной активности на фоне усиления Т-хелперной функции;

- изменение количественных показателей популяций лимфоцитов с превалированием CD16, CD22-лимфоцитов и клеток-продуцентов С3 компонента комплемента;

- наличие активированных лимфоцитов (с HLA-DR антигеном) при их отсутствии в контроле;

- активация цитокиновой системы в виде увеличения количества клеток с рецепторами к IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, TNF;

- превалирование степени выраженности апоптоза в синцитиотрофобласте.

Перечисленные морфофункциональные особенности свидетельствуют о сочетании усиленных компенсаторно-адаптационных механизмов и формирующихся иммунопатологических реакций в последах после физиологической беременности при совместимости семейных пар по A, B, DR локусам HLA-системы. Маркерами возможного срыва компенсации можно считать усиление склеротических процессов в строме и сосудах ворсинчатого хориона, что проявляется интенсивным образованием коллагена I типа в строме ворсин, синтеза коллагена III типа в синцитиоэндотелиальных базальных мембранах, тогда как процессы синтеза коллагена IV типа в базальных мембранах сосудов и синцития аналогичны таковым при физиологической беременности с несовместимостью семейных пар по аллелям A, B, DR локусов HLA-системы.

Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что при совместимости супружеской пары по аллелям A, B, DR локусов HLA-системы изменения морфофункциональных показателей последа происходят не только при физиологическом течении беременности, но и при ее осложнениях. Последующее изучение этого вопроса будет способствовать пониманию механизмов регуляции нейроиммуноэндокринной системы «мать-плацента-плод» для дальнейшего совершенствования патогенетической терапии осложнений беременности.

#### Список литературы

1. Клиническая иммунология и аллергология: Учеб. пособие; Под ред. А.В. Караулова. М.: Мед. информ. агентство, 2002. 651 с.
2. Клиническая иммунология: Руководство для врачей; Под ред. акад. РАМН Е.И. Соколова. М.: Медицина, 1998. 272 с.
3. Чайка В.К., Демина Т.Н., Коломийцева А.Г. и др. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения. Севастополь: Вебер, 2001. 268 с.
4. Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д. Иммунология; Пер. с англ. М.: Мир, 2000. 592 с.
5. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000. 432 с.
6. Chang M.Y., Soong Y.K., Huang C.C. Comparison of histocompatibility between couples with idiopathic recurrent spontaneous abortion and normal multipara. J. Formos. Med. Assoc. 1991; 90, 2: 153–159.

7. Emmer P.M., Steegers E.A., Kerstens H.M. et al. Altered phenotype of HLA-G expressing trophoblast and decidual natural killer cells in pathological pregnancies. Hum. Reprod. 2002; 17, 4: 1072–1080.
8. Hara N., Fujii T., Yamashita T. et al. Altered expression of human leukocyte antigen G (HLA-G) on extravillous trophoblasts in preeclampsia: immunohistological demonstration with anti-HLA-G specific antibody '87G' and anti-cytokeratin antibody 'CAM5.2'. Am. J. Reprod. Immunol. 1996; 36, 6: 349–358.
9. Zhang X., Fan L., Xu L. Preliminary study on the relationship between human histocompatibility leukocyte antigen-G mRNA and recurrent spontaneous abortion. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 1999; 34, 10: 597–599.
10. Zhou M., Mellor A.L. Expanded cohorts of maternal CD8<sup>+</sup> T-cells specific for paternal MHC class I accumulate during pregnancy. J. Reprod. Immunol. 1998; 40, 1: 47–62.

#### ОСОБЛИВОСТІ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПОСЛІДУ ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНІЙ ВАГІТНОСТІ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СУМІСНОСТІ ПОДРУЖЖЯ ЗА АЛЕЛЯМИ ЛОКУСІВ А, В, DR HLA-СИСТЕМИ

*I.V. Sorokina, D.S. Barkovskiy*

При сумісності подружжів за алелями А, В, DR локусів HLA-системи та фізіологічному перебігу вагітності визначено морфофункціональні особливості посліду у вигляді поєднання посиленних компенсаторно-адаптаційних механізмів та імунопатологічних реакцій, що формуються.

**Ключові слова:** плацента, вагітність, HLA-система, імунна система, цитокіни, апоптоз.

#### FEATURES OF MORPHOFUNCTIONAL STATE OF AFTERBIRTH AT PHYSIOLOGICAL PREGNANCY IN DEPENDENCE ON COMPATIBILITY OF MARRIED COUPLE ON ALLELES OF LOCUSES A, B, DR OF HLA-SYSTEM

*I.V. Sorokina, D.E. Barkovsky*

Morphofunctional features of afterbirth by the way are detected at compatibility of family steam on alleles A, B, DR of locus's of HLA-system and physiological streaming of pregnancy of combinations of the amplified adaptive mechanisms and formed immunopathological actions.

**Key words:** placenta, pregnancy, HLA-system, immune system, cytokines, apoptosis.

Поступила 01.12.03

## ЗАВИСИМОСТЬ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ АДРЕНОКОРТИКОТРОПОЦИТОВ ГИПОФИЗА ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМЫ

*Ю.В. Пащенко, Г.И. Губина-Вакулик*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Микроскопическими методами доказано, что аденокортикотропоциты гипофиза закономерно изменяют свое морфофункциональное состояние в зависимости от продолжительности жизни потерпевшего после травмы. Используя окрашивание микропрепаратов гипофиза по Маллори, можно определить продолжительность жизни после травмы. **Ключевые слова:** гипофиз, травма, аденокортикотропоциты, продолжительность жизни.

Одним из наиболее важных и первостепенных вопросов, которые возникают на различных этапах при расследовании несчастных случаев, повлекших смерть, а также убийств, является диагностика прижизненности и давности механических повреждений. Решение данного вопроса позволяет судить о длительности жизни потерпевшего после причинения ему механических повреждений, что является одной из основных задач, которую ставят следственные органы перед судмедэкспертами [1–3].

Резкое увеличение количества погибших от механической травмы связано со значительным ростом автоматизации трудового процесса и неуклонным возрастанием количе-

ства и усовершенствования технических характеристик транспорта, что подчеркивает актуальность и важность данной проблемы [4, 5]. Чаще встречаемый трудоспособный возраст погибших от механической травмы придает ей социальное значение.

Рассматривание травмы в качестве острого физического стресса, несомненно, целесообразно. Основным запускающим механизмом 1-й стадии острого стресса (реакция тревоги, длящаяся 48 ч) является увеличенный выброс глюкокортикоидов и катехоламинов — главных стресс-гормонов, способствующих мобилизации функции органов и тканей, ответственных за адаптацию, восстановление

гомеостаза и обеспечивающих увеличение их энергообеспечения.

Исследования изменений морфофункционального состояния центральной железы гормональной регуляции — гипофиза — при тяжелой черепно-мозговой травме единичны [6–8]. Наиболее близкой по поставленным задачам является работа К.И. Хижняковой [8], в которой, однако, не проводилось типирования аденотропоцитов.

Цель данного исследования — проследить изменение морфофункционального состояния аденокортикотропоцитов (АКТЦ) гипофиза пострадавших от тяжелой травмы в зависимости от продолжительности их жизни после травмы.

**Материал и методы.** Проанализировано 49 случаев смерти в зависимости от получения пострадавшими тяжелой травмы с их мгновенной смертью или со смертью спустя несколько минут, часов, суток после травмы вследствие различных причин: дорожно-транспортных происшествий — 17, железнодорожных — 3, падений с высоты — 14, убийств — 8, несчастных случаев — 7. Причиной смерти пострадавших в 23 случаях стала черепно-мозговая травма, в 19 — травматический шок, в 2 — травматический разрыв сердца, в 2 — острая кровопотеря и в 3 — легочно-сердечная недостаточность.

Основанием для исследования лиц этой группы послужили различные временные сроки продолжительности жизни потерпевших после механической травмы и различная степень тяжести алкогольного опьянения. Так, в 15 случаях наблюдалось отсутствие алкоголя в крови, в остальных 34 — наличие алкоголя различной концентрации в крови.

По продолжительности жизни после травмы все случаи были распределены следующим образом: 13 случаев мгновенной смерти, 26 — с продолжительностью жизни несколько минут, 8 — с продолжительностью жизни несколько часов и 2 — с продолжительностью жизни 7 сут.

Для выполнения исследований из трупов данных лиц изымали гипофиз, фиксировали в 10 % формалине с последующей заливкой в парафин.

Проведено гистологическое, в том числе и морфометрическое, исследование гипофиза. Основное внимание уделялось морфофункциональному состоянию АКТЦ, поскольку при развитии реакции тревоги острого стресса происходит трата очень больших количеств адренокортикотропного гормона (АКТГ) на стимулирование функционирования пучковой зоны коры надпочечников. Использована окраска микропрепаратов гематоксилин-эозином и по Маллори. Измерение площади ядер АКТЦ осуществляли на компьютерных

изображениях, полученных на микроскопе Olympus. Данный показатель является общеизвестным критерием интенсивности синтетических процессов в клетке, поскольку увеличение площади ядра происходит в связи с переходом компактного неактивного гетерохроматина в мелкодисперсный эухроматин, с которого идет «считка» на РНК информации о строении синтезируемого вещества.

**Результаты и их обсуждение.** АКТЦ располагаются в задней зоне аденогипофиза, будучи скомпонованы в трабекулы. АКТЦ имеют округлое ядро, степень дисперсности хроматина в котором зависит от активности процесса синтеза гормона. Цитоплазма — с небольшой базофильностью, что слабо видно при окраске гематоксилин-эозином, хотя при сравнении с окрашиванием цитоплазмы эозинофилов, концентрирующихся в передней и боковых зонах аденогипофиза, разница улавливается. Изучение микрономных срезов, окрашенных по Маллори, в данном случае удобнее, поскольку цитоплазма АКТЦ, также, как и ядро, является оранжефильной в отличие от других пулов аденотропоцитов, при этом АКТЦ хорошо контрастируют, отражая степень присутствия гормона в цитоплазме, оранжефильный АКТГ также обнаруживается в полости микрокисты или в просвете капилляра или вены.

У мгновенно погибших наблюдали целостность трабекул задней зоны аденогипофиза, ядро АКТЦ маленькое, темноватое (таблица), цитоплазма заполнена оранжефильным содержимым, микрокисты отсутствуют, в просвете капилляров и венул оранжефильное вещество не обнаружено. Такая гистологическая картина может свидетельствовать об отсутствии аварийного расходования АКТГ и активации его синтеза.

При гибели пострадавшего в первые минуты после травмы наблюдали последовательное опустошение цитоплазмы АКТЦ с апоптозом некоторых клеток и формированием микрокист, содержащих гормон из погибших АКТЦ. Кроме того, последовательно увеличиваются размеры ядер АКТЦ (таблица) и степень их эухромности. Оранжефильное содержимое обнаруживается и в просвете капилляров и венул.

У умершего приблизительно через 1 ч после травмы в задней зоне аденогипофиза происходит исчезновение оранжефильного вещества в цитоплазме всех клеток, ядро выглядит крупным, эухромным (таблица). Несколько микрокист содержит оранжефильное вещество, скопившееся вследствие аварийной гибели путем апоптоза нескольких рядом расположенных АКТЦ.

Можно предположить, что в таком высоком напряжении (но с постепенным снижени-

ем) гормонсинтеза АКТЦ в течение всей 1-й стадии, т. е. в первые 48 ч, функционируют стресс-реакции. Микроскопически наблюдается доминирование АКТЦ с пустой цитоплазмой, однако появляются отдельные клетки с синтезированным и неинкретированным гормоном. Кроме того, среднее значение площади ядра АКТЦ снижается (таблица).

*Площадь ядер АКТЦ у погибших от механической травмы, мкм<sup>2</sup>*

Продолжительность жизни после травмы	Группа погибших от механической травмы	
	без влияния алкоголя	со средней и тяжелой степенью опьянения
Мгновенная смерть	22,60±0,10	30,20±0,12
Около 1 ч	48,00±0,14	45,20±0,01
Около 1,5 ч	35,40±0,01	43,60±0,08
Около 4–6 ч	40,10±0,05	46,80±0,10
Около 1 сут	29,20±0,10	28,00±0,10
Около 1 нед	24,70±0,10	–

*Примечание.* Разница с предыдущим сроком в каждом столбце достоверна.

В 2 случаях смерти в конце недели после травмы цитоплазма АКТЦ опустошена, имеется несколько маленьких кист с оранжевым содержимым, ядро опять становится маленьким (таблица), темноватым. Необходимо отметить общее урежение расположения клеток в задней зоне аденогипофиза, что является следствием предшествовавшего массивного апоптоза.

Отдельно проанализированы случаи смерти в результате травмы, полученной лицами, находящимися в алкогольном опьянении. Оказалось, при мгновенной смерти оранжефильность АКТЦ выражена аналогично случаям смерти лиц без алкогольного опьянения, хотя размеры ядер больше (таблица), что свидетельствует о более высоком исходном уровне функционирования системы гипофиз–надпочечники при опьянении. Мобилизация морфофункциональных возможностей АКТЦ происходит медленней, максимальный размер ядер наблюдается спустя 3–4 ч после травмы. При этом максимальный предел значений показателя «площадь ядра АКТЦ» аналогичен в обеих группах. Отсюда параллельно можно сделать вывод о меньших адаптационных возможностях АКТЦ при опьянении.

К.И. Хижнякова [8], изучив морфофункциональное состояние гипофиза после травмы, также указывает на то, что имеется некоторая последовательность в развитии морфологических изменений в период 30 мин — 11 сут, за-

висящая от продолжительности жизни пострадавшего и тяжести травмы. Соответственно, морфологическим изменениям в гипофизе автор выделяет 4 периода функциональной активности органа: 0–2 ч после травмы характеризуются повышением функциональной активности гипофиза с усиленной эмиссией гормонов в кровь; 3–16 ч после черепно-мозговой травмы — сохранением высокой функциональной активности органа; через 22–36 ч после травмы морфологические изменения в гипофизе указывают на истощение функциональной активности органа, в последующие сроки до 11-х суток морфологическая картина отличается большой вариабельностью вследствие развития осложнений у пострадавших. Сравнивая полученные нами результаты с данными работы К.И. Хижняковой [8], можно сказать, что проведена детализация изучения реакции паренхиматозных клеток аденогипофиза, а именно АКТЦ, с обоснованием возможности использования полученных данных в судебно-медицинской практике.

В другой работе, посвященной изучению морфофункционального состояния гипофиза и других эндокринных желез при черепно-мозговой травме [9], излагаются варианты микроскопической картины аденогипофиза, однако анализ смены вариантов в зависимости от продолжительности жизни после травмы не проводится. В исследовании В.Д. Слепушкина, В.Г. Пашинского [7] выявлены изменения гипофиза по срокам 10–18 ч, 5–6 сут, 3 мес, что также не соответствует задачам нашего исследования.

Таким образом, обнаружена зависимость морфофункционального состояния АКТЦ от продолжительности жизни после нанесения смертельной травмы. Если пострадавший погиб мгновенно, АКТЦ не имеют признаков ни стимуляции выведения, ни стимуляции синтеза АКТГ. Однако отмечено, что у мгновенно погибших в состоянии сильного или средней тяжести алкогольного опьянения кариметрия свидетельствует о более высоком исходном уровне функционирования АКТЦ. Эта закономерность может использоваться в судебно-медицинской практике для установления факта мгновенной смерти пострадавшего. Обнаружение в аденогипофизе картины исчезновения оранжефильного вещества из цитоплазмы АКТЦ, наличие крупных эухромных ядер в АКТЦ и микрокист с оранжефильным веществом в задней зоне аденогипофиза свидетельствует о том, что трезвый пострадавший прожил не менее одного часа, а в состоянии алкогольного опьянения — несколько часов (3–4) после травмы.

По полученным результатам подана заявка на патент № 20031211908 от 19.12.2003 в Укрпатент. Получена приоритетная справка.

**Список литературы**

1. *Бадмаева Л.Н.* Лабораторные методы установления давности черепно-мозговой травмы в судебной медицине. Суд.-мед. экспертиза 2003; 1: 37–39.
2. *Солохин А.А., Гайворонская В.И., Баранов Ю.И.* Применение метода последовательного математического анализа для дифференциальной диагностики травмы от падения с высоты и травмы от столкновения движущегося автомобиля с пешеходом по повреждениям груди. Там же. 1997; 2: 32–36.
3. *Пашинян Г.А., Баринев Е.Х.* Морфологические особенности микроциркуляторного русла капсулы вилочковой железы в динамике посттравматического периода. Там же. 1995; 3: 15–19.
4. *Пашинян Г.А., Тучик Е.С.* Анализ ошибок при установлении давности наступления смерти по трупным изменениям в ходе проведения первоначальных следственных действий. Там же. 1997; 2: 28–31.
5. *Соседко Ю.И.* Судебно-медицинская диагностика давности повреждений при тяжелой тупой травме. Там же. 1984; 2: 15–18.
6. *Солохин Е.В., Белова Т.С., Строкова В.А., Каниболоцкий А.А., Чернолихова И.А., Лаптева М.Н., Потешкин А.М.* Повреждения гипофиза у лиц с черепно-мозговой травмой, умерших в стационаре. Там же. 2001; 5: 8–11.
7. *Слепушкин В.Д., Пашинский В.Г.* Эпифиз и адаптация организма. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1982. 212 с.
8. *Хижнякова К.И.* Динамика патоморфологии черепно-мозговой травмы. М.: Медицина, 1983. 184 с.
9. *Медведев Ю.А., Мацко Д.Е., Харитонов Т.В., Иванов А.И., Балаболкин М.И.* Состояние эндокринной системы при черепно-мозговой травме. Сов. медицина 1989; 1: 76–80.

**ЗАЛЕЖНІСТЬ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ АДРЕНОКОРТИКОТРОПОЦИТІВ ГІПОФІЗА ВІД ТРИВАЛОСТІ ЖИТТЯ ПІСЛЯ ТЯЖКОЇ ТРАВМИ**

*Ю.В. Пащенко, Г.І. Губіна-Вакулік*

Мікроскопічними методами доведено, що адренокортикотропоцити гіпофіза закономірно змінюють свій морфофункціональний стан в залежності від тривалості життя постраждалого після травми. Використовуючи фарбування мікропрепаратів гіпофіза за Малорі, можна визначити тривалість життя після травми.

*Ключові слова:* гіпофіз, травма, адренокортикотропоцити, тривалість життя.

**DEPENDENCE OF MORPHOFUNCTIONAL STATE OF ADRENOCORTICOTROPOCYTES IN HYPOPHYSIS FROM DURATION OF A LIFE AFTER SEVERE TRAUMA**

*Yu.V. Paschenko, G.I. Hubina-Vaculyck*

Using microscopical methods was proved that adrenocorticotropocytes in hypophysis regularly change their morphofunctional state in dependence from duration of a life after trauma. On the microspecimens of hypophysis stained by Mallory is possible to determinate a duration of a life after trauma.

*Key words:* hypophysis, trauma, adrenocorticotropocytes, duration of a life.

*Поступила 25.11.03*

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

*В.В. Гаргин*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучено морфологическое состояние апоптоза и обмена оксида азота у больных, умерших от сердечной недостаточности вследствие ишемической болезни сердца. Установлены признаки активации апоптоза и снижение продукции синтазы оксида азота в сердце. Описанные изменения могут привести к увеличению периферической резистентности при сердечной недостаточности и усилению склеротических изменений в миокарде.  
**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, апоптоз, оксид азота.

В последнее время отмечена некоторая положительная динамика статистических данных, касающихся частоты встречаемости ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. При этом ИБС остается в Украине наиболее частой причиной заболеваемости, инвалидности и смертности. В связи с этим внимание исследователей к изучению данной проблемы не только не ослабевает, но и распространяется на поиск новых или применение ранее не использованных методов изучения тканевого гомеостаза сердца.

Одним из самых изучаемых аспектов патогенеза ИБС в последнее десятилетие является метаболизм оксида азота, который признается одним из возможных маркеров расстройств метаболических процессов, патологических изменений в микроциркуляторном русле, нарушений структуры тканей и клеток. Оксид азота, высвобождаемый эндотелием сосудов, является уникальным регулятором гомеостаза, обладающим вазодилататорными и антитромбогенными свойствами и способным предотвращать неблагоприятные последствия локальной активации лейкоцитов и тромбоцитов в очагах воспаления и ишемии [2–9]. Оксид азота стабилизирует состояние тучных клеток [5], оказывает цитопротекторное действие, предотвращает повреждения эндотелия, развитие тканевого отека [6], однако преодоление трудностей определения уровня оксида азота и его метаболитов в тканях только в последнее десятилетие позволило широко исследовать его роль в патологических процессах.

Синтаза оксида азота (NO-синтаза), относящаяся к группе NADPH-диафораз, является основным ферментом, способствующим продукции оксида азота в эндотелиоцитах и некоторых других клетках из L-аргинина [7]. После непродолжительной фиксации материала в растворе параформальдегида диафоразная активность NO-синтазы сохраняется, в то время как другие NADPH-диафоразы инактивируются, что обеспечивает высокую специфичность определения NO-синтазы с помощью тетразолиевой реакции на NADPH-диафорузу.

Другим важным показателем тканевого гомеостаза в настоящее время считается степень выраженности апоптоза. Апоптоз как фундаментальное биологическое явление наряду с митозом составляет завершающий этап пролиферации, роста и дифференцировки всех тканей организма. Его можно рассматривать как следствие действия на клетки различных эндо- и экзогенных факторов, контролируемых генетическими и нейроиммуногормональными механизмами [8].

Поскольку кардиомиоциты имеют терминальную дифференцировку, апоптоз для миокарда не характерен. Тем не менее в течение последнего десятилетия появились работы, подтверждающие немаловажное значение апоптоза в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение возможного применения показателей выраженности апоптоза и синтазы оксида азота как показателей повреждения тканевого гомеостаза при ИБС.

**Материал и методы.** Для исследования отобраны сердца 31 умершего от проявлений хронической формы ИБС в возрасте от 49 до 71 года, вскрытие которых проводилось не позднее 3 ч после констатирования биологической смерти. Группой контроля послужили 10 сердец лиц, погибших вследствие черепно-мозговых травм.

Сердца взвешивали, измеряли основные органометрические параметры, оценивали состояние коронарных артерий. Для дальнейшего исследования часть материала фиксировали в течение 24 ч в 4 % растворе параформальдегида (Fluka) на фосфатном буфере, а основную массу материала — в нейтральном 10 % формалине. После рутинной проводки ткань, фиксированную в формалине, окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по ван Гизон, Бильшовскому–Гросс. Иммуногистохимическое исследование для выявления апоптозных клеток проводили двумя методами: непрямой метод Кунса [с моноклональ-

ными антителами (МКА) CD95 (Novocastra Laboratories Ltd.)] и непрямой иммунопероксидазной реакцией (МКА CD95 и bcl-2). Во втором случае после депарафинизации и дегидратации в абсолютном спирте срезы были подвергнуты пероксидазо-антипероксидазному (peroxidase-anti-peroxidase) методу обработки, при котором эндогенная пероксидаза была блокирована пероксидом водорода в метаноле в течение 20 мин. Имунная реакция была визуализирована с помощью диаминобензидина (DAВ-HistoStainSPKit диагностический набор Zymed, США). Для отрицательного иммунного контроля срезы были обработаны неиммунной сывороткой (диагностический набор Zymed, США) вместо специфических МКА.

Из ткани, фиксированной параформальдегидом, на замораживающем микротоме делали срезы, которые окрашивали раствором бета-NADPH (Sigma), нитро-синего тетразолия (Sigma), Тритона X-10 (Serva), затем докрашивали квасцовым кармином. В качестве контроля использовали окрашивающий раствор без добавления бета-NADPH.

Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2 и на микроскопе Olympus BX-41 с последующей морфометрией с помощью программы Olympus DP-Soft (Version 3.2). Полученные цифровые данные статистически обрабатывали.

**Результаты.** При гистологическом исследовании сердец опытной группы обнаружены признаки диффузного кардиосклероза, характерного для хронических форм ИБС, проявляющихся клинически стенокардической манифестацией. Признаки прогрессирования атеросклеротического процесса в виде накопления липидов в поверхностных слоях атеросклеротических бляшек, накопления пенистых клеток, разрыхления фиброзного покрова отсутствуют. Степень стеноза коронарных артерий колеблется от 15 до 90 %. При окрашивании элементов нервной иннервации по Бильшовскому–Гросс выявляются признаки отека нервных волокон, склерозирование стромы периваскулярных ганглиев с увеличением удельного веса атрофичных нейронов до (26,2±5,2) % [(4,1±2,8) % в контроле,  $p < 0,05$ ], участков разволокнения нервных волокон. Изредка встречается вакуолизация протоплазмы нервных клеток, их набухание. Аргирофильные волокна имеют неравномерную толщину, признаки коллагенизации.

При окраске гематоксилин-эозином выявлены единичные клетки с конденсированной цитоплазмой, сморщенным ядром, иногда с признаками распада его на глыбки, тем не менее клеточная мембрана у таких клеток сохранена, что позволяет рассматривать последние как гибнущие путем апоптоза. При иммуноги-

стохимическом исследовании с МКА CD95 по методу Кунса, позволяющему выявить апоптозные клетки, свечение клеток, экспрессирующих CD95, определяется в поле зрения  $\times 210$  с частотой (3,10±0,03) экземпляра [в контроле (1,4±0,2) экз.,  $p < 0,05$ ]. Показатели пероксидазного метода несколько выше как в исследуемой, так и в контрольной группах [(5,2±0,4) и (2,1±0,3) экз. соответственно]. Описанная разница может быть объяснена окрашиванием во втором случае клеток уже на самой ранней стадии апоптоза, что подтверждается положительной реакцией с bcl-2 — блокаторами апоптоза.

При постановке тетразолиевой реакции в контрольной группе отложения гранул формазана наблюдаются в периваскулярном пространстве и стенках артерий и артериол. Вследствие невыраженности структурных компонентов при окрашивании данным методом сосуды часто удается определить только по микрочастицам отложению гранул формазана. Отложения гранул вне сосудистого русла в контрольной группе незначительны и представлены преимущественно игольчатыми включениями. В исследуемой группе наблюдается уменьшение интенсивности окрашивания NO-синтазы в периваскулярном пространстве с одновременным усилением показателей гистохимической активности в местах накопления лимфогистиоцитарных элементов, что можно трактовать как усиление активности индуцибельной фракции NO-синтазы на фоне подавления нейрональной и эндотелиальной. При проведении цитофотометрического исследования выявляется угнетение оптической плотности в ткани исследуемой группы до (4,5±2,1) у. е. по сравнению с (13,9±3,2) у. е. в контроле ( $p < 0,05$ ).

**Обсуждение.** Дискуссия о роли апоптоза в развитии патологических процессов является одной из главных тем в медицинской литературе последнего десятилетия [8–10]. По всей видимости, нельзя относиться к апоптозу как к запрограммированной клеточной гибели, учитывая его малую зависимость от циклогексимида или актиномицина D. Скорее всего, апоптоз можно рассматривать как универсальный механизм для поддержания фенотипической однородности в многоклеточных организмах [10]. Нарушение физиологического апоптоза приводит к нарушению элиминации поврежденных или мутировавших клеток, а апоптозная гибель кардиомиоцитов на начальных стадиях развития кардиосклероза имеет саногенетическое значение [11].

Апоптоз является крайне неблагоприятным энергозатратным этапом клеточного цикла, в особенности в условиях нарушения метаболических процессов и энергетического дефицита при ИБС. Реализация сосудистых приступов

ведет к повышению содержания продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови и тканях организма [8]. Следствием этого является активация механизмов патологического аноксического комплекса, гибель клеток путем апоптоза или, реже, некроза.

Одним из наиболее активных стимуляторов апоптоза является оксид азота [8], метаболизм которого нарушается при ИБС. При этом резкое снижение продукции оксида азота является одним из факторов прогрессирования сердечной недостаточности, причем его дефицит прямо пропорционален степени сердечной недостаточности (чем выше функциональный класс, тем больше выражена эндотелиальная дисфункция, связанная с дефицитом оксида азота) [7, 12]. При этом снижается и адаптация миокарда к нагрузке, поскольку в этом периферическом патофизиологическом феномене ключевую роль играет оксид азота [6].

Повышение содержания атерогенных липопротеидов низкой плотности, наблюдаемое при ИБС, а главное, — их окисленных форм вызывает рецепторное ингибирование продукции оксида азота именно вследствие угнетения NO-синтазы [13]. Выявленная нами картина

подавления активности NO-синтазы является звеном эндотелиальной дисфункции, тканевой дезорганизации и, как следствие, дисциркуляторных расстройств. Результатом описанных процессов является усугубление ишемических расстройств сердечной мышцы.

#### Выводы

1. Изменение гистохимической активности NO-синтазы и апоптотической активности в миокарде можно рассматривать как морфологические маркеры поражения миокарда.

2. При ишемической болезни сердца наблюдается угнетение продукции оксида азота, изменение активности различных фракций NO-синтазы, что проявляется изменением локализации отложения гранул формазана при постановке тетразолиевой реакции.

3. При хронической ишемии миокарда наблюдается увеличение количества апоптотических клеток в миокарде.

4. Перспектива дальнейших исследований состоит в определении функциональной и клинической значимости выявленных признаков повреждения миокарда, а также способствующих и предотвращающих факторов апоптоза миокарда.

#### Список литературы

1. Коваленко В.М., Дорогой А.П. Хвороби системи кровообігу в Україні: проблеми і резерви збереження здоров'я населення. Серце і судини 2003; 2: 4–10.
2. Davies M.G., Hagen P.O. The vascular endothelium. A new horizon. Annual Surgery 1993; 5: 593–609.
3. Meidell R.S. Southwestern Internal Medicine Conference: endothelial dysfunction and vascular disease. Amer. J. Medical Science 1994; 307: 378–389.
4. Rubanyi G.M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. J. Cardiovascular Pharmacology 1993; 4: 1–14.
5. Kubes P., Kanwar S., Niu X., Caboury J.R. Nitric oxide synthesis inhibition induces leukocyte adhesion via superoxide and mast cells. FASEB Journal 1993; 9: 1293–1299.
6. Cooke J.P. The endothelium: a new target for therapy. Vase. Med. 2000; 5: 49–53.
7. Ma S., Abboud F.M., Felder R.B. Effects of L-arginine-derived nitric oxide synthesis on neuronal activity in nucleus tractus solitarius. Amer. J. Physiology 1995; 2: 487–491.
8. Программированная клеточная гибель; Под ред. В.С. Новикова. СПб., 1996. 276 с.
9. Saraste A. Morphologic criteria and detection of apoptosis. Herz. 1999; 24 (3): 189–195.
10. Tomei L.D., Cope F.O. Apoptosis: The Molecular Basis of Cell Death. New-York, 1991. 397 p.
11. Valen G. Cellular signalling mechanisms in adaptation to ischemia-induced myocardial damage. Ann. Med. 2003; 35 (5): 300–307.
12. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота. Биохимия 1998; 9: 992–1006.
13. Cardona-Sanclemente L.E., Born G.V. Effect of inhibition of nitric oxide synthesis on the uptake of LDL and fibrinogen by arterial walls and other organs of the rat. Brit. J. of Pharmacology 1995; 114: 1490–1494.

#### МОРФОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

##### В.В. Гаргін

Вивчено морфологічний стан апоптозу та обміну оксиду азоту у хворих, що померли від серцевої недостатності внаслідок ішемічної хвороби серця. Встановлено ознаки активації апоптозу та зниження продукції синтази оксиду азоту в серці. Описані зміни можуть призвести до збільшення периферичної резистентності при серцевій недостатності та посилення склеротичних змін в міокарді.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, апоптоз, оксид азоту.

#### MORPHOLOGICAL MARKERS OF CARDIAC DAMAGE

##### V.V. Gargin

Morphological state of apoptosis and nitric oxide metabolism in patients who died from cardiac failure as consequence of ischemic heart disease has been studied. Reducing nitric oxide synthetase and activation of apoptosis was detected in the heart. Described changes could cause increasing peripheral resistance in cardiac failure and intensification of involutive processes and atherosclerotic cardiosclerosis.

**Key words:** ischemic heart disease, apoptosis, nitric oxide.

Поступила 18.11.03

## УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ ПРИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В МОДЕЛИ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ШОКА И ПОЛИТРАВМЫ

*П.Н. Замятин, В.П. Невзоров\*, О.Ф. Невзорова\**

*Харьковский государственный медицинский университет*

*\*Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины, г. Харьков*

Рассмотрены особенности ультраструктурных изменений гепатоцитов в условиях модельного эксперимента политравмы.

**Ключевые слова:** политравма, травматический шок, модель, ультраструктура гепатоцитов.

Профилактика и лечение критических состояний пострадавших с политравмой являются актуальными вопросами хирургии повреждений [1–4]. Полиорганная недостаточность (ПОН) этого контингента пострадавших, как правило, обусловлена травматическим шоком, при котором происходят нарушения нормального функционирования различных органов и систем организма. Основными факторами повреждения тканей являются нарушения метаболизма на субклеточном уровне [5, 6].

Многочисленные клинические и экспериментальные работы свидетельствуют о том, что при посттравматической ПОН наблюдаются нарушения, выявляемые только на электронно-микроскопическом уровне [7, 8]. При травматическом шоке возникают резкие расстройства кровообращения, в основе патогенеза которых лежат различные нарушения центральной регуляции сосудистого тонуса и сердечной деятельности, развитие сердечной недостаточности, уменьшение периферического сопротивления, патологического депонирования крови.

Травматический шок и длительная гиповолемия приводят к уменьшению запаса гликогена в печени, связанного с понижением способности печеночных клеток синтезировать гликоген. Наступает сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза, блокируется анаэробное окисление в цикле трикарбоновых кислот [9].

В исследованиях последних лет основное внимание уделено изучению роли расстройств функции печени, а не изучению нарушений субмикроскопической архитектоники последней. Вместе с тем функциональные изменения всегда в своей основе имеют нарушения субмикроскопических и макромолекулярных компонентов клеток. Исходя из положения о единстве структуры и функции, все трактуемые функциональные нарушения имеют в конце концов свою морфологическую основу [10].

**Материал и методы.** В целях выявления особенностей субмикроскопических изменений клеток печени в условиях травматического шока проведены эксперименты на 30 лабораторных белых крысах. Политравму и травматический шок моделировали путем нанесения серии дозированных ударов оригинальным устройством в различные области туловища и конечностей.

После модельного эксперимента животных забивали, производили забор ткани печени для электронно-микроскопического исследования. Гистологическую обработку ткани производили по общепринятым методикам.

При экспериментальных исследованиях над лабораторными крысами руководствовались материалами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментах и других научных целях (Страсбург, 18.03.86).

**Результаты и их обсуждение.** При электронно-микроскопическом исследовании печени экспериментальных животных с моделированным травматическим шоком отмечалась ярко выраженная гетерогенность гепатоцитов. Наряду с обычными «темными» и «светлыми» гепатоцитами встречаются «светлые» клетки более крупных размеров, которые как бы сдавливают более мелкие «темные» гепатоциты. Просветление цитоплазмы клеток связано с явлениями внутриклеточного отека — признаком нарушения водно-электролитного баланса и проницаемости цитоплазматических мембран.

Ядра гепатоцитов сохраняют овальную форму, хроматин в них неравномерно распределен. Перинуклеарные пространства расширены.

Ядерная мембрана этих клеток утрачивает четкую структуру, сильно разрыхлена и очагово разрушена. Гранулы хроматина диффузно распределены по площади среза ядра, высокой электронной плотности.

Сильно набухшие митохондрии округлой формы, с просветленным матриксом и частично дезорганизованными кристами, которые разрыхлены и теряют четко контурируемую структуру.

Незначительное количество гепатоцитов имели участки лизиса ядерной мембраны. Большинство компактно упакованных в цитоплазме митохондрий имеют грубокомковатый матрикс и короткие дезорганизованные кристы. Наружные мембраны и кристы митохондрий лизированы.

В промежутках между митохондриями, в уплотненной гиалоплазме локализованы мембраны зернистого эндоплазматического ретикулума. Количество рибосом, связанных с его мембранами, существенно снижено.

Зернистый эндоплазматический ретикулум умеренно развит, однако цистерны его резко расширены и образуют крупные электронно-прозрачные вакуоли (рис. 1).

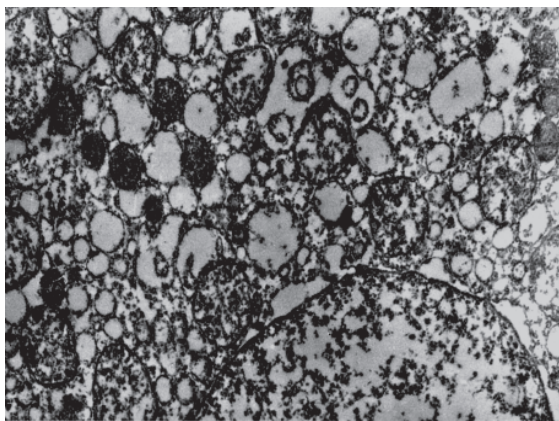


Рис. 1. Ультраструктура гепатоцитов печени крыс с моделированным травматическим шоком. Вакуолизация эндоплазматического ретикулума, лизис крист митохондрий. x 29 000

Следует отметить, что в условиях травматического шока в цитоплазме гепатоцитов в большом количестве появляются первичные лизосомы. Пластинчатый цитоплазматический комплекс Гольджи сильно гипертрофирован и в зоне его локализации очень часто обнаруживаются аутофагосомы.

В печеночных клетках, находящихся в непосредственной близости к крупным кровеносным сосудам, наблюдается нарушение целостности цитоплазматической мембраны. В таких гепатоцитах митохондрии округляются, матрикс их просветлен, количество крист уменьшается и цитоплазма просветляется. Характерным для всех типов клеток является резкое снижение количества рибосом и полисом, а также уменьшение количества гранул гликогена. Цистерны зернистого эндоплазматиче-

ского ретикулума сильно расширены и представляли собой электронно-прозрачные вакуоли. Мембраны эндоплазматической сети разрыхлены и частично разрушены (рис. 2).

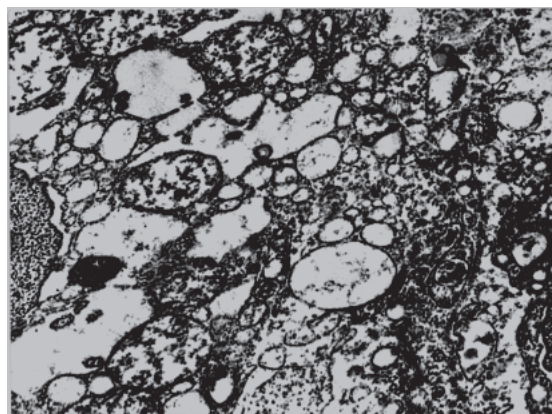


Рис. 2. Ультраструктура гепатоцитов печени крыс с моделированным травматическим шоком. Резкое расширение цистерн и деструкция мембран зернистого эндоплазматического ретикулума. x 32 000

Желчные капилляры существенно расширены и содержат умеренное количество микроворсинок. Пространства Диссе расширены и выстланы большим количеством извитых микроворсинок.

Существенным перестройкам подвергаются эндотелиоциты синусоидных капилляров. Ядра последних сохраняют типичную структуру. В цитоплазме обнаруживаются набухшие митохондрии, вакуолизованный зернистый эндоплазматический ретикулум с небольшим количеством рибосом, прикрепленных к его мембранам.

Цитоплазматическая мембрана разрыхляется, становится нечеткой. В отдельных капиллярах можно наблюдать ее очаговый лизис. Через участки разрушения цитоплазматической мембраны в просвет капилляра происходит выход деструктивно измененных органелл и детрита, образованного бесструктурной субстанцией липопротеидной природы. В просвете капилляров присутствуют элементы крови. Характерным является резкое уменьшение количества микропиноцитозных везикул в цитоплазме отростков эндотелиоцитов.

В условиях травматического шока активируются звездчатые макрофагоциты (рис. 3). В цитоплазме обнаружено большое количество хорошо развитых органелл. Пластинчатый цитоплазматический комплекс Гольджи четко контурируется. В цитоплазме звездчатых макрофагов выявлены многочисленные рибосомы, первичные лизосомы, фагосомы, включения фагоцитированного материала и миелоподобные структуры.

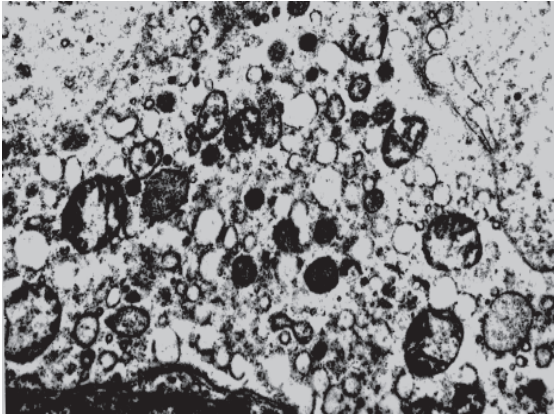


Рис. 3. Ультраструктура звездчатых макрофагов печени крыс с моделированным травматическим шоком. Скопления первичных лизосом и рибосом в цитоплазме.  $\times 36\ 000$

Таким образом, в ходе электронно-микроскопического исследования ультраструктурной организации печени в условиях травматического шока выявлены изменения субмикроскопической архитектоники, характерные для дистрофического процесса.

Травматический шок вызывает нарушения ультраструктуры печени, проявляющиеся наличием внутриклеточного отека гепатоцитов, набухания митохондрий, изменения плотности их матрикса, частичной редукцией и лизисом крист, вакуолизацией и расширением цистерн зернистого эндоплазматического ретикулума, увеличением количества первичных лизосом, перераспределением хроматина ядра, уменьшением количества рибосом, полисом и гранул гликогена.

Данные изменения свидетельствуют о нарушении биоэнергетики гепатоцитов, связанном с митохондриальным аппаратом и развитием гипоксических процессов, которые приводят к снижению активности окислительно-восстановительных реакций, протекающих на уровне внутриклеточных мембран и органелл.

Одним из последствий этих нарушений является снижение синтетической активности гепатоцитов, что структурно выражается в вакуолизации цистерн зернистого эндоплазматического ретикулума, резком снижении ко-

личества как связанных с его мембранами рибосом, так и свободно лежащих в цитоплазме.

Благодаря электронно-микроскопическим исследованиям выявлено большое количество первичных лизосом, находящихся на различных стадиях активности, а также аутофагосом, что косвенно указывает на увеличение концентрации метаболитов в цитоплазме гепатоцитов. Об активации интенсивности гликолиза свидетельствуют ярко выраженная гипертрофия пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи, уменьшение количества гранул гликогена и особенно гиперплазия агранулярного эндоплазматического ретикулума, функция которого связана с синтезом гликогена. Это может быть объяснено включением резервных механизмов поддержания энергетического статуса клеток в условиях травматического шока.

Описанные изменения структуры цитоплазматических мембран гепатоцитов влекут за собой развитие внутриклеточного отека вследствие поступления в цитоплазму воды и электролитов из внеклеточной среды.

Наличие в цитоплазме отдельных гепатоцитов деструкций органелл, таких, как очаговый лизис ядерной мембраны, наружных мембран и крист митохондрий, появление аутофагосом указывают на исчерпание компенсаторных, синтетических и репаративных резервов внутриклеточными структурами и развитие катаболических процессов на мембранном и макромолекулярном уровнях.

Выявленные субмикроскопические изменения эндотелиоцитов синусоидных капилляров свидетельствуют о том, что при травматическом шоке развиваются нарушения проницаемости капиллярной стенки для электролитов и метаболитов.

Резкое уменьшение количества микропиноцитозных пузырьков в цитоплазме отростков эндотелиоцитов указывает на снижение интенсивности трансцеллюлярного транспорта веществ через капиллярную стенку.

Таким образом, описанные изменения субмикроскопической архитектоники клеток печени в основном компенсаторно-адаптационные, степень их глубины находится в физиологических пределах, а следовательно, они являются обратимыми после снятия патогенного фактора.

### Список литературы

1. Гринев М.В., Голубева А.В. II Европейский конгресс травм и неотложной хирургии (г. Афины, Греция, 1–4 октября 1997). Вестн. хирургии 1998; 157, 2: 106–108.
2. Зайцев А.Е., Бойко В.В., Щербаков В.І. та ін. Невідкладна хірургічна допомога у хворих на важку поєднану черепно-мозкову, порожнинну та скелетну травму. Тез. докл. I Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Політравма: сучасна концепція, надання медичної допомоги». К., 2002: 57–58.
3. Клімовицький В.Г., Пастернак В.М., Поляченко Ю.В. та ін. Політравма — патогенетичне обґрунтування лікувального комплексу гострого періоду травматичної хвороби. Укр. журн. екстрем. медицини ім. Г.О. Можаяєва 2000; 1, 2: 24–29.

4. Шалимов А.А., Гайко Г.В., Роцин Г.Г. и др. Концептуальные аспекты оказания неотложной помощи пострадавшим с травмой. Клин. хірургія 1998; 7: 44–45.
5. Гур'єв С.О., Роцин Г.Г., Барамія Н.М., Заруцький Я.Л. та ін. Полісистемні та поліорганні порушення. Літопис травматології та ортопедії, присвячений 75-річчю кафедри травматології та ортопедії НМУ. К., 1999: 72–73.
6. Ермолов А.С., Мусселиус С.Г. Полиорганная недостаточность при острой хирургической патологии. Мат. XIX з'їзду хірургів України. Харків, 2000: 21–22.
7. Глумчер Ф.С., Макаров А.В., Суслов Г.Г., Дубров С.А. Шок при травматических повреждениях. Тез. докл. I Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Політравма: сучасна концепція, надання медичної допомоги». К., 2002: 13–14.
8. Калинин О.Г. Гемодинамические и метаболические нарушения в раннем периоде травматической болезни. Ортопедия, травматология и протезирование 1991; 6: 19–24.
9. Маргулис М.С., Грисле Г.П., Квицинская Е.А. и др. Индекс пептидов лимфоцитов в оценке тяжести больных, находящихся в экстремальном состоянии. Вестн. хирургии им. И.И. Грекова 1991; 146, 2: 102–105.
10. Новое о патогенезе мультисистемных заболеваний: Руководство для врачей; Под ред. В.Т. Зайцева. Харьков, 1997; Т. 1. 272 с.

#### УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ КЛІТИН ПЕЧІНКИ ПРИ ПОЛІОРГАННІЙ НЕДОСТАТНОСТІ В МОДЕЛІ ТРАВМАТИЧНОГО ШОКУ І ПОЛІТРАВМИ

*П.М. Замятін, В.П. Невзоров, О.Ф. Невзорова*

Розглянуто особливості ультраструктурних змін гепатоцитів за умов модельного експерименту політравми.

**Ключові слова:** політравма, травматичний шок, модель, ультраструктура гепатоцитів.

#### ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF LIVER CELLS IN CASE OF MULTIPLE ORGAN FAILURE IN MODEL OF TRAUMATIC SHOCK AND POLYTRAUMA

*P.N. Zamyatin, V.P. Nevzorov, O.F. Nevzorova*

Peculiarities of the ultrastructural changes of hepatocytes under the conditions of the polytrauma model experiment have been considered.

**Key words:** polytrauma, traumatic shock, model, ultrastructure of hepatocytes.

Поступила 12.11.03

## СОМАТО-ОРГАНОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ШЛУНКА ТА ЙОГО МОТОРНО-ЕВАКУАТОРНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ З ДУОДЕНАЛЬНОЮ ВИРАЗКОЮ

*В.О. Ольховський, К.О. Просоленко, А.А. Опарін\*, С.П. Шкляр*

*Харківський державний медичний університет*

*\*Харківська медична академія післядипломної освіти*

З позицій клінічної анатомії наведено результати комплексного вивчення сомато-органометричних особливостей шлунка (неінвазивна променева діагностика) та його моторно-евакуаторної дисфункції (селективна електрогастрографія) у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки. Запропоновано уніфіковану морфофункціональну класифікацію (морфофункціональну таксономію) і спосіб діагностики морфотипу шлунка та наведено приклад його практичного застосування у системі клінічного моніторингу.

**Ключові слова:** клінічна анатомія, соматометрія, органометрія, моторно-евакуаторна функція шлунка, виразкова хвороба, морфофункціональна таксономія.

Порушення моторно-евакуаторної функції (МЕФ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) є одним з провідних факторів формування перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (ВХДК) [1, 2]. Індивідуальний характер зазначених порушень та анатомічна мінливість сомато-органометричних показників шлунка можуть визначати не тільки ризик формування і тяжкість перебігу ВХДК

[3–5], але й диференційовану немедикаментозну корекцію та ефективність фармакотерапії [6, 7]. Однак дотепер відсутня систематизована клініко-анатомічна класифікація, яка б враховувала сомато-органометричні особливості та варіанти рухливої активності шлунка, що не сприяє оптимізації лікувальної тактики та зменшує ефективність комплексного лікування [4, 8, 9].

Виходячи із зазначеного та маючи на меті проведення аналізу взаємозв'язку між рухливою активністю та сомато-органометричними особливостями шлунка, з позицій доказової медицини виконано комплексне клініко-анатомічне дослідження.

**Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження були хворі на ВХДК; предметом вивчення — сомато-органометричні особливості шлунка хворих на ВХДК при різних варіантах рухливої активності шлунка.

Програмою комплексного вивчення було передбачено дослідження рухливої функції шлунка у репрезентативної групи, яку становили 117 хворих на ВХДК (77 чол., 40 жін.) у віці від 17 до 69 років. У дослідженні застосовано низку інструментальних методів: фіброезофагогастроудоденоскопія, рентгенологічний метод, периферична селективна електрогастроентерографія, ультразвукове дослідження шлунка, інтрагастральна рН-метрія [10–12]. Рухливу активність оцінювали як тахі-, нормо- і брадикастрію [13].

**Результати та їх обговорення.** *Сомато-органометричні особливості при різних варіантах дисфункції шлунка.* З позицій клінічної морфометрії проведено порівняльний аналіз частоти різних клінічних варіантів дисфункції шлунка у взаємозв'язку з конституційним типом хворих (табл. 1).

Нормостенічна конституція виявлена у (69,6±2,7) % хворих на ВХДК; залежно від

варіанта дисфункції шлунка нами встановлено такий розподіл нормостенічного типу конституції: при гіпотипі дисфункції — (73,1±8,7) %, при нормотипі — (65,6±8,4) %, а при гіпертипі — (56,9±6,5) %; різниця між частотою нормостенічного типу конституції при гіпо- та гіпертипі статистично достовірна ( $p < 0,05$ ).

Астенічний конституційний тип виявлено в цілому у (24,5±2,5) % хворих на ВХДК, частота його залежно від варіантів дисфункції коливалася в межах від (23,1±8,3) % (при гіпотипі) до (37,9±6,4) % (при гіпертипі;  $p > 0,05$ ). В той же час гіперстенічний конституційний тип діагностовано у достовірної меншості хворих на ВХДК [(5,9±1,4) %] і залежно від варіанта дисфункції шлунка достовірних відмінностей у його частоті не виявлено. Таким чином, достовірно ( $p < 0,05$ ) більш частим конституційним типом хворих на ВХДК є нормостенічний, частота якого при всіх клінічних варіантах функціональної активності шлунка переважає, на другому ранговому місці — астенічний тип конституції, найчастіше зареєстрований у хворих на ВХДК з підвищеною рухливою активністю шлунка.

Аналіз індексу маси тіла хворих на ВХДК дозволяє зробити висновок про те, що при нормальній рухливій активності шлунка питома вага осіб з нормальними значеннями індексу Кетле достовірно більша, ніж у хворих з дисфункцією шлунка, що може свідчити

Таблиця 1. Функціонально-органометрична характеристика шлунка у хворих на ВХДК з його різною рухливою активністю

Функціонально-органометрична характеристика шлунка		Варіанти рухливої активності шлунка						Всього	
		гіпотип		нормотип		гіпертип			
		абс.	(P±m) %	абс.	(P±m) %	абс.	(P±m) %	абс.	(P±m) %
Топографія	Вертикальне положення	16	100,0	13	59,1±10,5	34	77,3±6,3	63	76,8±2,1
	Косе положення	—	—	8	36,4±10,3	6	13,6±5,2	14	17,1±1,9
	Горизонтальне положення	—	—	1	4,5±4,4	4	9,1±4,3	5	4,7±1,1
	Всього	16	100,0	22	100,0	44	100,0	82	100,0
Вотивна форма	Гачкоподібна	15	93,7±6,1	19	86,4±7,3	38	86,4±5,2	72	87,8±1,7
	Рогоподібна	1	6,3±6,1	2	9,1±6,1	4	9,1±4,3	7	8,5±1,4
	Ретортоподібна	—	—	1	4,5±4,4	1	2,3±2,2	2	2,4±0,8
	Піщовика	—	—	—	—	1	2,3±2,2	1	1,2±1,0
	Конусоподібна	—	—	—	—	—	—	—	—
	Всього	16	100,0	22	100,0	44	100,0	82	100,0
Перистальтика	Посилена	—	—	2	9,1±6,1	42	95,5±3,1	44	53,7±5,5
	Нормальна	2	12,5±8,3	20	90,9±6,1	2	4,5±3,1	24	29,3±5,0
	Послаблена	14	87,5±8,3	—	—	—	—	14	17,1±4,2
	Всього	16	100,0	22	100,0	44	100,0	82	100,0

про участь дисфункції шлунка у формуванні аліментарних порушень.

В ході аналізу локалізації виразкового дефекту (табл. 1) виявлена переважаюча частота бульбарної локалізації, яка в середньому становить  $(94,1 \pm 2,8) \%$  і не визначається типом дисфункції шлунка. Провівши рентгенологічну морфометрію розмірів виразкового дефекту, встановили, що найбільш поширеним варіантом є малі виразки розміром до 1,0 см, питома вага яких становить  $(96,3 \pm 2,1) \%$ , виразки більших розмірів виявлені при нормо- та гіпертипі рухливої активності шлунка [ $(4,5 \pm 4,4)$  і  $(4,5 \pm 4,4) \%$  відповідно].

З позицій системного аналізу та для урахування різноманітних варіантів топографії і вотивної форми шлунка проведено дослідження вказаних морфометричних особливостей з вивченням їхньої частоти при різних варіантах рухливої активності шлунка. Для створення органометричної класифікації шлунка застосовано принципи кількісно-якісної таксономії, які становили основу класифікаційної органосистематики шлунка. Як показано у табл. 2, для стандартизованої класифікації застосовано таксономічний код, який складається з переліку цифр, що унікально відбивають класифікаційний рівень, класифікаційний підрівень та форму власне шлунка. Класифікація дозволяє стандартизовано враховувати дані щодо рухливої активності шлунка (наприклад, 1.1.1.1 — вертикальне положення у поєднанні з гострим кутом Гіса та гачкоподібною формою шлунка при зниженій рухливій активності шлунка).

Вказана класифікація може бути доповнена і на класифікаційному рівні, і на підрівнях, а також іншими формами та функціональними характеристиками шлунка. Однак із 45 можливих таксономічних варіантів, як показано при окремому вивченні [14] та підтверджено у нашому дослідженні, до типових клініко-анатомічних варіантів можна віднести три класифікаційні групи: гострокутний вертикальний гачок (таксономічний код 1.1.1); прямокутний вертикальний гачок (таксономічний код 1.2.1); ширококутний косий гачок (таксономічний код 2.3.1).

В той же час при домінуванні вказаних анатомічних варіантів шлунка (гачкоподібною форми з різним кутом Гіса при вертикальному або косому положенні) існують інші клініко-функціональні варіанти, які не можна вважати типовими, оскільки їхня частота коливається в межах від  $(0,8 \pm 0,5) \%$  (таксономічний код 1.2.2; 2.1.2; 2.3.4; 3.3.1; 3.1.5) до  $(3,1 \pm 0,9) \%$  (таксономічний код 3.3.2).

Обґрунтована нами класифікація може застосовуватися не тільки власне у клініко-анатомічних дослідженнях, але й у поєднанні

останніх з функціональними характеристиками шлунка (наприклад, у хворих на виразкову хворобу), а також доповнюватися відповідними функціональними таксонами (наприклад, показниками стану кислотоутворюючої функції шлунка). Базуючись на опрацьованій клініко-морфологічній класифікації шлунка людини запропоновано авторський спосіб діагностики морфотипу шлунка, який належить до клінічної анатомії та гастроентерології, а також до клініко-інструментальних діагностичних технологій [14].

Морфологічний тип шлунка людини — узагальнене поняття, яке відбиває просторово-координатну характеристику шлунка та залежить від його форми, координатного положення відносно осі тулуба людини та деяких інших органо- та соматометричних показників [15], індивідуальні поєднання яких визначають клініко-анатомічну мінливість органа [16]. Налічується близько 20 таксономічних варіантів морфотипу шлунка, причому найбільш частим анатомічним варіантом є вертикальне положення шлунка та його гачкоподібна форма [17].

Основними методами визначення морфотипу шлунка є його рентгенологічне дослідження у поєднанні з пероральним введенням контрастних засобів. Найбільш інформативними критеріями для діагностики морфотипу шлунка людини є органометричні показники: його форма та положення, яке визначають шляхом виміру кута відхилення продовжньої осі шлунка від вертикальної осі тулуба, а також соматометричні показники: соматотип людини, зріст, маса тіла та ін.

Відомий також спосіб діагностики морфотипу шлунка людини, який містить у собі визначення на рентгенограмі його форми та положення шляхом виміру кута відхилення продовжньої осі шлунка від вертикальної осі тулуба та формування діагностичного висновку з урахуванням вотивної форми шлунка (гачко-, реторто-, конусо- і рогоподібною) і його положення (вертикального, горизонтального, косого). Цей спосіб дозволяє діагностувати морфотип шлунка людини за двома органометричними критеріями.

Завдяки відомому способу діагностики морфотипу шлунка, який містить у собі визначення на рентгенограмі форми останнього та положення шляхом виміру кута відхилення продовжньої осі шлунка від вертикальної осі тулуба ( $\psi^\circ$ ), додатково вимірюють кут між продовжньою віссю стравоходу та продовжньою віссю шлунка ( $\theta^\circ$ ). Після цього роблять висновок щодо морфотипу шлунка. У випадках, коли  $\psi^\circ \geq 90^\circ \leq \theta^\circ$ , діагностують горизонтальну тупокутну форму шлунка, у випадках, коли  $\theta^\circ < 90^\circ > \psi^\circ$ , — вертикальну гострокутну форму,

Таблиця 2. Морфофункціональна таксономія шлунка людини

Органометричні ознаки шлунка			Таксономічний код			
положення	кут Гіса	форма	за морфологічними ознаками	за типом рухливої активності шлунка		
				гіпотип	нормотип	гіпертип
1. Вертикальне	1.1. Гострий	Гачок	1.1.1	1.1.1.1	1.1.1.2	1.1.1.3
		Ріг	1.1.2	1.1.2.1	1.1.2.2	1.1.2.3
		Реторта	1.1.3	1.1.3.1	1.1.3.2	1.1.3.3
		Пісковий годинник	1.1.4	1.1.4.1	1.1.4.2	1.1.4.3
		Конус	1.1.5	1.1.5.1	1.1.5.2	1.1.5.3
	1.2. Прямий	Гачок	1.2.1	1.2.1.1	1.2.1.2	1.2.1.3
		Ріг	1.2.2	1.2.2.1	1.2.2.2	1.2.2.3
		Реторта	1.2.3	1.2.3.1	1.2.3.2	1.2.3.3
		Пісковий годинник	1.2.4	1.2.4.1	1.2.4.2	1.2.4.3
		Конус	1.2.5	1.2.5.1	1.2.5.2	1.2.5.3
	1.3. Тупий	Гачок	1.3.1	1.3.1.1	1.3.1.2	1.3.1.3
		Ріг	1.3.2	1.3.2.1	1.3.2.2	1.3.2.3
		Реторта	1.3.3	1.3.3.1	1.3.3.2	1.3.3.3
		Пісковий годинник	1.3.4	1.3.4.1	1.3.4.2	1.3.4.3
		Конус	1.3.5	1.3.5.1	1.3.5.2	1.3.5.3
2. Косе	2.1. Гострий	Гачок	2.1.1	2.1.1.1	2.1.1.2	2.1.1.3
		Ріг	2.1.2	2.1.2.1	2.1.2.2	2.1.2.3
		Реторта	2.1.3	2.1.3.1	2.1.3.2	2.1.3.3
		Пісковий годинник	2.1.4	2.1.4.1	2.1.4.2	2.1.4.3
		Конус	2.1.5	2.1.5.1	2.1.5.2	2.1.5.3
	2.2. Прямий	Гачок	2.2.1	2.2.1.1	2.2.1.2	2.2.1.3
		Ріг	2.2.2	2.2.2.1	2.2.2.2	2.2.2.3
		Реторта	2.2.3	2.2.3.1	2.2.3.2	2.2.3.3
		Пісковий годинник	2.2.4	2.2.4.1	2.2.4.2	2.2.4.3
		Конус	2.2.5	2.2.5.1	2.2.5.2	2.2.5.3
	2.3. Тупий	Гачок	2.3.1	2.3.1.1	2.3.1.2	2.3.1.3
		Ріг	2.3.2	2.3.2.1	2.3.2.2	2.3.2.3
		Реторта	2.3.3	2.3.3.1	2.3.3.2	2.3.3.3
		Пісковий годинник	2.3.4	2.3.4.1	2.3.4.2	2.3.4.3
		Конус	2.3.5	2.3.5.1	2.3.5.2	2.3.5.3
3. Горизонтальне	3.1. Гострий	Гачок	3.1.1	3.1.1.1	3.1.1.2	3.1.1.3
		Ріг	3.1.2	3.1.2.1	3.1.2.2	3.1.2.3
		Реторта	3.1.3	3.1.3.1	3.1.3.2	3.1.3.3
		Пісковий годинник	3.1.4	3.1.4.1	3.1.4.2	3.1.4.3
		Конус	3.1.5	3.1.5.1	3.1.5.2	3.1.5.3
	3.2. Прямий	Гачок	3.2.1	3.2.1.1	3.2.1.2	3.2.1.3
		Ріг	3.2.2	3.2.2.1	3.2.2.2	3.2.2.3
		Реторта	3.2.3	3.2.3.1	3.2.3.2	3.2.3.3
		Пісковий годинник	3.2.4	3.2.4.1	3.2.4.2	3.2.4.3
		Конус	3.2.5	3.2.5.1	3.2.5.2	3.2.5.3
	3.3. Тупий	Гачок	3.3.1	3.3.1.1	3.3.1.2	3.3.1.3
		Ріг	3.3.2	3.3.2.1	3.3.2.2	3.3.2.3
		Реторта	3.3.3	3.3.3.1	3.3.3.2	3.3.3.3
		Пісковий годинник	3.3.4	3.3.4.1	3.3.4.2	3.3.4.3
		Конус	3.3.5	3.3.5.1	3.3.5.2	3.3.5.3

при інших значеннях — проміжний клініко-анатомічний варіант морфотипу шлунка.

Дане дослідження виконують таким чином. Безпосередньо за натуральних умов, на-

приклад, при проведенні рентгенологічного обстеження шлунково-кишкового тракту з пероральним контрастуванням шлунка, простигми, легко здійснюваними засобами, визначають форму шлунка (реторта, пісковик, гачко-, рога- чи конусоподібна), його положення шляхом виміру кута відхилення продовжної осі шлунка від вертикальної осі тулуба та вимірюють кут між стравоходом і шлунком, після чого роблять висновок щодо морфотипу шлунка. У випадках, коли  $\psi \geq 90^\circ \leq \theta$ , діагностують горизонтальну тупокутну форму шлунка, у разі значень  $\theta < 90^\circ > \psi$ , — вертикальну гострокутну форму, у межах вказаних значень — проміжні варіанти морфотипу шлунка.

*Приклад, який ілюструє застосування даного способу.* Сергій К., 27 р., історія хвороби № 3012. Для контрастування шлунка безпосередньо перед проведенням рентгенографії пацієнт перорально прийняв 200 мл рентгенконтрастної (барієвої) суміші, після чого у вертикальному положенні тіла проведено рентгенографію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту: кут відхилення продовжної осі шлунка від вертикальної осі тулуба дорівнює  $95^\circ$ ; кут між продовжною віссю стравоходу та продовжною віссю шлунка становить  $100^\circ$ ; форма шлунка — ретортоподібна. Оскільки у конкретного пацієнта виміри знаходяться в межах  $\psi \geq 90^\circ \leq \theta$ , то можна зробити діагностичний висновок про морфотип шлунка у вигляді горизонтальної тупокутної реторти.

Запропонована класифікація є стандартизованою, доповненою та універсальною і враховує клінічні варіанти рухливої активності шлунка. Для стандартизації дослідження та з урахуванням системного підходу нами вивчено частоту різних положень шлунка, його вотивної форми у поєднанні з показниками

МЕФ залежно від варіантів рухливої активності шлунка (табл. 1).

Рентгенологічні ознаки гіпертонусу шлунка виявлені в середньому у  $(53,7 \pm 5,5) \%$  хворих на ВХДК, нормотонусу — у  $(30,5 \pm 5,1) \%$ , гіпотонусу — у  $(15,9 \pm 4,0) \%$ . Звертає на себе увагу відсутність гіпертонусу шлунка у хворих з гіпотонічним типом рухливої активності та відсутність гіпотонусу шлунка у осіб з гіпертипом рухливої активності.

Вказане свідчить про відповідність між даними рентгенологічного та електрогастрографічного методів оцінки, однак нами достовірно з'ясована наявність клінічних варіантів поєднання нормального (збереженого) тонусу шлунка як з гіпотипом  $(18,9 \pm 9,8) \%$ , так і з гіпертипом  $(6,8 \pm 3,8) \%$  його рухливої активності. Тотожні явища з'ясовані нами при вивченні стану перистальтики як основної компоненти рухливої активності, зокрема: у  $(12,6 \pm 8,3) \%$  осіб з гіпотипом рухливої активності шлунка та у  $(4,5 \pm 3,1) \%$  — з гіпертипом зареєстровано збережену (нормальну) перистальтику.

Варіантами доповнення наведеної класифікації можуть бути, наприклад, дані ФГДС. Зокрема, при вивченні слизової оболонки шлунка хворих на ВХДК з'ясовано, що ознаки гастродуоденіту відмічені у  $(74,8 \pm 4,1) \%$  хворих; достовірно ( $p < 0,05$ ) більша їх частота — у хворих з гіпотипом дисфункції шлунка:  $(88,0 \pm 6,5) \%$ , тоді як при нормотипі —  $(71,0 \pm 8,2) \%$ , а при гіпертипі —  $(75,4 \pm 5,3) \%$ .

Таким чином, з'ясовані нами закономірності сомато-органометричних співвідношень та обґрунтована клініко-анатомічна їх класифікація і алгоритм діагностики морфотипу шлунка дозволяють реалізувати концепцію морфофункціональної таксономії стосовно клінічних, анатомічних та функціональних досліджень шлунка у здорових та хворих на ВХДК.

### Список літератури

1. Дегтярева И.И., Харченко Н.В. Язвенная болезнь (современные аспекты диагностики и лечения). К., 1996. 333 с.
2. Чернякевич С.А. Моторная функция верхних отделов пищеварительного тракта в норме и при патологии. Рос. журн. гепатологии, гастроэнтерологии, колопроктологии 1998; 2: 33–39.
3. Пат. України 56866А. Спосіб оцінки рівня якості здоров'я здорових підлітків з факторами ризику хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту. Шкляр С.П. Опубл. 15.05.2003, бюл. 5.
4. Пат. України 52370А. Спосіб оцінки тяжкості порушень моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту. Шкляр С.П., Опарін А.Г., Просолєнко К.О. Опубл. 16.12.2002, бюл. 12.
5. Просолєнко К.О., Шкляр С.П. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки. Рішення Державного департаменту інтелектуальної власності України про видачу деклараційного патента на винахід по заявці № 2003054833 від 27.06.2003 р.
6. Чекман І.С. Фармакотерапія виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки. Ліки 1995; 1: 49–51
7. Васильєв Ю.В. Эффективность мотилиума при устранении болей и диспептических расстройств, ассоциированных с нарушением моторной функции желудка. Рос. журн. гепатологии, гастроэнтерологии, колопроктологии 1997; 5: 112–114.
8. Опарин А.Г., Яковенко Е.Л. Патогенетические механизмы болевого синдрома и их коррекция при язвенной болезни. Пробл. мед. освіти та науки 2000; 1: 22–26.

9. *Минушкин О.Н.* Возможности современной фармакотерапии в восстановлении и регуляции моторики кишечника. Рос. журн. гепатологии, гастроэнтерологии, колопроктологии 2000; 4: 39–44.
10. *Парфенов А.И.* Энтерология. М.: Триада-Х, 2002: 169–184.
11. *Васильев В.А., Попова Т.С., Тропская Н.С.* Оценка двигательной активности органов желудочно-кишечного тракта. Рос. журн. гепатологии, гастроэнтерологии, колопроктологии 1995; 4: 48–54.
12. *Григорьев П.Я., Яковенко Э.П.* Клиническая гастроэнтерология. М.: МИА, 1998. 287 с.
13. *Чернякевич С.А.* Моторная функция желудка и двенадцатиперстной кишки при дуоденальной язве и ее осложнениях. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1995; 4: 55–60.
14. *Алексина Л.А., Корнетов Н.А.* Интегративно-антропологические подходы в медицине. Биомед. и биоsoc. проблемы интегративной антропологии. СПб., 1998; 2: 7–10.
15. *Шапаренко П.П., Гумінський Ю.І.* Закономірності сомато-вісцеральних пропорцій організму людини в нормі. Актуальні питання морфології: Наук. праці III Нац. конгресу АГЕТ України. К., 2002. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002: 343–344.
16. *Бурих М.П., Ахтемійчук Ю.Т.* Сучасні підходи щодо вивчення будови людини та клінічна анатомія. Клін. анатомія та оперативна хірургія 2002; 1: 7–13.
17. *Ольховський В.О., Бурих М.П., Просолєнко К.О., Долгая О.Ю., Шкляр С.П.* Спосіб діагностики морфотипу шлунка людини. Рішення Державного департаменту інтелектуальної власності України про видачу деклараційного патента на винахід по заявці № 2003055890 від 27.09.2003 р.

#### **СОМАТО-ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛУДКА И ЕГО МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ**

***В.А. Ольховский, К.А. Просолєнко, А.А. Опарин, С.П. Шкляр***

С позиций клинической анатомии рассмотрены результаты комплексного изучения сомато-органометрических особенностей желудка (неинвазивная лучевая диагностика) и его моторно-эвакуаторной дисфункции (селективная электрогастрография) у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Предложено унифицированную морфофункциональную классификацию (морфофункциональную таксономию) и способ диагностики морфотипа желудка и приведен пример его практического применения в системе клинического мониторинга.

**Ключевые слова:** *клиническая анатомия, соматометрия, органометрия, моторно-эвакуаторная функция желудка, язвенная болезнь, морфофункциональная таксономия.*

#### **SOMATO-ORGANOMETRICAL PECULIARITIES OF THE STOMACH AND ITS MOTO-EVACUATIONAL DISFUNCTION IN SICKS WITH DUODENAL ULSER**

***V.A. Olkhovsky, K.O. Prosolenco, A.A. Oparin, S.P. Shklaur***

With positions of the clinical anatomy results of complex study of somato-organical peculiarities of the stomach (invasial ray diagnosis) and its moto-evacuational disfunction (selectional electrogastragraphia) were put at sick with ulser disease of duodenum. The standardized morphofunctional classification and priorital diagnosis method of the stomach's morpho-type was suggested (morphofunctional taxonomy). Example of its practical use were put in the system of clinical monitoring.

**Key words:** *clinical anatomy, somatometry, organometry, moto-evacuational function of the stomach, ulser desease, morphofunctional taxonomy.*

*Поступила 12.11.03*

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЬЮТЕРНЫХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ПРИ МОРФОМЕТРИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ ГУБЧАТОЙ КОСТИ ТЕЛ ПОЗВОНКОВ ЧЕЛОВЕКА В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

**В.В. Маврич**

*Луганский государственный медицинский университет*

Проведено исследование 135 поперечных позвонков людей 37–89 лет. Создан аппаратно-программный комплекс, с помощью которого изучали губчатую кость в 9 отделах тела позвонка по таким параметрам: длина и толщина вертикальных и горизонтальных трабекул, периметр и ширина костномозговых пространств, относительная площадь костной ткани на 1 мм<sup>2</sup>. Определены особенности строения отдельных зон и формула регрессионной зависимости относительной площади костной ткани на 1 мм<sup>2</sup> от возраста.

**Ключевые слова:** поясничный позвонок, губчатая кость, компьютерный морфометрический анализ.

Изучение губчатой кости тел поясничных позвонков является одним из приоритетных направлений современной морфологии [1], поскольку возрастное снижение костной массы приводит к возрастающему риску переломов [2, 3]. Среди них наиболее часто встречаются переломы шейки бедренной кости и компрессионные переломы тел позвонков.

В работах [4–6] было обращено внимание на то, что возрастные изменения в различных частях тела позвонка происходят не одновременно. J.S. Arnold выделял 3 зоны — центральную и две краевые (примыкающие к верхней и нижней поверхностям тел позвонков); по его данным, прогрессирующее уменьшение костного вещества в единице объема губчатого вещества позвонков наблюдается прежде всего в центральной зоне тел позвонков, распространяясь на краевые зоны к 60–70 годам [7]. Впоследствии W.J. Whitehouse et al. выделили 5 различных зон в телах позвонков [8]. В исследованиях А.А. Докторова и Ю.И. Денисова-Никольского изучены те же зоны с применением для количественного анализа морфометрических параметров губчатой кости тел позвонков метода растровой электронной микроскопии [9].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось создание аппаратно-программного комплекса для компьютерной обработки изображений и использование его для количественного анализа результатов морфометрических исследований трабекулярной структуры тел поясничных позвонков в возрастном аспекте.

**Материал и методы.** Исследовано 135 позвонков поясничного отдела от 27 трупов лиц в возрасте от 37 до 89 лет. Девять образцов

костной ткани стандартным образом забирали из тела каждого позвонка в следующих отделах: 1 — передневерхний; 2 — передненижний; 3 — верхнебоковой; 4 — нижнебоковой; 5 — верхнезадний; 6 — нижнезадний. Кроме того, изучали зоны средней части тела позвонка: 1,5 — переднюю; 3,5 — центральную и 5,5 — заднюю (рис. 1). Таким образом, исследовано 1215 объектов.

Изготавливали костные распилы в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (рис. 2), их изображения изучали на аппаратно-программном комплексе, состоящем из видеопре-

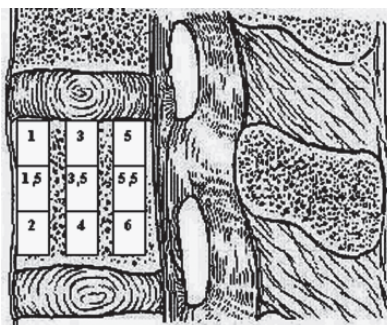


Рис. 1. Исследуемые зоны тела позвонка

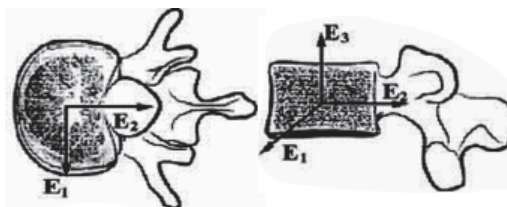


Рис. 2. Поясничный позвонок в горизонтальной и боковой проекции: E<sub>1</sub> — фронтальная ось, E<sub>2</sub> — сагиттальная и E<sub>3</sub> — вертикальная

зентера SAMSUNG-SVP-5500, платы сопряжения, компьютера и специально разработанной морфометрической программы MorfologLight. Изображение вводили с цифровой камеры в компьютер, после чего с помощью калибровочного файла приводили к реальному размеру. Далее накладывали цветовую маску по 3 основным цветам, что позволяло выделить необходимые структуры губчатой кости (рис. 3).

длина — больше. Так, средний диаметр вертикальных трабекул уменьшался от 215 до 198 мкм, горизонтальных — от 142 до 92 мкм. Исследовав среднюю длину вертикальных трабекул, обнаружили, что этот параметр варьирует в интервале 752–1052 мкм и с возрастом длина трабекул увеличивается. Длина горизонтальных трабекул с возрастом увеличивается более значительно, чем длина верти-

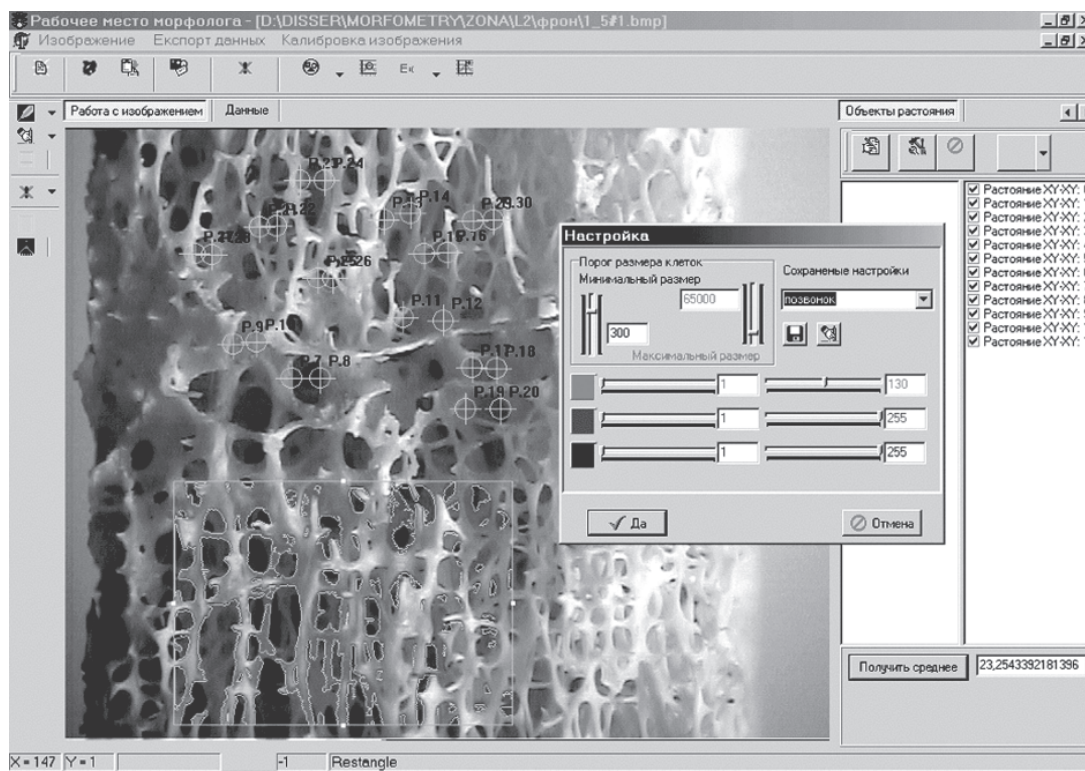


Рис. 3. Рабочее окно программы MorfologLight

Затем в автоматическом режиме измеряли следующие параметры исследуемых зон тел поясничных позвонков: толщину и длину вертикальных и горизонтальных трабекул губчатого вещества; периметр и ширину костномозговых пространств, относительную площадь костного вещества на  $1 \text{ мм}^2$ . Полученные данные подвергали регрессионному анализу.

**Результаты и их обсуждение.** Микроструктура губчатой кости в теле позвонка может быть описана как кубическая решетка вертикальных и горизонтальных пластин или трабекул, точная геометрия которой зависит от анатомического участка, возраста и здоровья человека. Результаты наших исследований показали, что относительная плотность и толщина трабекул в телах позвонков уменьшается с возрастом, так же, как и количество трабекул на единицу объема губчатой кости. В результате возрастных процессов ремоделирования кости толщина вертикальных и горизонтальных трабекул становится меньше, а их

кальных, и находится в диапазоне от 788 до 1500 мкм. Это связано с естественными процессами старения губчатой кости, в результате которых трабекулярная структура разреживается.

Интегративным показателем является относительная площадь костного вещества на  $1 \text{ мм}^2$  среза (рис. 4).

Была получена следующая формула отрицательной регрессионной зависимости:

$$S_{\text{кости}} \text{ на } 1 \text{ мм}^2 = -1,02 \cdot \text{возраст в годах} + 114,5.$$

Изучив анатомические особенности отдельных зон тела позвонка, обнаружили, что в большинстве зон наблюдается упорядоченная трабекулярная сеть (рис. 5, а). Трабекулы ориентированы в вертикальном и горизонтальном направлениях и образуют трехмерную прямоугольную решетку. Более толстые трабекулы (130–406 мкм) ориентированы вертикально и образуют опорные колонны, более тонкие — горизонтальные (111–152 мкм) — соединяют их между собой.

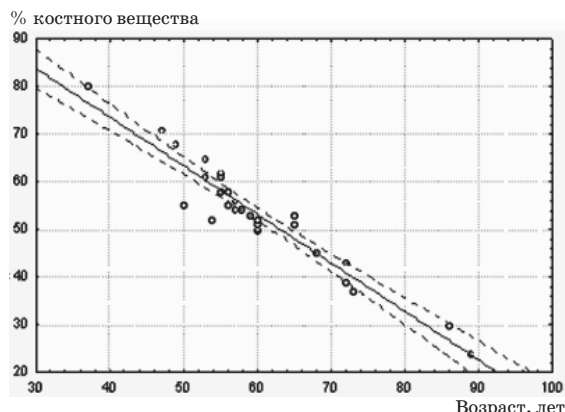


Рис. 4. Зависимость относительной площади костного вещества на 1 мм<sup>2</sup> среза от возраста

Выявлены такие характерные особенности. В передневерхней зоне тел позвонков (зона 1) на сагиттальном срезе наблюдаются специфические трабекулы, поддерживающие верхний вентральный угол (рис. 5, б) и ранее обнаруженные на рентгенограммах [10]. Эти трабекулы имеют форму относительно толстых фенестрированных пластин толщиной 213–414 мкм, расположенных под углом 24–35° к вертикали, что обеспечивает оптимальное перераспределение нагрузки в этой зоне.

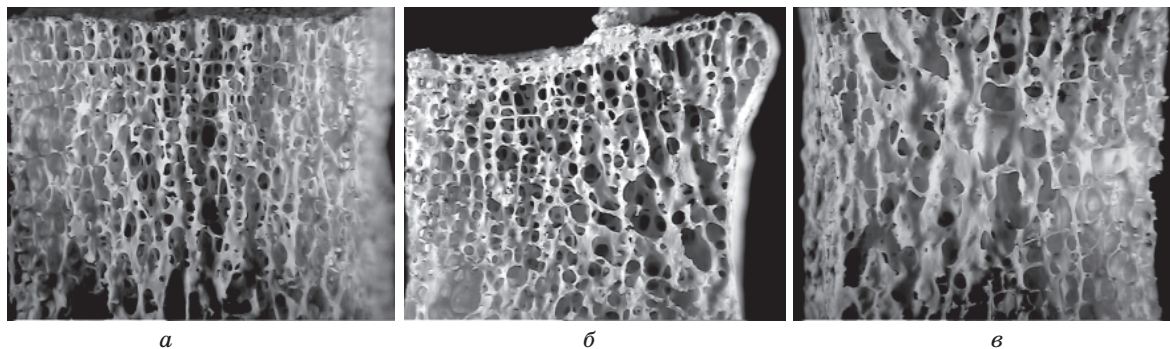


Рис. 5. Особенности архитектуры губчатой кости различных зон тел поясничных позвонков человека: а — фронтальный срез зоны 5; б — сагиттальный срез зоны 1; в — сагиттальный срез зоны 1,5

В переднесредней зоне тел позвонков (зона 1,5) на сагиттальном срезе обнаружены трабекулы в виде крупных изогнутых пластин, идущих в сагиттальной плоскости. Они в целом имеют форму треугольника, основанием обращенного к передней поверхности, а вер-

шиной — к центру позвонка. Крупные отверстия в них (средним диаметром 461x715 мкм) сообщают между собой обширные округлые костномозговые пространства. На фронтальном срезе наблюдается своеобразный переход (в форме горизонтальной полоски) этих пластинчатых структур в вертикально и горизонтально расположенные цилиндрические трабекулы зоны 1 и 2 (рис. 5, в). Вероятно, эти структуры могут препятствовать образованию клиновидных переломов тел позвонков при нагрузках на передние отделы (сгибании).

#### Выводы

1. Каждая зона тел позвонков поясничного отдела имеет присущие ей особенности формы, размеров и расположения трабекул, которые зависят прежде всего от механической нагрузки. Больше всего от остальных зон отличается строение губчатого вещества зоны 1 (специфические трабекулы, поддерживающие верхний вентральный угол) и зоны 1,5 (трабекулы в виде сагиттальных пластин в форме клина).

2. С возрастом происходит разрежение губчатой кости в результате диффузного выпадения элементарных геометрических ячеек (снижения количества трабекул) и уменьше-

ние костной массы вследствие истончения трабекул.

В дальнейших исследованиях мы предполагаем провести сравнительный морфометрический анализ выделенных зон в различных поясничных позвонках.

#### Список литературы

1. Chrischilles E., Shireman T., Wallace R. Costs and health effects of osteoporotic fractures. Bone 1994; 15: 377–386.
2. Докторов А.А., Денисов-Николевский Ю.И., Пак Гван Чор. Структурная организация компактного и губчатого вещества ребра человека при старении. Морфология 2002; 122, 6: 53–57.
3. Кочетков А.Г., Строганов А.Б. Особенности архитектуры губчатого вещества ладьевидной кости запястья. Там же: 58–61.
4. Ковешников В.Г., Маврич В.В. Особенности строения и химического состава позвонков поясничного отдела под влиянием экологических факторов промышленного региона Донбасса. Саміт нормальних анатомів України та Росії: Зб. ст. міжнар. конф., присвяченої року Росії в Україні. Тернопіль, 28–30 травня 2003 р.; Під. ред. проф. Я.І. Федонюка. Тернопіль: Укрмедкнига, 2003: 53–58.

5. Melton L.J., Kan S.H., Frye M.A., Wahner H.W., O'Fallon W.M., Riggs B.L. Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am. J. Epidemiol.* 1989; 129: 1000–1011.
6. Obrant K.J., Bengner U., Johnell O., Nilsson B.E., Sernbo I. Increasing age-adjusted risk of fragility fractures: a sign of increasing osteoporosis in successive generations? *Calcif. Tissue Int.* 1989; 44: 157–167.
7. Arnold J.S. Focal excessive endosteal resorption in aging and senile osteoporosis. *Osteoporosis*; Ed. by U.S. Barzel. New York–London, 1970: 80–100.
8. Whitehouse W.J., Dyson E.D., Jackson C.K. The scanning electron microscope in studies of trabecular bone from a human vertebral body. *J. Anat.* 1971; 108, 3: 481–496.
9. Докторов А.А., Денисов-Никольский Ю.И. Особенности структуры губчатого вещества позвонков человека в пожилом возрасте. *Архив анатомии* 1981; LXXX, 5: 5–12.
10. Tanaka Y. A radiographic analysis on human lumbar vertebrae in the aged. *Virhows Arch. Path. Anat.* 1975; 366, 3: 187–201.

#### ВИКОРИСТАННЯ КОМП'ЮТЕРНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ ПРИ МОРФОМЕТРИЧНОМУ ДОСЛІДЖЕННІ ГУБЧАСТОЇ КІСТКИ ТІЛ ХРЕБЦІВ ЛЮДИНИ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ

**В.В. Маврич**

Проведено дослідження 135 поперекових хребців людей 37–89 років. Створений апаратно-програмний комплекс, за допомогою якого вивчали губчасту кістку у 9 відділах тіла хребця за такими параметрами: довжина та товщина вертикальних та горизонтальних трабекул, периметр та ширина кістково-мозкових просторів, відносна площа кісткової тканини на 1 мм<sup>2</sup>. Знайдено особливості будови окремих зон та формулу регресійної залежності відносної площини кісткової тканини на 1 мм<sup>2</sup> від віку.

**Ключові слова:** поперековий хребець, губчаста кістка, комп'ютерний морфометричний аналіз.

#### UTILIZATION OF COMPUTER METHODS OF ANALYSIS DURING MORPHOMETRIC EXAMINATION OF CALLOUS BONE OF BODIES OF HUMAN VERTEBRAS AT AGE ASPECT

**V.V. Maurich**

The research is carried out on 135 human lumbar vertebrae in the age of 37–89 years. The hardware-software complex is created and which help was studied callous bone in 9 zones of bodies vertebra on these parameters: length and thickness vertical and horizontal trabecular, perimeter and width marrow spaces, relative area bone tissue on 1 mm<sup>2</sup>. The features in a structure of separate zones and regression formula of dependence of relative area bone tissue on 1 mm<sup>2</sup> from age are found.

**Key words:** lumbar vertebra, callous bone, computer morphometrical analysis.

Поступила 05.11.03

## МЕТОД ОЦЕНКИ ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ КЛЕТОК ПУРКИНЬЕ МОЗЖЕЧКА

**А.Ю. Степаненко**

*Харьковский государственный медицинский университет*

Предложен метод исследования васкуляризации клеток Пуркинье мозжечка, включающий в себя морфометрию на полутонких срезах и стереометрический анализ, позволяющий количественно характеризовать неравномерность расположения капилляров вокруг клеток Пуркинье.

**Ключевые слова:** мозжечок, клетки Пуркинье, васкуляризация, морфометрия.

В морфометрии широко применяются приемы стереометрического анализа, который позволяет по случайному срезу судить о свойствах ткани в трехмерном пространстве [1–3]. Стереометрический анализ предполагает работу с материалом, имеющим изотропное строение — одинаковые свойства в пространстве во всех направлениях в некоторых пределах. Однако биологические объекты, например, структуры мозга, не всегда отвечают этим

требованиям. Предлагается распространить метод стереометрического анализа и на анизотропные структуры. Для этого необходимо исследовать участки малой величины, в пределах которых усреднять характеристики ткани изучаемой структуры и рассматривать ее как изотропную.

Как было показано еще Е. Scharrer [4], в кровоснабжении нейронов принимают участие только те капилляры, которые удалены от их

тел на расстояние не более 25 мкм (это пространство далее будем называть зоной Sharrer). Напряжение кислорода в ткани в пределах этого расстояния считается достаточным для обеспечения потребности нейрона.

Ганглионарные нейроны (клетки Пуркинье, КП) мозжечка имеют крупные размеры, грушевидную форму и располагаются не сплошным слоем толщиной обычно в одну клетку между зернистым и молекулярным слоями на расстоянии друг от друга, как правило, превышающем размеры клеток. Васкуляризация КП осуществляется обычно одним, «собственным», капилляром, который огибает ее в виде дуги или петли на некотором протяжении [5, 6]. Капиллярные сечения располагаются вокруг КП неравномерно — прослеживается тенденция их приближения к нейронам.

Нами предложен метод оценки васкуляризации КП, позволяющий количественно характеризовать это явление.

Исследование количественных соотношений нейронов и капилляров проводится на полутонких срезах, получаемых при заливке кусочков материала в акриловые смолы по методике изготовления срезов для электронной микроскопии [7]. Такие срезы при исследовании тканей мозга имеют некоторые преимущества перед обычными парафиновыми. Их толщина (около 1 мкм) примерно равна глубине резкости микроскопа даже на самых больших увеличениях. В связи с этим на срезах, окрашенных по Ниссию, одновременно четко видны сечения всех основных элементов ткани мозга: нейронов, глиальных клеток и капилляров. Исследование проводится в плоскости сечения практически нулевой толщины, так как размеры клеток и капилляров имеют значительно большую величину, чем толщина среза. Не требуется заполнения капилляров контрастирующими веществами, поскольку сечения капилляров и без того видны четко. Благодаря резкой видимости можно производить замеры и подсчеты на срезе прямо в поле зрения микроскопа или на экране.

На полутонком срезе определяем расстояние от нейрона до капилляра, которое затем относим к одному из интервалов: 0–5; 5–10; 10–15; 15–20 и 20–25 мкм. В пределах каждого из них ткань рассматривается как изотропная, с усредненными свойствами.

Форма тела (перикариона) КП условно принимается за шар того же объема, а ее радиальное сечение на полутонком срезе — за круг той же площади. Тогда каждому интервалу соответствуют: на срезе — зона в виде кольца, а в объеме — пространство в виде полого шара, внутренний и внешний радиус которых совпадают с границами интервалов.

В морфометрии для характеристики непрерывной капиллярной сети в ткани применяется критерий удельная длина капилляров — суммарная длина капилляров в единице объема ткани (мм/мм<sup>3</sup>). Предлагаем использовать данный критерий для оценки васкуляризации КП и определять удельную длину капилляров ( $L$ ) отдельно для каждого интервала в пределах зоны Sharrer по формуле стереометрического анализа

$$L = 2K/S, \quad (1)$$

где  $K$  — среднее количество сечений капилляров в данном интервале вокруг сечения нейрона;  $S$  — площадь соответствующей ему кольцевой зоны на срезе. При этом, как принято в биометрии, величину  $K$ , а значит, и  $L$  определяем путем усреднения данных по многим сечениям клеток Пуркинье. Соотношение (1) для изотропной ткани строго доказано [3]. Это доказательство справедливо и для анизотропной ткани, для ее малого участка, на котором произведено усреднение свойств ткани.

Площадь определяем по формуле

$$S = \pi l(2r + l), \quad (2)$$

где  $\pi = 3,142$ ;  $l$  — ширина кольцевой зоны (величина интервала — 5 мкм);  $r$  — ее внутренний радиус. При одинаковой величине интервалов величину  $r$  определяем по формуле

$$r = \bar{r} + l(k - 1), \quad (3)$$

где  $\bar{r}$  — средний радиус нейронов;  $k$  — порядковый номер интервала; счет ведется от нейрона.

Средний радиус нейронов ( $\bar{r}$ ) определяем как среднее радиусов диаметральных сечений отдельных нейронов  $r_i$ :

$$\bar{r} = \frac{\sum_{i=1}^n r_i}{n}, \quad (4)$$

где  $n$  — количество нейронов, средний радиус которых определяется;  $i$  — номер нейрона.

Радиусы диаметральных сечений нейронов можно вычислять через их площадь по формуле

$$r_i = \sqrt{\frac{S_i}{\pi}}, \quad (5)$$

где  $S_i$  — площадь диаметрального сечения отдельного нейрона. Она может быть измерена методом точечного счета [8].

Зная удельную длину капилляров ( $L$ ), можно определить абсолютную длину капилляров ( $L_v$ ) в пространстве вокруг нейрона, соответствующем данному интервалу, по формуле

$$L_v = LV$$

или с учетом (1) по формуле

$$L_v = 2 \frac{KV}{S}. \quad (6)$$

Объем ( $V$ ) данного пространства определяем по формуле объема полого шара:

$$V = \frac{4}{3}\pi l(3r^2 + 3rl + l^2), \quad (7)$$

где  $r$  — внутренний радиус пространства;  $l$  — величина интервала, разность между внутренним и наружным радиусами полого шара.

**Пример.** Изучена васкуляризация ганглионарного слоя дольки X коры червя мозжечка крысы. Определена васкуляризация —

расстояния между нейроном и капилляром наиболее точно описывается квадратным уравнением  $y = 0,678x^2 - 75,555x + 1857,6$  (рисунок).

Данный метод и критерии оценки могут быть применены для характеристики васкуляризации других крупных нейронов, располагающихся поодиночке, например: клеток Гольджи, корзинчатых и звездчатых нейро-

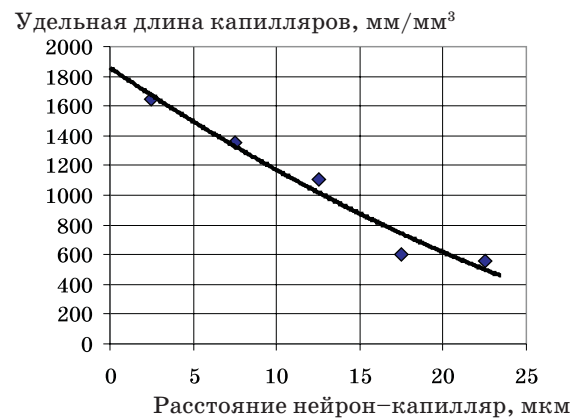
*Распределение капилляров по расстоянию от КП, удельная и абсолютная длина капилляров в дольке X коры червя мозжечка крысы*

Показатель	Интервал, мкм				
	0–5	5–10	10–15	15–20	20–25
Количество сечений капилляров	101	127	139	96	106
Внутренний радиус кольцевой зоны, мкм	6,98	11,98	16,98	21,98	26,98
Среднее количество сечений капилляров	0,245	0,308	0,337	0,233	0,257
Площадь кольцевой зоны на срезе, мкм <sup>2</sup>	297,9	455,0	612,1	769,2	926,3
<b>Удельная длина капилляров, мм/мм<sup>3</sup></b>	<b>1646,0</b>	<b>1355,1</b>	<b>1102,4</b>	<b>605,9</b>	<b>555,5</b>
Объем полого шара, мкм <sup>3</sup>	5778	13306	23975	37786	54739
<b>Абсолютная длина капилляров, мкм</b>	<b>9,5</b>	<b>18,0</b>	<b>26,4</b>	<b>22,9</b>	<b>30,4</b>

412 КП. Распределение сечений капилляров в зависимости от расстояния нейрон–капилляр и результаты расчетов по формулам (1)–(3), (7) представлены в таблице. Средний радиус КП — 6,98 мкм.

Согласно данным таблицы, удельная длина капилляров в непосредственной близости к перикариону, на удалении до 5 мкм, — 1646,0 мм/мм<sup>3</sup> — оказывается больше, чем в среднем для мозга (1400 мм/мм<sup>3</sup>) [9, 10]. Удельная длина капилляров уменьшается по мере увеличения расстояния от тела нейрона до капилляра: на периферии зоны Scharrer (20–25 мкм) она в 3 раза меньше, чем на расстоянии 0–5 мкм.

Результаты анализа полученных данных, проведенного с помощью пакета программ Excel, свидетельствуют о том, что установленная зависимость удельной длины капилляров от



*Зависимость удельной длины капилляров от расстояния нейрон–капилляр*

нов коры мозжечка и клеток Беца коры полушарий головного мозга.

**Список литературы**

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство. М.: Медицина, 1990. 350 с.
2. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. 80 с.
3. Салтыков С.А. Стереометрическая металлография. М.: Медицина, 1976. 271 с.
4. Scharrer E. The functional significance of capillary bed in the brain of the opossum. *Anatom. Record* 1939, 75: 319.
5. Степаненко А.Ю. Особенности кровоснабжения клеток Пуркинье в коре червя мозжечка крысы. *Медицина сегодня и завтра* 2002; 3: 8–10.
6. Коцкович Р.П. Взаимоотношение клеток Пуркинье, капилляров и глии в коре мозжечка кошки в норме и при гипокинезии. Докл. АН СССР, сер. Биол. науки 1981; 3: 50–54.
7. Боголепов Н.Н. Методы электронно-микроскопического исследования мозга. М.: Медицина, 1976. 72 с.
8. Хоружевский Д.А., Степаненко А.Ю. Метод определения площади и среднего радиуса клеток. *Медицина третьего тысячеліття: Зб. тез міжвуз. конф. мол. вчених. Харків, 2004: 49–50.*
9. Козлов В.И., Мельман Е.П., Нейко Е.М., Шутка Б.В. Гистофизиология капилляров. СПб.: Наука, 1994. 234 с.
10. Блинков С.М., Глезер И.И. Мозг человека в цифрах и таблицах. Л.: Медицина, 1964. 471 с.

## МЕТОД ОЦІНКИ ВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ КЛІТИН ПУРКІН'Є МОЗОЧКА

*О.Ю. Степаненко*

Запропоновано метод дослідження васкуляризації клітин Пуркін'є мозочка, який вміщує в себе морфометрію на напівтонких зрізах і стереометричний аналіз, який дозволяє кількісно характеризувати нерівномірність розташування капілярів навколо клітин Пуркін'є.

**Ключові слова:** мозочок, клітини Пуркін'є, васкуляризація, морфометрія.

## METHOD OF APPRAISEMENT OF CEREBELLAR PURKINJE CELLS VASCULARIZATION

*A.Yu. Stepanenko*

The method of examination of cerebellar Purkinje cells vascularization has been offered. This method includes morphometry on semithin sections and stereometrical analysis, allowed quantitatively characterize unevenness of capillaries situation around Purkinje cells.

**Key words:** cerebellum, Purkinje cells, vascularization, morphometry.

Поступила 14.11.03

## ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ РЕАКЦИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС В ДИНАМИКЕ ОСТРОГО ИНФЕКЦИОННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

*Н.А. Клименко, А.Н. Шевченко**Харьковский государственный медицинский университет*

На модели острого стафилококкового воспаления у крыс показано, что изменения общего количества лейкоцитов в крови и лейкоцитарной формулы отражают реакции всей системы крови при воспалении: события в очаге, костном мозге и самой крови, соотношение между эмиграцией лейкоцитов в очаг и поступлением их из костного мозга. Транзиторная лейкопения наблюдалась на 6-й час, лейкоцитоз — на 2-е сутки, некоторая тенденция к лейкоцитозу — на 7-е, повторная лейкопения — на 10-е. Общее количество лейкоцитов практически восстанавливалось на 14-е сутки, лейкоцитарная формула — на 28-е. Активность маркерных ферментов лейкоцитов изменялась в соответствии с количественными изменениями клеток — снижалась при преобладании эмиграции или стихании усиленного гемопоэза и восстанавливалась или возрастала при преобладании поступления лейкоцитов из костного мозга в кровь. Наблюдалось заметное и продолжительное повышение активности ферментов лимфоцитов на 10–28-е сутки, отражающее дальнейшую активацию лимфоцитов, видимо, в связи с формированием инфекционного иммунитета.

**Ключевые слова:** воспаление, лейкоциты, лизосомальные ферменты.

В предыдущих исследованиях нами изучена лейкоцитарная реакция периферической крови крыс в динамике карагиненового асептического воспаления с 6-го часа по 28-е сутки [1]. Существенное значение имеют исследование лейкоцитарной реакции периферической крови в подробной динамике при остром инфекционном воспалении, представляющем первоочередной интерес для клиники, и сравнение ее с таковой при карагиненовом (хронизирующемся) воспалении.

Цель исследования — изучение лейкоцитарной реакции периферической крови при остром инфекционном воспалении у крыс в динамике.

**Материал и методы.** Опыты поставлены на 66 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Воспаление вызвали внутримышечным введением 2 млрд. микробных тел *Staphylococcus aureus*, штамм АТСС-25923, в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [2].

В динамике воспаления начиная с 6-го часа и по 28-е сутки исследовали общее количество лейкоцитов (ОКЛ) в крови, лейкоцитарную формулу, функциональное состояние лейкоцитов по активности маркерных ферментов: миелопероксидазы (МПО) нейтрофилов,  $\alpha$ -нафтилацетатэстеразы ( $\alpha$ -НАЭ) моноцитов и кислой фосфатазы (КФ) нейтрофилов и лимфоцитов, которые определяли цитохимическими методами Грехема–Кнолля, Леффлера, Берстона и выражали в средних цитохимических коэффициентах (СЦК); в процентах определяли количество лимфоцитов, содержащих  $\alpha$ -НАЭ [3].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерной программы Stadia-6.0 и t-критерия Стьюдента на ПЭВМ «Pentium-3».

**Результаты и их обсуждение.** ОКЛ к 6-му часу было достоверно ниже исходного — в 1,8 раза, что, по-видимому, связано с марги-

нацией и эмиграцией циркулирующих лейкоцитов, преобладанием их над поступлением лейкоцитов из костного мозга в кровь. Об этом свидетельствует уменьшение количества всех лейкоцитарных форм (табл. 1). К 1-м суткам ОКЛ приближалось к исходному, при дальнейшем снижении количества сегментоядерных нейтрофилов и достоверно уменьшенном

видимому, происходит вследствие разрешения воспаления. На 21-е сутки временно уменьшалось содержание гранулоцитов, вероятно, из-за снижения гранулоцитопоеза.

Активность МПО в нейтрофилах была достоверно ниже к 6-му часу — в 1,2 раза по сравнению с исходной, несколько снижалась на 3-и сутки и более значительно — на 10–21-е

Таблица 1. Лейкоциты периферической крови крыс в динамике острого инфекционного воспаления, ( $X \pm x$ )  $\times 10^9$ /л

Срок исследования	Общее количество	Эозинофилы	Нейтрофилы		Лимфоциты	Моноциты
			ПЯН	СЯН		
Контроль	10,70±1,33	0,157±0,0277	0,287±0,044	3,95±0,66	5,81±0,626	0,513±0,0632
6 ч	6,04±0,485 <sup>#</sup>	0,0604±0,00485 <sup>#</sup>	0,131±0,0357*	2,80±0,387	2,79±0,397 <sup>#</sup>	0,263±0,0257 <sup>#</sup>
1 сут	7,92±1,43	0,118±0,0237	0,214±0,0658	2,03±0,362*	5,25±0,933	0,302±0,0743*
2 сут	19,20±5,03	0,594±0,146*	0,36±0,108	5,71±1,50	11,40±3,05	1,06±0,25
3 сут	13,40±1,68	0,30±0,12	0,268±0,0335	2,71±0,484	9,55±1,13*	0,542±0,0989
5 сут	10,60±2,24	0,106±0,0224	0,310±0,0687	2,58±0,509	7,09±1,55	0,494±0,149
7 сут	12,20±2,61	0,126±0,0316	0,271±0,0651	3,89±0,828	7,4±1,6	0,548±0,117
10 сут	4,50±0,487 <sup>#</sup>	0,133±0,0419	0,137±0,0546	1,47±0,373 <sup>#</sup>	2,48±0,189 <sup>@</sup>	0,278±0,0567*
14 сут	7,54±0,965	0,156±0,031	0,151±0,0193*	2,99±0,357	3,92±0,588*	0,332±0,080
21 сут	7,08±1,09	0,0708±0,0109*	0,125±0,0199 <sup>#</sup>	1,67±0,214 <sup>#</sup>	4,87±0,854	0,344±0,102
28 сут	8,54±1,58	0,170±0,0675	0,171±0,0316	3,24±0,64	4,62±0,854	0,335±0,070

Примечания: Здесь и в табл. 2. 1. Достоверность по сравнению с контролем (интактные крысы): \*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,01$ ; @  $p < 0,001$ . 2.  $n=6$ .

содержании моноцитов на 2-е сутки наблюдалась выраженная тенденция к повышению ОКЛ, что, видимо, обусловлено преобладанием поступления лейкоцитов из костного мозга в кровь над их эмиграцией в связи с выходом клеток из костномозгового постмитотического резервного пула в кровь и активацией гемопоэза; заметно увеличивалось содержание всех видов лейкоцитов. На 3-и и 5-е сутки ОКЛ постепенно восстанавливалось, что, очевидно, связано с дальнейшим выходом лейкоцитов в очаг, преимущественно гранулоцитов, восстановлением равновесия между эмиграцией лейкоцитов и поступлением их из костного мозга в кровь, развитием гиперплазии костного мозга приблизительно на 5-е сутки [4]. На 7-е сутки наблюдалось некоторое увеличение ОКЛ. На 10-е сутки происходило повторное снижение ОКЛ (в 2,4 раза) и содержания всех лейкоцитарных форм, что, по-видимому, связано с усиленным выходом лейкоцитов, преимущественно мононуклеаров, в очаг в этот период воспаления на фоне снижения интенсивности гемопоэза, обусловленного уменьшением интенсивности воспаления. На 14-е сутки ОКЛ восстанавливалось, что, по-

сутки (табл. 2). Активность КФ в нейтрофилах была достоверно ниже исходной к 6-му часу — в 2,1 раза, несколько снижалась ко 2-м суткам — в 1,2 и существенно — на 5–10-е, 21-е и 28-е сутки.

Активность  $\alpha$ -НАЭ в моноцитах к 6-му часу достоверно возростала в 1,2 раза по сравнению с контролем, к 3-м и 5-м суткам — соответственно в 1,1 и 1,2 раза, а к 10-м и 14-м суткам снижалась по сравнению с исходной и к 28-м суткам восстанавливалась.

Количество лимфоцитов, содержащих  $\alpha$ -НАЭ, достоверно снижалось на 1-е и 2-е сутки — в 1,4 раза, повторно — на 5-е — в 1,6 раза и возростало на 7-е и 21-е сутки — в 1,4 и 1,6 раза. Активность КФ в лимфоцитах также изменялась фазно: достоверно увеличивалась на 1–3-и сутки соответственно в 1,6; 1,9; 1,8 раза и повторно — на 10–28-е — соответственно в 1,8; 1,8; 1,5; 1,5 раза.

Таким образом, развитие острого стафилококкового воспаления сопровождалось фазными изменениями ОКЛ в крови и лейкоцитарной формулы, отражающими реакции всей системы крови при воспалении: события в очаге, костном мозге и самой крови, соотно-

Таблица 2. Активность ферментов в лейкоцитах периферической крови крыс в динамике острого инфекционного воспаления ( $X \pm x$ )

Срок исследования	МПО	$\alpha$ -нафтилацетатэстераза		Кислая фосфатаза	
	нейтрофилы, СЦК	моноциты, СЦК	лимфоциты, %	нейтрофилы, СЦК	лимфоциты, СЦК
Контроль	2,43±0,0338	1,28±0,0206	14,20±1,62	0,788±0,0477	0,472±0,0229
6 ч	2,10±0,0791 <sup>#</sup>	1,48±0,0357 <sup>@</sup>	9,83±1,33	0,375±0,028 <sup>@</sup>	0,488±0,0298
1 сут	2,28±0,0626	1,23±0,0418	9,83±1,05*	0,848±0,0394	0,753±0,0465 <sup>@</sup>
2 сут	2,28±0,0722	1,24±0,0301	10,00±0,632*	0,658±0,0362*	0,903±0,0158 <sup>@</sup>
3 сут	2,26±0,0507*	1,47±0,0776*	16,20±1,45	0,793±0,0198	0,857±0,0265 <sup>@</sup>
5 сут	2,40±0,0299	1,54±0,0284 <sup>@</sup>	8,83±1,01*	0,490±0,0312 <sup>@</sup>	0,510±0,0308
7 сут	2,36±0,0491	1,32±0,0448	19,50±1,38*	0,450±0,0302 <sup>@</sup>	0,480±0,0411
10 сут	1,87±0,0606 <sup>@</sup>	1,15±0,0232 <sup>#</sup>	16,80±1,49	0,363±0,0246 <sup>@</sup>	0,867±0,0278 <sup>@</sup>
14 сут	1,99±0,103 <sup>#</sup>	1,22±0,00955*	11,70±0,989	0,760±0,0688	0,850±0,0352 <sup>@</sup>
21 сут	1,68±0,0475 <sup>@</sup>	1,22±0,0291	23,30±2,95*	0,468±0,0329 <sup>@</sup>	0,715±0,0251 <sup>@</sup>
28 сут	2,21±0,0578 <sup>#</sup>	1,36±0,0391	16,70±1,67	0,382±0,0217	0,727±0,0405 <sup>@</sup>

шение между эмиграцией лейкоцитов в очаг и поступлением их из костного мозга. Транзиторная лейкопения наблюдалась на 6-й час, лейкоцитоз — на 2-е сутки, некоторая тенденция к лейкоцитозу — на 7-е, повторная лейкопения — на 10-е. ОКЛ практически восстанавливалось на 14-е сутки, лейкоцитарная формула — к 28-м суткам, содержание моноцитов — к 14-м, лимфоцитов — к 21-м и гранулоцитов — к 28-м. Активность маркерных ферментов лейкоцитов изменялась в соответствии с количественными изменениями клеток — снижалась при преобладании эмиграции или стихании усиленного гемопоэза и восстанавливалась или возрастала при преобладании поступления лейкоцитов из костного мозга в кровь. Активность  $\alpha$ -НАЭ моноцитов возвращалась к исходной к 21-м суткам, активность МПО и КФ нейтрофилов оставалась сниженной на 28-е сутки. Обращает на себя внимание заметное и продолжительное повышение активности ферментов лимфоцитов на 10–28-е сутки и значительное увеличение количества лимфоцитов, содержащих  $\alpha$ -НАЭ, на

21-е сутки, отражающее дальнейшую активацию лимфоцитов, видимо, в связи с формированием инфекционного иммунитета.

По сравнению с карагиненовым асептическим воспалением [1] острое инфекционное воспаление характеризуется более ранней и выраженной транзиторной лейкопенией (6-й час против 1-х суток), более ранним и выраженным лейкоцитозом (2-е сутки против 3-х суток), завершением лейкоцитарной реакции на 14–28-е сутки, в то время как при хронизирующемся карагиненовом воспалении она не заканчивается, по-видимому, в связи с продолжающейся макрофагально-лимфоцитарной инфильтрацией [5]. При карагиненовом воспалении активность маркерных ферментов моноцитов и лимфоцитов остается повышенной до конца эксперимента, тогда как при остром инфекционном воспалении активность  $\alpha$ -НАЭ моноцитов возвращается к исходной уже на 21-е сутки, а КФ лимфоцитов остается повышенной, больше, чем при карагиненовом воспалении, по 28-е сутки, скорее всего, как указывалось, в связи с формированием инфекционного иммунитета.

#### Список литературы

1. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Лейкоцитарная реакция периферической крови крыс в динамике карагиненового асептического воспаления. Медицина сегодня и завтра 2003; 4: 12–15.
2. Чернух А.М. Инфекционный очаг воспаления. М.: Медицина, 1965. 323 с.
3. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник; Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
4. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. 276 с.
5. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 272 с.

#### ЛЕЙКОЦИТАРНА РЕАКЦІЯ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЩУРІВ У ДИНАМІЦІ ГОСТРОГО ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАПАЛЕННЯ

М.О. Клименко, О.М. Шевченко

На моделі гострого стафілококового запалення у щурів показано, що зміни загальної кількості лімфоцитів у крові та лейкоцитарної формули відбивають реакції всієї системи крові при запаленні:

події у вогнищі, кістковому мозку і самій крові, співвідношення між еміграцією лейкоцитів у вогнище і надходженням їх з кісткового мозку. Транзиторна лейкопенія спостерігалася на 6-ту годину, лейкоцитоз — на 2-гу добу, деяка тенденція до лейкоцитозу — на 7-му, повторна лейкопенія — на 10-ту. Загальна кількість лімфоцитів практично відновлювалася на 14-ту добу, лейкоцитарна формула — на 28-му. Активність маркерних ферментів лейкоцитів змінювалася відповідно до кількісних змін клітин — знижувалася при переважанні еміграції чи стиханні посиленого гемопоєзу і відновлювалася чи зростала при переважанні надходження лейкоцитів з кісткового мозку в кров. Спостерігалось помітне й тривале підвищення активності ферментів лімфоцитів на 10–28-му добу, що відбиває подальшу активацію лімфоцитів, видно, у зв'язку з формуванням інфекційного імунітету.

**Ключові слова:** запалення, лейкоцити, лізосомальні ферменти.

#### LEUKOCYTE REACTION OF PERIPHERAL BLOOD AT DYNAMICS OF ACUTE INFECTIOUS INFLAMMATION IN RATS

*N.A. Klimenko, A.N. Shevchenko*

On a model of acute staphylococcus inflammation in rats it was shown, that changes in total leukocyte number and leukocyte formula reflect the reaction of the whole blood system at inflammation — events in focus, bone marrow and blood itself; relation between leukocyte emigration to the focus and their efflux from bone marrow. Transitional leukopenia was observed on 6<sup>th</sup> hour, leukocytosis was observed on 2<sup>nd</sup> day, certain tendency to leukocytosis was observed on 7<sup>th</sup> day, recurrent leukopenia was observed on 10<sup>th</sup> day. Total leukocyte number was recovered on 14<sup>th</sup> day, leukocyte formula was recovered to 28<sup>th</sup> day. The activity of leukocyte marker enzymes had changes according to quantitative changes of the cells. It decreased at prevalence of emigration or dropping of strengthened haemopoiesis and recovered or increased at prevalence of leukocyte efflux from bone marrow to blood. There was observed evident and prolonged increase of activity of lymphocyte enzymes from 10<sup>th</sup> to 28<sup>th</sup> day, that reflects the further lymphocyte activation, it seems, connected to infectious immunity formation.

**Key words:** inflammation, leukocytes, lysosomal enzymes.

Поступила 03.11.03

## КИСЛОТНО-ЛУЖНИЙ СТАН ПРИ ГІПОКСІЇ ПІД ВПЛИВОМ АНТИГІПОКСАНТІВ-КОРЕКТОРІВ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ

*М.Є. Березнякова*

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Вивчено вплив тіазоліламідетану та натрію оксидутирату на показники кислотно-лужного стану при дихальній гіпоксії. Показано, що тіазоліламідетан і ГОМК посилюють зв'язування гемоглобіну з киснем, сприяють збереженню артеріовенозного градієнта оксигемоглобіну і парціального тиску кисню в артеріальній крові на тлі помірного напруження компенсаторних механізмів. Відновлення кисневого гомеостазу крові тварин в умовах дихальної гіпоксії під впливом тіазоліламідетану протікає швидше, ніж під впливом натрію оксидутирату, в середньому на (3,00±0,61) дня.

**Ключові слова:** дихальна гіпоксія, кислотно-лужний стан, тіазоліламідетан, натрію оксидутират.

Внаслідок хронічного кисневого голодування будь-якого походження спрацьовують еволюційно зумовлені компенсаторно-адаптаційні механізми гіпоксії [1]. Вони полягають в змінюванні систем транспорту й утилізації кисню. У разі недостатності пристосувальних механізмів в організмі виникають порушення обміну речовин і нагромадження продуктів неповного окиснення, які, в свою чергу, змінюють кислотно-основну рівновагу в бік ацидозу [2, 3].

У зв'язку з цим метою даного дослідження було вивчення впливу антигіпоксантів-коректорів енергетичного обміну на кислотно-лужний стан при дихальній гіпоксії.

**Матеріал і методи.** Експеримент проведений на білих нелінійних щурах-самцях масою 180–200 г, які були розподілені на 4 групи по 10 щурів у кожній: контрольну, інтактних тварин та групи щурів, які отримували тіазоліламідетан і ГОМК. Дослід проведений на моделі хронічної дихальної гіпоксії, обтяженої запаленням, яку викликали введенням внутрішньоплеврально скипидару із розрахунку 0,1 мл на 1 кг маси тіла тварини.

Кислотно-лужний стан і газовий склад крові вивчали за методом Р. Astrup [4] на БМС-ЗМК-2 мікроаналізаторі кислотно-лужної рівноваги фірми «Радіомер» (Копенгаген, Данія). За нормограмою Siggaard-Andersen зна-

ходили: парціальний тиск вуглекислого газу ( $p\text{CO}_2$ , мм рт. ст.); парціальний тиск кисню ( $p\text{O}_2$ , мм рт. ст.); надлишок чи нестача буферних основ (Base Excess — BE, моль/л); стандартний бікарбонат (Standard Bicarbonate — SB, моль/л); актуальний бікарбонат (Actual Bicarbonate — AB, моль/л); сума буферних основ (Buffer Base — BB, моль/л); тотальний вуглекислий газ ( $t\text{CO}_2$ , мм рт. ст.); рівень оксигемоглобіну ( $\text{HbO}_2$ , %). Для обчислення артеріально-венозної різниці за киснем в об'ємних відсотках користувалися формулою

$$AB = \frac{Hb_a \times 1,34 \times HbO_{2a}}{100} - \frac{Hb_v \times 1,34 \times HbO_{2v}}{100},$$

де AB — артеріально-венозна різниця, об'ємні відсотки;  $Hb_a$  — вміст гемоглобіну в артеріальній крові, г%;  $Hb_v$  — вміст гемоглобіну у венозній крові, г%;  $HbO_{2a}$  — відсоток насичення артеріальної крові киснем;  $HbO_{2v}$  — відсоток насичення венозної крові киснем; 1,34 — константа Гюфнера. Відсоток утилізації кисню (ПРУК) обчислювали за формулою

$$ПРУК = \frac{AB \times 10\,000}{Hb_a \times 1,34 \times HbO_{2a}}.$$

Артеріальну і венозну кров для визначення газового складу і кислотно-основного ста-

ну одержували з лівого (артеріальна) і правого (венозна) шлуночків серця щурів під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг) шприцем, промитим гепарином, і вносили під вазелінову олію в кількості 2 мл.

Препарати вводили за 1 год до початку експерименту в ефективних дозах: тазоліламідетан (ТАЕ) — 18,6 мг/кг, натрію оксидуглат (ГОМК) — 200 мг/кг внутрішньошлунково.

Роботу з лабораторними тваринами проводили відповідно до «Європейської конвенції захисту тварин, які використовуються з експериментальними та іншими цілями» (Страсбург, 18.03.86), наказу МОЗ УРСР від 22.02.88 р. № 32.

Отримані результати обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента [4].

**Результати та їх обговорення.** Якщо при гемічній гіпоксії на патологічний процес реагує, насамперед, кров, то при дихальній — змінюється газовий склад крові та кислотно-лужний стан (КЛС) [5, 6]. Із табл. 1 видно, що в першу добу ексудативного плевриту достовірно збільшувався парціальний тиск  $\text{CO}_2$  у артеріальній крові до  $(60,60 \pm 1,09)$  мм рт. ст. в порівнянні з показниками інтактних тва-

Таблиця 1. Показники КЛС крові щурів на першу добу дихальної гіпоксії ( $M \pm m$ )

Показник	Кровоносне русло	Експериментальні групи тварин	
		контрольна	інтактних щурів
рН	Артеріальне	7,280±0,009	7,300±0,011
	Венозне	7,220±0,012	7,240±0,011
$p\text{CO}_2$	Артеріальне	60,60±1,09*	45,83±1,52
	Венозне	58,00±1,11	56,67±0,73
BE	Артеріальне	-2,50±0,42	-3,33±0,44
	Венозне	-2,66±0,47	-2,08±0,50
AB	Артеріальне	23,08±0,40	21,83±0,38
	Венозне	23,22±0,38	23,92±0,38
$t\text{CO}_2$	Артеріальне	24,58±0,38	23,25±0,42
	Венозне	24,83±0,38	25,50±0,37
SB	Артеріальне	21,25±0,35	21,0±0,2
	Венозне	20,83±0,38	21,08±0,44
BB	Артеріальне	45,50±0,42	44,67±0,44
	Венозне	45,33±0,47	46,25±0,48
$p\text{O}_2$	Артеріальне	51,00±1,16*	78,83±1,95
	Венозне	27,67±0,73*	31,17±1,09
$\text{HbO}_2$	Артеріальне	79,33±1,52*	93,83±0,49
	Венозне	39,33±1,91*	48,83±2,75
AB $\text{HbO}_2$		40,00±1,65	45,00±2,54
ПРУК		37,67±1,54	35,83±2,11

\*  $p < 0,05$  у порівнянні з інтактними тваринами.

рин. Одночасно спостерігалось рівномірне падіння парціального тиску кисню в артеріальному і венозному руслах  $[(51,00 \pm 1,16) \text{ і } (27,67 \pm 0,73) \text{ мм рт. ст. відповідно}]$ . Разом з тим знижується процент насичення гемоглобіну крові киснем  $[(79,33 \pm 1,52) \text{ і } (39,33 \pm 1,91) \text{ \%}]$ .

Вказані зміни КЛС проходили на тлі практично стабільних характеристик артеріовенозного градієнта оксигемоглобіну і відсотка утилізації кисню тканинами  $[(40,00 \pm 1,65) \text{ і } (37,67 \pm 1,54) \text{ \%}]$ .

Прогресування ексудативного плевриту надалі протягом 3–8-ї доби призводило до більш глибоких порушень КЛС.

У тварин, які не отримували фармакологічних засобів, порушення КЛС укладалися в картину часткового компенсування метаболічного ацидозу за параметрами артеріальної й венозної крові. Мало місце зниження вмісту стандартного бікарбонату в артеріальній і венозній крові до  $(17,50 \pm 0,33) \text{ і } (15,75 \pm 0,20) \text{ ммоль/л}$ ; а також зниження концентрації актуального бікарбонату артеріального і венозного русла до  $(18,17 \pm 0,31) \text{ та } (17,08 \pm 0,28) \text{ ммоль/л}$  відповідно. Як наслідок відбувалося зменшення суми буферних основ  $[(40,02 \pm 0,38) \text{ та } (38,92 \pm 0,22) \text{ ммоль/л}]$ . Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури [2, 3].

Насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем значно знижувалося — до  $(62,00 \pm 2,09) \text{ \%}$ , на той час як венозної — залишалося в межах фізіологічних коливань, тобто дорівнювало  $(42,00 \pm 3,65) \text{ \%}$ . Тому артеріовенозний градієнт оксигемоглобіну був вірогідно нижчим, ніж у інтактних тварин.

На тлі дихальної гіпоксії парціальний тиск кисню в артеріальній крові знижувався до  $(39,67 \pm 1,02) \text{ мм рт. ст.}$  Артеріальна гіпоксемія призводила до зменшення утилізації кисню тканинами  $[(24,33 \pm 3,28) \text{ \%}]$ . На тлі введення ТАЕ показники артеріальної крові вміщувалися в рамки респіраторного ацидозу. Рівень стандартного бікарбонату зменшувався, а актуального — зберігався в межах цифр інтактної групи, на той час як параметри венозного русла вказували на розвиток субкомпенсованих метаболічних порушень. Антигіпоксична дія препарату позначилася і на ступені насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем. Падіння парціального тиску кисню в артеріальній крові було значно меншим за норму  $[(45,33 \pm 1,39) \text{ мм рт. ст.}]$ , а у венозній — залишалося в межах фізіологічної норми. Артеріовенозний градієнт оксигемоглобіну знижувався не настільки суттєво, як у тварин контрольної групи  $[(27,33 \pm 1,73) \text{ і } (20,00 \pm 2,34) \text{ \%} \text{ відповідно}]$ .

Застосування натрію оксидутирату також сприяло стабілізації метаболічних процесів.

Однак, незважаючи на розвиток частково компенсованого метаболічного ацидозу, газометричні показники значно менше відхилялися від норми, ніж у тварин, які не отримували фармакологічних засобів.

При порівнянні показників КЛС тварин, яким вводили ТАЕ і ГОМК, встановлено, що на третю добу хронічної дихальної гіпоксії ТАЕ виявляв сильний антигіпоксичний ефект, порівнюваний з дією натрію оксидутирату.

На п'яту добу досліду у тварин контрольної групи розвивалися прояви декомпенсованого метаболічного ацидозу. Різко змінювалися показники КЛС артеріального  $[\text{pH} — (7,140 \pm 0,018); \text{pCO}_2 — (38,83 \pm 1,23) \text{ мм рт. ст.}; \text{BE} — (13,00 \pm 0,37) \text{ ммоль/л}]$  та венозного русла  $[\text{pH} — (7,070 \pm 0,015); \text{pCO}_2 — (41,83 \pm 0,80) \text{ мм рт. ст.}; \text{BE} — (15,70 \pm 0,38) \text{ ммоль/л}]$ . Знижувався рівень всіх буферних основ.

Парціальний тиск кисню зменшувався  $[(33,00 \pm 1,45) \text{ і } (26,83 \pm 1,30) \text{ мм рт. ст.}]$ , концентрація оксигемоглобіну знижувалась до критичних цифр  $[(45,33 \pm 3,41) \text{ і } (28,67 \pm 2,92) \text{ \%}]$ , що свідчило про зменшення утилізації кисню тканинами  $[(27,17 \pm 3,18) \text{ \%}]$ .

Після введення тваринам ТАЕ припинявся розвиток у них декомпенсації КЛС, порушення його укладалися в рамки частково компенсованого метаболічного ацидозу. Помірно знижувався рівень стандартного та актуального бікарбонатів,  $\text{VV}$  і  $\text{тСО}_2$ . Зв'язування гемоглобіну крові з киснем проходило значно активніше, ніж у тварин, які не отримували фармакологічних засобів або отримували ГОМК. Тому артеріовенозний градієнт оксигемоглобіну залишався вірогідно вищим. Парціальний тиск кисню артеріальної крові знижувався, але не виражено. Крім того, тиск кисню у венозному руслі щурів, які отримували ТАЕ, залишався в межах фізіологічної норми. В результаті практично не порушувався процес утилізації кисню тканинами.

При застосуванні натрію оксидутирату порушення КЛС укладалися в рамки декомпенсованого метаболічного ацидозу. На сьому добу експерименту газометричні показники тварин, які не отримували фармакологічних засобів, вказували на помірний декомпенсований метаболічний ацидоз, який протікав з великим напруженням адаптаційних механізмів, про що свідчать показники буферних систем. На низькому рівні утримувалися парціальний тиск кисню і концентрація оксигемоглобіну в артеріальній крові. Гіпоксемія стала причиною зменшення утилізації кисню тканинами, бо в цілому у тварин зберігалися прояви частково компенсованого метаболічного ацидозу.

На десяту добу патологічного процесу (табл. 2) у тварин контрольної групи відбулося

Таблиця 2. Показники КЛС крові щурів на десяту добу дихальної гіпоксії ( $M \pm t$ )

Показник	Кровоносне русло	Експериментальні групи тварин		
		ТАЕ	ГОМК	контроль (без введення препаратів)
рН	Артеріальне	7,31±0,09*	7,240±0,009	7,240±0,015
	Венозне	7,230±0,012*	7,20±0,01*	7,160±0,013
рСО <sub>2</sub>	Артеріальне	50,67±1,17	45,83±0,80	46,17±1,60
	Венозне	54,17±1,34	52,17±0,55	53,67±1,04
ВЕ	Артеріальне	-2,50±0,41*	-5,17±0,25*	-7,17±0,35
	Венозне	-3,83±0,48*	-6,42±0,30*	-7,92±0,36
АВ	Артеріальне	22,75±0,48*	20,08±0,22*	18,33±0,31
	Венозне	23,17±0,44*	19,50±0,23*	18,33±0,31
тСО <sub>2</sub>	Артеріальне	22,25±0,48*	21,58±0,22*	19,83±0,31
	Венозне	24,67±0,44*	21,00±0,23*	19,83±0,31
SB	Артеріальне	20,17±0,35*	19,33±0,32*	17,75±0,33
	Венозне	19,17±0,49*	17,92±0,36*	16,42±0,47
BB	Артеріальне	43,50±0,41*	42,84±0,25*	40,83±0,35
	Венозне	44,17±0,48*	41,58±0,30*	40,08±0,36
рО <sub>2</sub>	Артеріальне	76,00±1,24*	65,00±1,55*	56,33±3,18
	Венозне	32,00±0,82	37,33±0,65	39,33±1,84
HbO <sub>2</sub>	Артеріальне	91,75±0,69*	90,25±1,17*	80,25±3,74
	Венозне	47,0±1,8	56,67±1,07	56,50±3,93
АВ HbO <sub>2</sub>		42,75±1,35*	31,92±0,80*	23,75±1,13
ПРУК		24,17±1,16*	26,83±0,64*	22,50±1,49

\*  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем.

часткове відновлення КЛС крові, і зміщення його укладалося в межі субкомпенсованого метаболічного ацидозу. Відповідно, зберігалися зниженими показники стандартного і актуального бікарбонату. Залишалися на низькому рівні показники оксигемоглобіну, парціального тиску кисню крові, процент його утилізації тканинами. Під впливом ТАЕ і натрію оксидутирату КЛС крові відновлювався до норми вже на сьому добу експерименту. Такий самий ефект ми бачили і при введенні ГОМК, однак при цьому у тварин зберігалися прояви частково компенсованого метаболічного ацидозу.

Таким чином, результати газометричного дослідження крові свідчать про наявність

антигіпоксичної дії у тіазоліамідетану, яка не поступається дії натрію оксидутирату.

#### Висновки

1. Тіазоліамідетан і ГОМК посилюють зв'язування гемоглобіну з киснем, сприяють збереженню артеріовенозного градієнта оксигемоглобіну і парціального тиску кисню в артеріальній крові на тлі помірного напруження компенсаторних механізмів.

2. Відновлення кисневого гомеостазу крові тварин за умов дихальної гіпоксії під впливом тіазоліамідетану протікає швидше, ніж під впливом натрію оксидутирату, в середньому на (3,00±0,61) дня.

#### Список літератури

1. Золотокрылина Е.С. Диагностика гипоксических состояний в отделении реанимации и интенсивной терапии. Клини. лаб. диагностика 1998; 6: 3–6.
2. Воробьев Л.П., Чижов А.Я., Потиевская В.И. Возможности использования прерывистой нормобарической гипоксии при лечении больных гипертонической болезнью. Тер. архив 1994; 8: 12–15.
3. Генералов С.И., Костенко В.С., Мареева Т.Е. Нарушение гомеостаза при хронической гипоксии у беременных с пороками сердца. Акушерство и гинекология 1991; 9: 21–29.
4. Astrup P. On recognition of disturbances in the acidbase metabolism. Danish Med. Bull. 1955; 2: 136–140.

5. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М.: ВЦН БАВ, 2000. 352 с.

6. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984. 269 с.

#### КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИ ГИПОКСИИ ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТИГИПОКСАНТОВ-КОРРЕКТОРОВ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА

*М.Е. Березнякова*

Изучено влияние тиазолиламидэтана и натрия оксибутирата на показатели кислотно-основного состояния при дыхательной гипоксии. Показано, что тиазолиламидэтан и ГОМК усиливают связывание гемоглобина с кислородом, способствуют сохранению артериовенозного градиента оксигемоглобина и парциального давления кислорода в артериальной крови на фоне умеренного напряжения компенсаторных механизмов. Восстановление гомеостаза крови животных в условиях дыхательной гипоксии под влиянием тиазолиламидэтана протекает быстрее, чем под влиянием натрия оксибутирата, в среднем на  $(3,00 \pm 0,61)$  дня.

**Ключевые слова:** дыхательная гипоксия, кислотно-основное состояние, тиазолиламидэтан, натрия оксибутират.

#### ACID-BASE STATE AT A HYPOXIA UNDER INFLUENCE ANTI-HYPOXIC GRUPS CORRECTION OF ENERGY EXCHANGE

*M.Ye. Bereznyakova*

The influence of tiazolilamidetan and hydroxybutyrate of a sodium on metrics of an acid-base state is investigated at a respiratory hypoxia. It is shown, that tiazolilamidetan and hydroxybutyrate of a sodium strengthen binding a hemoglobin with oxygen, promote the savings of arteria-vein gradient rate of the oxyhemoglobin and partial oxygen pressure in an arterial blood on a background of moderate power of compensatory mechanisms. The restoring of a blood homeostasis in conditions of a respiratory hypoxia under influence of tiazolilamidetan flows past faster, than under influence of a hydroxybutyrate of a sodium on the average for  $(3,00 \pm 0,61)$  days.

**Key words:** respiratory hypoxia, acid-base state, tiazolilamidetan, hydroxybutyrate of a sodium.

Поступила 07.04.03

## ГОРМОНАЛЬНИЙ ПРОФІЛЬ У ТВАРИН ПІД ВПЛИВОМ АЛКОГОЛЬНО-ТЮТЮНОВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

*О.А. Наконечна*

*Харківський державний медичний університет*

Вивчено вплив хронічної алкогольно-тютюнової інтоксикації на стан гормональної регуляції у щурів. Виявлено підвищення рівня тироксину, АКТГ, простагліцину 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>, лейкотрієну В<sub>4</sub> та зниження рівня Т<sub>3</sub>, ТТГ, глюкагону, інсуліну, кальцитоніну, простагліцинів F<sub>2α</sub>, E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, лейкотрієну С<sub>4</sub>.

**Ключові слова:** хронічна алкогольно-тютюнова інтоксикація, простагліцини F<sub>2α</sub>, E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, лейкотрієни С<sub>4</sub>, В<sub>4</sub>, простагліцилін 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>.

Підтримка сталості внутрішнього середовища реалізується через регуляторні системи: нервову, ендокринну, біохімічну (стан молекул, доступність субстратів). Накопичені в останні роки дані літератури свідчать про небезпеку розвитку порушень гормональних ланок гомеостазу за умов хронічної інтоксикації. Відомо, що етанол здатний модифікувати діяльність гормональної системи організму. Під хронічним впливом алкогольно-тютюнової інтоксикації виникають функціональні зміни практично всіх ендокринних залоз [1–3].

Рівні впливу етанолу на ендокринні комплекси різноманітні: вплив на секрецію рилізінг-факторів, зміна гормонпродукуючої

діяльності клітин периферичних ендокринних залоз, кількісні та якісні зміни метаболізму гормонів у печінці, порушення комплексоутворення гормонів зі специфічними рецепторами і транспортними білками [2].

Метою дослідження була оцінка характеру змін стану гормональної регуляції у щурів, токсикованих алкоголем та тютюном протягом 2,5 міс.

**Матеріал і методи.** Експериментальна частина досліджень була виконана за модельних умов хронічної алкогольно-тютюнової інтоксикації на 20 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 210–250 г, яким щодобово протягом 2,5 міс вводили етиловий спирт з розрахунку

1 г/кг маси тіла тварини. Доза алкоголю підібрана з розрахунком доз, які були використані авторами для моделювання хронічної алкогольної інтоксикації [2]. На тлі тривалого вживання алкоголю щурів піддавали щодобовому інгаляційному впливу тютюнового диму протягом 2 год з розрахунку його вмісту в газовій камері 250 мг/м<sup>3</sup>.

Інтактна група — 20 білих щурів-самців масою 180–210 г — була контролем.

У тварин за умов алкогольної та тютюнової інтоксикації на 75-ту добу експерименту визначали вміст тиреотропіну (ТТГ), кортикотропіну (АКТГ), тироксину (Т<sub>4</sub>), трийодтироніну (Т<sub>3</sub>), інсуліну, глюкагону, кальцитоніну, ейкозаноїдів в сироватці крові.

Дослідження гормонального профілю експериментальних тварин проводили радіоімунними методами за допомогою стандартних наборів для визначення гормонів: Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, інсуліну, глюкагону, кортизолу (Інститут біоорганічної хімії АН Білорусі), АКТГ (фірма Oris Industrie SA, Франція), ТТГ (фірма Mallinckard Diagnostica), кальцитоніну (фірма «Amersham», Великобританія). Гістогормони визначали за допомогою стандартних наборів для радіоімунного дослідження: простагландинів («Advanced magnetics inc.», США); лейкотрієнів («Amersham», Великобританія).

**Результати та їх обговорення.** Дані дослідження гормонального профілю у білих щурів під впливом алкогольно-тютюнової інтоксикації наведені у табл. 1.

У тварин дослідної групи відмічений підвищений вміст Т<sub>4</sub>, АКТГ та зниження рівня Т<sub>3</sub>, ТТГ, глюкагону, інсуліну, кальцитоніну. Алкоголь та тютюн впливали на стан гіпоталамо-гіпофізарної, тиреоїдної ланок, стан периферичних ендокринних залоз. Про вплив алкоголю та тютюну на гіпоталамо-гіпофізарний комплекс свідчило визначення в сироватці крові експериментальних тварин більшого вмісту АКТГ та меншого — ТТГ.

АКТГ є ендогенним регулятором споживання етанолу. За даними Ю.В. Бурова та

Н.Н. Ведернікової [2], АКТГ бере участь у формуванні феномена схильності к добровільному прийому етанолу та самої алкогольної мотивації. Підвищення вмісту АКТГ в сироватці крові щурів під впливом хронічної алкогольно-тютюнової інтоксикації свідчить про те, що при хронічному надходженні етанол індукує синтез АКТГ. Алкогольну мотивацію може зумовлювати не сама гіперпродукція АКТГ, а зміна співвідношення АКТГ/β-ендорфіни (при хронічному алкоголізмі — низький рівень β-ендорфінів).

Хронічна алкогольно-тютюнова інтоксикація суттєво впливала на стан тиреоїдного комплексу, характер цього впливу був пригнічуючим: рівень Т<sub>3</sub>, кальцитоніну знижувався порівняно з контролем. Рівень тироксину у експериментальних тварин був вищим, ніж у тварин контрольної групи. Визначені зміни вісі ТТГ–Т<sub>4</sub>–Т<sub>3</sub> у тварин експериментальних груп, що характеризуються зменшенням рівня ТТГ та Т<sub>3</sub> та збільшенням — Т<sub>4</sub> в сироватці крові, можуть бути пояснені порушеннями аденогіпофізарної секреції тропних гормонів і вторинним зниженням рівня трийодтироніну.

Рівень гормонів підшлункової залози — інсуліну та глюкагону, які регулюють вміст глюкози в крові, — у тварин за умов хронічної алкогольно-тютюнової інтоксикації був нижчий, ніж у контролі. Рівень глюкози крові у експериментальних тварин перевищував аналогічний показник контрольної групи [відповідно (5,2±0,3) і (3,40±0,32) ммоль/л]. Гіпоінсулінізм та гіперкортицизм можна вважати причиною гіперглікемії.

Велику роль відіграють гістогормони (метаболіти арахідонової кислоти) в регуляторних процесах та механізмах стабілізації клітинних мембран, у зв'язку з чим проведено вивчення вмісту простагландинів F<sub>2α</sub>, E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> та лейкотрієнів B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, простагліну 6-кетопрофілу (табл. 2).

Результати аналізу вивчення вмісту гістогормонів у білих щурів за умов хронічної ал-

Таблиця 1. Гормональний профіль у білих щурів під впливом хронічної алкогольно-тютюнової інтоксикації

Показник	Контроль (n=20)	Дослід (n=20)
ТТГ, пмоль/л	76,0±5,8	21,9±3,0**
Т <sub>3</sub> , нмоль/л	3,40±0,26	1,95±0,30**
Т <sub>4</sub> , нмоль/л	180,70±3,35	382,5±24,6**
Кальцитонін, нг/л	46,3±2,7	29,60±1,65**
Інсулін, пмоль/л	258,3±12,0	123,2±11,8**
Глюкагон, мкг/л	220,70±7,34	140,6±5,2**
АКТГ, пмоль/л	6,91±0,39	11,04±1,13*

\* p<0,05; \*\* p<0,01.

Таблиця 2. Вміст ейкозаноїдів у сироватці крові білих щурів за умов хронічної алкогольно-тютюнової інтоксикації

Гістогормон	Контроль (n=20)	Дослід (n=20)
ПГЕ <sub>2</sub> , мкг/л	1890,6±120,4	390,5±26,8**
ПГЕ <sub>1</sub> , мкг/л	6850,2±130,7	3970,8±115,3**
ПГФ <sub>2α</sub> , мкг/л	16,2±2,3	9,8±1,6*
6-кето-ПГФ <sub>1α</sub> , мкг/л	5,6±0,5	10,14±1,20*
Лейкотрієн В <sub>4</sub> , мкг/л	11,70±0,48	18,30±1,17**
Лейкотрієн С <sub>4</sub> , мкг/л	152,3±6,4	107,8±5,4**

\* p&lt;0,05; \*\* p&lt;0,01.

когольно-тютюнової інтоксикації вказували на зниження вмісту простагландинів E<sub>2</sub>, E<sub>1</sub>, F<sub>2α</sub> та лейкотрієну C<sub>4</sub> на тлі підвищення вмісту простагландину 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> та лейкотрієну B<sub>4</sub>.

Динаміка коливання рівня гістогормонів вказує на активацію фосфоліпази та монооксигенази. Різноманітний характер рівней вмісту простагландинів та лейкотрієнів свідчить про напруження та виснаження захисно-приспосувальних механізмів.

#### Висновки

Виявлені зміни свідчать про активацію під хронічним впливом алкоголю та тютюну механізмів перекисного окиснення ліпідів біологічних мембран, активацію фосфоліпаз, тобто підтверджують мембранотропний характер дії етанолу та тютюну.

#### Список літератури

1. Бородулин В.Г., Zubovskiy Г.А., Авдиенко В.Н. Функция гипофизарно-надпочечниковой системы у больных хроническим алкоголизмом с разной степенью поражения печени. Журн. невропатологии и психиатрии 1988; 9: 118–121.
2. Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. М.: Медицина, 1985. 240 с.
3. Сторожок С.А., Панченко Л.Ф., Филиппович Ю.Д., Глушков В.С. Изменение физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу. Вопр. мед. химии 2001; 2: 32–37.

#### ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ У ЖИВОТНЫХ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ АЛКОГОЛЬНО-ТАБАЧНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

О.А. Наконечная

Изучено влияние хронической алкогольно-табачной интоксикации на состояние гормональной регуляции у крыс. Выявлено повышение уровня тироксина, АКТГ, простагландин 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>, лейкотриена В<sub>4</sub> и снижение уровня ТТГ, глюкагона, инсулина, кальцитонина, простагландинов E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub> и лейкотриена С<sub>4</sub>.

**Ключевые слова:** хроническая алкогольно-табачная интоксикация, простагландины F<sub>2α</sub>, E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, лейкотриены В<sub>4</sub>, С<sub>4</sub>, простагландин 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>.

#### HORMONAL PROFILE IN ANIMALS UNDER INFLUENCE OF CHRONIC ALCOHOL AND TOBACCO INTOXICATION

О.А. Наконечная

The influence of chronic alcohol and tobacco intoxication on a hormonal regulation condition in rats has been studied. The increase of the contents of thyroxine, ACTH, prostacycline 6-keto-PGsF<sub>1α</sub>, leukotriene B<sub>4</sub> and decrease TRH, triiodothyronine, insulin, glucagon, prostaglandins F<sub>2α</sub>, E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, leukotriene C<sub>4</sub>.

**Key words:** chronic alcohol and tobacco intoxication, prostaglandins F<sub>2α</sub>, E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, leukotrienes B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, prostacycline 6-keto-PGsF<sub>1α</sub>.

Поступила 23.10.03

## ДИНАМІКА ВПЛИВУ НЕРАЦІОНАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ НА ФЕРМЕНТАТИВНУ ТА НЕФЕРМЕНТАТИВНУ АНТИОКСИДАНТНУ АКТИВНІСТЬ КРОВІ ЩУРІВ У ХРОНІЧНОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ

*Р.С. Назарян, Ю.В. Нікітченко\**

*Харківський державний медичний університет*

*\*НДІ біології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна*

Представлені дані, що стосуються впливу нераціонального фактичного харчування на організм щурів в хронічному експерименті. Отримані результати свідчать про порушення надійності як ферментативної, так і неферментативної антиоксидантної системи протягом всього терміну експерименту.

**Ключові слова:** кров, нераціональне харчування, ферменти.

Загальновідомо, що патогенез більшості захворювань пов'язаний зі зміщеннями прооксидантно-антиоксидантного балансу в бік прооксидантів. Це порушення зумовлено збільшенням вільнорадикальних сполучень та/або зниженням активності антиоксидантної системи (АОС) [1]. Відзначною рисою АОС є її багаторівневість та багатокомпонентність, а також здатність взаємно перекривати та взаємно компенсувати антиоксидантну функцію. Це забезпечує надійність роботи системи в цілому.

Необхідно відмітити, що значну роль у підтриманні достатньої активності АОС відіграють аліментарні фактори, оскільки повноцінне функціонування АОС супроводжується витратами її відновних еквівалентів. Тому нераціональне фактичне харчування може призводити до порушення функціонування АОС і внаслідок цього — до активації вільнорадикального окиснення. Дійсно, у дослідженнях, що були проведені нами раніше, встановлено: короткочасна (протягом 3 міс) дія нераціонального фактичного харчування, змодельованого відповідно до харчування мешканця великого промислового регіону, призводила до значної активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у крові та тканинах пародонта щурів [2]. Активність ПОЛ при нераціональному харчуванні (нестачі амінокислот, вітамінів та їхнього сполученого дефіциту) знайдена й іншими дослідниками [3].

Попередньо було проведено епідеміологічне дослідження особливостей фактичного харчування населення великого промислового регіону, яке визначило спрямованість до постійного якісного та кількісного дисбалансу харчування: переважання вуглеводів при недостатності вживання тваринного білка, нестачу антиоксидантів, вітамінів [4, 5].

Метою даної роботи стало визначення стану ферментативної та неферментативної ланки АОС в організмі щурів під впливом тривалої дії незбалансованого фактичного харчування.

**Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження була кров 24 щурів-самців лінії Вістар 6- та 9-місячного віку. Тривалість експерименту сягала 3 та 6 міс з метою відбиття умов тривалого полідефіциту.

У зв'язку з цим всі тварини були розподілені на чотири групи. Першу групу становили щури 6-місячного віку, яких утримували на збалансованому раціоні віварію протягом 3 міс; другу — щури 6-місячного віку, яких протягом 3 міс утримували на раціоні, змодельованому за спрямованістю відповідно до раціону мешканця промислового регіону; третю — тварини, яких утримували на збалансованому раціоні віварію протягом 6 міс; четверту — тварини, яких утримували протягом 6 міс на раціоні, змодельованому за спрямованістю згідно з раціоном мешканця промислового регіону [6].

Для визначення стану ферментативної та неферментативної ланок АОС в організмі щурів під впливом тривалої дії незбалансованого фактичного харчування вивчали антиоксидантну систему крові, активність глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та каталази в еритроцитах та глутатіонпероксидази в плазмі.

Антиоксидантну активність плазми крові визначали за здатністю плазми крові гальмувати накопичення ТБК (тіобарбітурова кислота)-активних продуктів ПОЛ у суспензії жовткових ліпопротеїдів та виражали у процентах [7]. Каталазну активність в еритроцитах спектрофотометрично вимірювали за зменшенням  $H_2O_2$ , приймаючи коефіцієнт молярної екс-

тинції дорівнюючим  $39,4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . Активність селензалежної глутатіонпероксидази в еритроцитах та плазмі вимірювали спектрофотометрично у спряженій реакції с глутатіонредуктазою [8]. Активність глутатіонредуктази в еритроцитах визначали спектрофотометрично за зменшенням НАДФН, виражали у наномолях НАДФН у хвилину на 1 мг білка. Статистичну обробку результатів експерименту проводили за стандартними методиками із застосуванням електронних таблиць Excel та загальноприйнятих статистичних показників [9].

**Результати.** Динаміка впливу нераціонального харчування на ферментативну та неферментативну антиоксидантну активність крові щурів у хронічному експерименті відбита у рис. 1, 2.

нмоль НАДФН/хв·мг білка

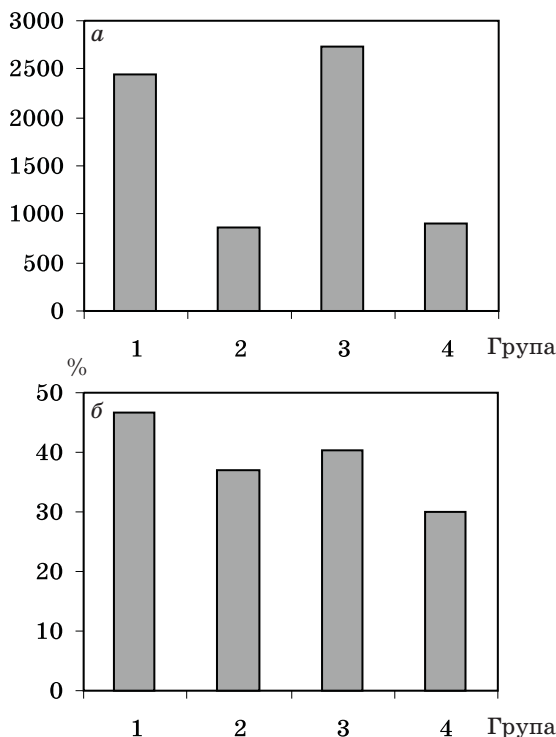


Рис. 1. Глутатіонпероксидазна (а) та антиоксидантна (б) активність плазми крові щурів при впливі нераціонального фактичного харчування

Представлені на рис. 1 дані свідчать про те, що антиоксидантна активність плазми через 3 місяці дії незбалансованого харчування значно знижувалася (у 1,3 раза у порівнянні з контролем). При більш тривалому впливі цього фактора (протягом 6 міс) у тварин дослідної групи антиоксидантна активність плазми також була у 1,3 раза нижче за відповідний контроль.

Активність селензалежної глутатіонпероксидази плазми крові у відповідь на 3-місячну дію змодельованої дієти знижувалася у

2,8 раза, а при 6-місячному впливі — у 3,0 раза в порівнянні з контролем.

В еритроцитах крові (рис. 2, а) селензалежна глутатіонпероксидазна активність через 3 міс експерименту була знижена у 1,9 раза у піддослідних тварин, а через 6 міс — у 1,5 раза в порівнянні з відповідним контролем. Каталазна активність еритроцитів крові після короточасного впливу незбалансованого харчування знижувалася у 1,9 раза в порівнянні з показником у групі контролю. В той же час при більш тривалому впливі спостерігалось деяке збільшення даного показника у піддослідних тварин.

Активність глутатіонредуктази в еритроцитах тварин дослідної групи суттєво не змінювалася протягом всього експерименту. Так, значення глутатіонредуктазної активності через 3 міс становило  $(2,3 \pm 0,2)$  нмоль НАДФН/хв·мг білка [в контролі —  $(1,9 \pm 0,2)$  нмоль НАДФН/хв·мг білка], через 6 міс —  $(3,0 \pm 0,4)$  нмоль НАДФН/хв·мг білка [у контролі —  $(2,3 \pm 0,1)$  нмоль НАДФН/хв·мг білка].

**Обговорення.** Отримані дані свідчать про те, що антиоксидантна активність крові, активність основного ферменту, що утилізує гідроперекиси ліпідів, глутатіонперекиси, у відпо-

нмоль НАДФН/хв·мг білка

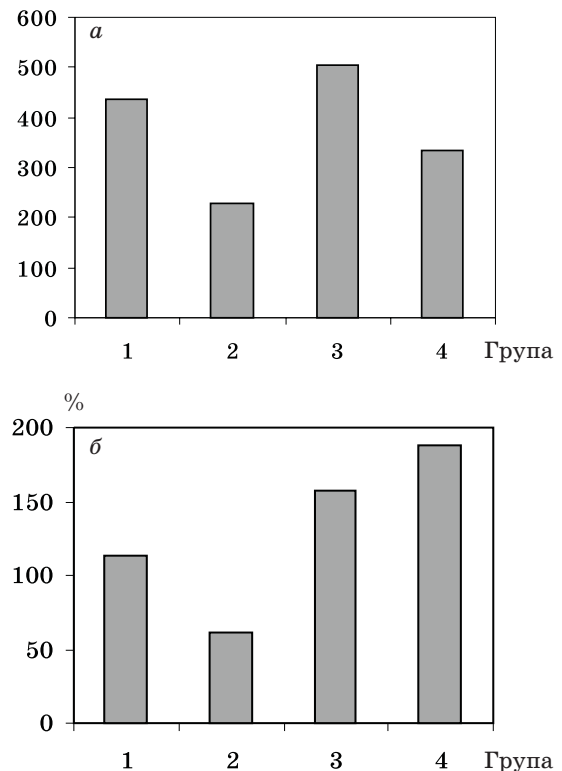


Рис. 2. Глутатіонпероксидазна (а) та каталазна (б) активність еритроцитів щурів при впливі нераціонального фактичного харчування

відь на 3- та 6-місячний вплив нераціонального фактичного харчування значно знижувалися. Знайдене збільшення каталазної активності до рівня норми через 6 міс експерименту може бути частково пояснено залученням компенсаторних механізмів. Так, за даними деяких авторів [10], при моделюванні аліментарного радіонуклідного навантаження у крові щурів глутатіонпероксидазна активність на 7-й день експерименту знижувалася, на 14-й — збільшувалася до рівня норми, потім до 22-го — знов суттєво зменшувалася. У печінці піддослідних щурів, за результатами досліджень тих самих авторів, глутатіонпероксидазна активність була достовірно вище до 22-ї доби експерименту. Поряд з цим інтенсивність індукованого ПОЛ у печінці та вміст продуктів ПОЛ у печінці та крові піддослідних тварин були до 22-ї доби значно вищими, ніж у групі контролю. Суттєве збільшення інтенсивності ПОЛ при практично трикратному збільшенні селензалежної глутатіонпероксидази знайдена й іншими авторами при

моделюванні переривчастої ішемії серця щурів [11].

Таким чином, незважаючи на адаптаційне збільшення активності окремих антиоксидантних ферментів, активація ПОЛ, що спостерігалася, може свідчити про відсутність стабільності та надійності антиоксидантної системи в цілому.

### Висновки

Каталазна активність в еритроцитах крові щурів у відповідь на 3-місячний вплив нераціонального фактичного харчування знижувалася, а через 6 міс збільшувалася до рівня контрольних тварин. При цьому глутатіонпероксидазна активність еритроцитів та плазми крові залишалася значно зниженою протягом всього експерименту. Отримані дані, що стосуються зниження основних складових антиоксидантної системи при даному виді впливу, диктують необхідність введення спрямованої корекції фактичного харчування у терапевтичні та профілактичні заходи.

### Список літератури

1. *Жирова В.Г.* Показатели общих липидов в мембранах эритроцитов и в плазме крови у больных гингивитом на фоне сопутствующих заболеваний, а также после проведения антиоксидантной терапии. *Врач. дело* 2001; 1: 36–39.
2. *Назарян Р.С., Никитченко Ю.В.* Влияние нерационального питания на содержание продуктов перекисного окисления липидов та антиокислювальну активність у крові та тканинах ясен щурів. *Одес. мед. журн.* 2004; 1: 15–17.
3. *Кулкъбаев Г.А.* Влияние факторов питания на перекисное окисление липидов в микросомах крыс разного возраста. *Вопр. питания* 1992; 4: 53–55.
4. *Назарян Р.С.* Визначення та попередня оцінка впливу аліментарного фактора на деякі показники суб'єктивного стоматологічного статусу мешканця Харківського регіону. *Медицина сьогодні і завтра* 2002; 4: 137–138.
5. *Кривоносов М.В., Катурова Г.Ф., Назарян Р.С., Подригало Л.В.* Оценка направленности питания как фактор профилактики заболеваний пародонта в период сезонного гиповитаминоза. *Мат. науч.-практ. конференции с междунар. участием «Современные аспекты оздоровительного питания»*, Днепропетровск, 29–30 октября 2002 г. Днепропетровск, 2002: 73–75.
6. *Назарян Р.С.* Моделювання спрямованості фактичного харчування людини на раціон щурів з використанням планіметричних методів. *Медицина сьогодні і завтра* 2003; 1: 23–26.
7. *Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др.* Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопропротеидов. *Лаб. дело* 1988; 5: 59–62.
8. *Лемешко В.В., Никитченко Ю.В., Ланкин В.З.* Ферменты утилизации гидропероксидов и O<sub>2</sub> в миокарде крыс разного возраста. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1985; 99, 5: 563–565.
9. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000. 320 с.
10. *Никитченко Ю.В., Романко М.Е., Дзюба В.М., Фукс П.П.* Пероксидне окислення ліпідів і його регуляція у крові та печінці щурів за умов експериментального аліментарного радіонуклідного впливу. *Укр. біохім. журн.* 2001; 73, 5: 43–48.
11. *Кричкова Л.В., Донченко Г.В., Чернышев С.И., Никитченко Ю.В., Жуков В.И.* Природные антиоксиданты (биотехнологические, биологические и медицинские аспекты): Монография. Харьков: Модель вселенной, 2001. 376 с.

### ДИНАМИКА ВЛИЯНИЯ НЕРАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ НА ФЕРМЕНТАТИВНУЮ И НЕФЕРМЕНТАТИВНУЮ АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ КРОВИ КРЫС В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Р.С. Назарян, Ю.В. Никитченко*

Представлены данные, касающиеся влияния нерационального фактического питания на организм крыс в хроническом эксперименте. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении надежности как ферментативной, так и неферментативной антиоксидантной системы на протяжении всего срока эксперимента.

**Ключевые слова:** кровь, нерациональное питание, ферменты.

## DYNAMICS OF INFLUENCE OF NONRATIONAL NUTRITION ON ENZYMATIC AND NONENZYMATIC ANTIOXIDANT ACTIVITY OF RAT BLOOD IN CHRONIC EXPERIMENT

*R.S. Nazaryan, U.V. Nikitchenko*

The data about influence of nonrational factual nutrition on the rat organism in chronic experiment are described. The received results testify about disturbance of reliability both enzymatic and nonenzymatic antioxidant system during all term of experiment.

**Key words:** blood, nonrational nutrition, enzymes.

Поступила 07.11.03

ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ  
ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ  
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОПІКОВІЙ ХВОРОБІ*Л.Г. Нетюхайло**Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава*

На щурах моделювали опікову хворобу. Стан процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в докладній динаміці вивчали за рівнем дієнових кон'югат, ТБК-реактивів, супероксиддисмутази, каталази, аскорбінової кислоти,  $\alpha$ -токоферолу. Отримані результати свідчать про активацію процесів перекисного окиснення ліпідів на тлі пригнічення антиоксидантного захисту.

**Ключові слова:** перекисне окиснення ліпідів, антиоксиданти, експериментальна опікова хвороба, дієнові кон'югати, ТБК-реактивні, каталаза, супероксиддисмутаза, аскорбінова кислота,  $\alpha$ -токоферол.

Опіки займають важливе місце серед інших видів травматизму. В останні роки збільшилась частота виникнення масових опікових уражень за кордоном і в нашій країні [1–3].

Значна роль процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у розвитку багатьох патологічних станів організму не підлягає сумніву і беззаперечно доведена цілою низкою досліджень [4–19].

Ліпідна пероксидація — добре відомий механізм клітинного пошкодження, який призводить до деструкції ліпідів мембран і продукції ліпідних пероксидів та їхніх метаболітів.

Активація даних процесів у обпечених є експериментально і клінічно доведеним фактом численних досліджень [8–21]. Проте в проведених раніше дослідженнях ці питання вивчені недостатньо.

Процеси ПОЛ мембран протікають в організмі постійно. За нормальних умов не менш ніж 5 % всіх електронів, що переносяться по дихальному ланцюгу, йде на утворення супероксиду, перекису водню, гідроксильних радикалів. При стимуляції фагоцитів генерація токсичних кисневмісних метаболітів різко збільшується. Продукування оксидантів фагоцитами призначене для умертвлення мікробів і локалізуючої функції запалення, проте занадто реакційні радикали проникають в оточуючі непошкоджені тканини і реагують з

фосфоліпідами мембран, сульфгідрильними групами білків. Модифікація мембрани призводить до збільшення проникності, а далі — до повної її деструкції та загибелі клітини.

Мета даного дослідження — вивчити стан процесів ПОЛ та антиоксидантного захисту (АОЗ) при експериментальному опіку у докладній динаміці, яка вбирає в себе різні стадії опікової хвороби.

**Матеріал і методи.** Експерименти виконані на 86 щурах-самцях лінії Вістар масою 200–220 г. Опікову хворобу моделювали за методом [22] шляхом занурення епільованої поверхні шкіри задньої кінцівки експериментальних тварин в гарячу воду температурою 70–75 °С під легким ефірним наркозом протягом 7 с. Розмір ділянки пошкодження визначали в залежності від площі шкірного покриття, яка в середньому становила 12–15 % поверхні тіла тварини. Площу ураження розраховували за допомогою спеціальної таблиці Н.І. Кочетигова [23]. Дані гістологічного дослідження пошкодженої шкіри свідчили про те, що за зазначених умов утворювався опік IIIA–B ступеня, який, відповідно до сучасних уявлень, є стандартною моделлю розвитку опікової хвороби в експерименті [24].

Щурів декапітували через 1, 6, 12 год та 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28 діб, що, за сучасними уявленнями [24], відповідає стадіям шоку, ранньої та пізньої токсемії й септикотоксемії.

Контролем були 14 інтактних щурів.

Для того щоб мати уяву про ПОЛ в організмі, визначали в крові дієнову кон'югацію (ДК), яка з'являється на початкових етапах перекисного окиснення, і малоновий діальдегід (МДА) [25] — ТБК-активні продукти, які є одними з найбільш важливих кінцевих продуктів ПОЛ. Стан АОЗ оцінювали за такими показниками: активністю супероксиддисмутази (СОД) [26], каталази [27], концентрацією аскорбінової кислоти [28] та рівнем  $\alpha$ -токоферолу [25].

**Результати та їх обговорення.** При опіковій хворобі вже через 1 год концентрація ДК підвищувалась в 1,25 раза, вміст ТБК-реактантів — в 1,26 раза (рисунок). Через 6 год досліджувані показники продовжували збільшуватися: концентрація ДК — в 1,41 раза, ТБК-реактантів — в 1,4 раза. Через 1 добу вони досягали свого максимуму: концентрація ДК підвищувалась в 1,66 раза, а ТБК-реактантів — в 2,61 раза. Через 3 доби досліджувані показники знижувались відносно попередніх строків, проте були вищими, ніж контрольні.

На 7-й день спостерігався другий пік підвищення досліджуваних показників: вміст ДК підвищувався в 1,57 раза, ТБК-реактантів — в 2,61 раза порівняно з контролем. З 10-ї по 28-му добу відмічалася повільна нормалізація показників, проте вони залишалися вірогідно вищими за контроль.

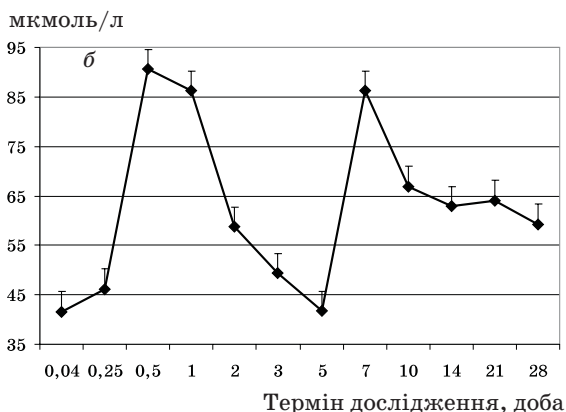
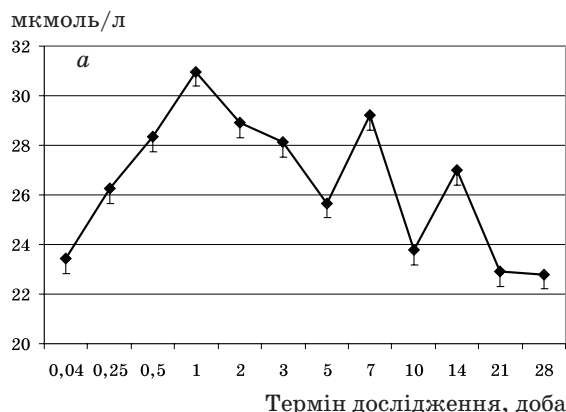
Таким чином, при опіковій хворобі основні піки досліджуваних показників припадають на 1-шу та 7-му добу. З 10-ї по 28-му добу вони повільно знижувались, проте контрольних значень не досягали.

З наведених даних видно, що динаміка вмісту ДК і ТБК-реактантів в сироватці крові щурів при опіковій хворобі характеризується деякою фазністю. Вона певною мірою корелює зі стадійністю опікового процесу і яскраво відбиває сутність біохімічних змін в організмі, що відбуваються на різних стадіях опікового процесу. Можна припустити, що активація процесів ПОЛ при опіковій хворобі пов'язана з різними явищами: запальною та стрес-реакцією, ішемічним або гіпоксичним станом тощо [29, 30].

Всі ці явища, що самі по собі індукують процеси ПОЛ, характерні для опікової хвороби [20].

Активність СОД — основного ферменту специфічного АОЗ в організмі — через 12 год після опіку знижувалась майже в 2 рази в порівнянні з контролем. Надалі вона продовжувала зменшуватися до 14-ї доби включно, а на 21-шу і 28-му добу підвищувалась відносно попередніх строків, проте контрольних значень не досягала (таблиця). Різде зниження активності СОД свідчить про порушення фізіологічних систем захисту організму від надмірного ПОЛ. При цьому спостерігається також зниження інших показників антиоксидантної системи — активності каталази, вмісту аскорбінової кислоти,  $\alpha$ -токоферолу. Активність каталази — ферменту, який містить гем і здійснює розщеплення перекису водню до кисню і води [32], — істотно знижується через 6 год після опіку й тримається приблизно на одному рівні до 2-ї доби. На 3-тю добу спостерігається другий пік спаду активності каталази, після чого вона розпочинає підвищуватись, але не досягає рівня контрольних значень до 28-ї доби. Як зазначають [31, 32], СОД та каталаза забезпечують ферментативний шлях зв'язування радикалів і розщеплення проміжних продуктів пероксидації, а аскорбінова кислота і  $\alpha$ -токоферол — неферментативний шлях. Активність аскорбінової кислоти суттєво змінювалась лише на 2-гу та 5-ту добу після опіку, що, напевно, пояснюється тим, що, як зазначають І.Н. Рое, С.А. Kueter [28], щури синтезують аскорбінову кислоту і в них не буває С-вітамінозу.

Вміст  $\alpha$ -токоферолу — головного природного антиоксиданту — знижується через 6 год після відтворення опіку і залишається на тому самому рівні до 14-ї доби включно. Вважають [25], що  $\alpha$ -токоферол, вбудовуючись до ліпід-



Вміст дієнових кон'югатів (а) і ТБК-реактантів (б) в сироватці крові щурів при експериментальній опіковій хворобі

Показники АОЗ в крові щурів в динаміці опікової хвороби ( $M \pm m$ )

Строк дослідження, доба	СОД, ум. од.	Каталаза, мкат./мл	Аскорбінова кислота, мкмоль/л	$\alpha$ -токоферол, ммоль/л
0,04	1,97 $\pm$ 0,16	3,03 $\pm$ 0,32	0,354 $\pm$ 0,022	0,323 $\pm$ 0,036
0,25	1,58 $\pm$ 0,15	2,48 $\pm$ 0,26*	0,281 $\pm$ 0,026	0,306 $\pm$ 0,031*
0,5	1,12 $\pm$ 0,10**	2,56 $\pm$ 0,23*	0,295 $\pm$ 0,027	0,307 $\pm$ 0,040*
1	1,26 $\pm$ 0,17**	2,60 $\pm$ 0,20*	0,294 $\pm$ 0,028	0,304 $\pm$ 0,031*
2	1,44 $\pm$ 0,17*	2,10 $\pm$ 0,26*	0,246 $\pm$ 0,021*	0,307 $\pm$ 0,031*
3	1,19 $\pm$ 0,11**	1,81 $\pm$ 0,11*	0,287 $\pm$ 0,027	0,309 $\pm$ 0,031*
5	1,37 $\pm$ 0,15**	2,17 $\pm$ 0,22*	0,252 $\pm$ 0,030*	0,286 $\pm$ 0,040*
7	1,07 $\pm$ 0,17 *	2,04 $\pm$ 0,27*	0,304 $\pm$ 0,031	0,307 $\pm$ 0,031*
10	1,19 $\pm$ 0,18**	2,29 $\pm$ 0,20*	0,305 $\pm$ 0,033	0,309 $\pm$ 0,032*
14	1,07 $\pm$ 0,10**	2,12 $\pm$ 0,24*	0,281 $\pm$ 0,018	0,288 $\pm$ 0,033*
21	1,66 $\pm$ 0,17	3,15 $\pm$ 0,40	0,317 $\pm$ 0,029	0,311 $\pm$ 0,031
28	1,84 $\pm$ 0,19	2,88 $\pm$ 0,25	0,319 $\pm$ 0,024	0,316 $\pm$ 0,041
Контроль	2,43 $\pm$ 0,27	4,18 $\pm$ 0,45	0,377 $\pm$ 0,043	0,338 $\pm$ 0,030

Примітки: 1. Зміни достовірні у порівнянні з контролем: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ .  
2.  $n = 6$ .

ного шару мембран, попереджає перекисне окиснення ненасичених жирних кислот фосфоліпідів. Збереження структури мембран клітин зумовлює їх функціональну активність.

Таким чином, при експериментальній опіковій хворобі активуються процеси ПОЛ в сироватці крові на тлі пригнічення системи АОЗ.

## Список літератури

1. Петрук В.В. Застосування внутрішньотканинного електрофорезу антибактеріальних препаратів і ентросорбції в комплексному лікуванні опечених: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Вінниця, 2001. 20 с.
2. Karnak I. Combined use of steroid, antibiotics and early bagienage against scar formation following caustic esophageal burns. J. Cardiovasc. Surg. 1999; 40: 307–310.
3. Trotsky J. Cellular therapy in skin pathologies: local application and implantation. 1<sup>st</sup> Int. Cong. of Biol. Medicine. Tel-Aviv, 1994: 53–57.
4. Банкова В.В. Роль малонового диальдегида в регуляції перекисного окислення ліпідів в нормі та патології: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук. М., 1990. 38 с.
5. Барабой В.А., Брехман И.И. Перекисное окисление и стресс. Спб.: Наука, 1992. 148 с.
6. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в нормі та патології; В 2 ч. К.: Чернобильинтеринформ, 1997. 422 с.
7. Горбунов Н.В., Волгарев А.П., Брайловская И.В. и др. Активация свободнорадикальных реакций и изменение состояния системы антиоксидантной защиты в крови и при токсической экспериментальной гриппозной инфекции. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1992; 7: 42–44.
8. Губський Ю.І., Амосова К.М., Конопльова Л.Ф., Задоріна О.В., Юрженко Н.М., Афанасенко О.В., Пасечник М.Ф. Процеси пероксидної оксидзації ліпідів у хворих на васкулярно-легеневу гіпертензію та в умовах дії лікарських засобів. Експерим. і клін. фізіологія та біохімія 2001; 1: 54–56.
9. Абрагамович О.О., Грабовська О.І., Терлецька О.І., Чупашко О.Я., Падковський Ю.Р., Падковська Х.Ю. Процеси ліпідної пероксидзації при хронічних ураженнях печінки. Мед. хімія 2000; 1: 5–7.
10. Роговий Ю.Є., Федорук О.С., Філіпова Л.О., Халатурник М.В., Степанова Є.С. Роль пероксидного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту в патогенезі поліурічної стадії гострої ниркової недостатності. Мед. хімія 2000; 2, 2: 23–27.
11. Лизин М.А., Клименко А.О., Гудивок І.І., Стоцький С.С., Ласитчук О.М. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи захисту у вагітних жінок із затримкою розвитку матки. Так само: 76–78.
12. Хміль С.В., Маланчук Л.М., Корда І.В. Стан загального імунітету, процесів перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту у хворих з гнійно-запальними захворюваннями придатків матки, які тривалий час знаходилися під впливом малих доз радіації. Так само: 78–80.
13. Барабой В.А., Олійник С.А., Туманов В.А., Горчакова Н.О., Лозинський М.О. Динаміка перекисного окислення ліпідів в органах щурів при опроміненні та антиоксидантний ефект яктону. Мед. хімія 2000; 2, 4: 17–22.
14. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Каминная В.И., Каминный А.И., Коновалова Г.Г., Кухарчук В.В. Интенсификация in vivo свободнорадикального окисления липопротеинов низкой плотности в плазме

крови больных ИБС при терапии ингибитором HMG-СОА-редуктазы правастатином и подавление липопероксидации убихиноном Q10. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2000; 129, 2: 176–179.

15. *Сергеев П.В., Ухина Т.В., Шимановский Н.Л.* Влияние разных лекарственных форм прогестерона на перекисное окисление липидов и редокс-систему глутатиона в тканях кожи крыс при экспериментальном дерматите. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2000; 129, 1: 186–188.

16. *Власов А.П., Трофимов В.А., Тарасова Т.В., Судакова Г.Ю., Подеров В.Н., Саушев И.В., Рубцов О.Ю., Дубовская Т.Н., Аксенова С.В.* Изменения активности фосфолипазы А2 и перекисного окисления липидов при эндотоксикозе в условиях экспериментального перитонита. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2000; 129, 1: 31–33.

17. *Демченко О.М., Бондаренко В.О., Бурма Т.Ю., Бречка Н.М., Коренева С.М.* Перекисне окислення ліпідів в еякуляті та андроген-естрогенне співвідношення при деяких видах неплідності у чоловіків. Експерим. і клін. фізіологія та біохімія 2000; 1: 85–88.

18. *Дяків В.В.* Показники перекисної окисації ліпідів крові та мозку за дії іонізуючого випромінювання в малих дозах у віддалений період легкої черепно-мозкової травми в експерименті. Експерим. і клін. фізіологія та біохімія 2000; 4: 29–33.

19. *Дарій В.І., Козьолкін А.О.* Взаємозв'язок показників продуктів перекисної окисації ліпідів і антиоксидантної системи у хворих на ускладнений мозковий інсульт. Експерим. і клін. фізіологія та біохімія 2001; 2: 41–43.

20. *Бабська Ю.Е., Лавров В.А., Омонина Н.А.* Интенсивность свободнорадикального окисления липидов в острый период ожоговой болезни. Хирургия 1985; 11: 95–97.

21. *Таран Ю.П., Шишкина Л.Н., Евсеенко А.С., Кукушкина Г.В.* Влияние G-метилурацила на параметры системы регуляции перекисного окисления липидов при термическом шоке. Пат. физиология 1995; 1: 40–41.

22. *Довганский А.П.* Материалы к патогенезу ожоговой болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Кишинев, 1971. 32 с.

23. *Кочетыгов Н.И.* Ожоговая болезнь. Л.: Медицина, 1973. 244 с.

24. *Пасечна Н.В.* Морфология кишки при опіковій хворобі та після корекції ентеросорбентами: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К., 1996. 47 с.

25. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике; В 2 т. Мн.: Беларусь, 2000. Т. 2. 463 с.

26. *Mirsa H.P., Fredovich Y.* The role of super oxide anion in the antioxidation of epinefrine and simple assay for superoxide dismutase. IAMA 1972; 247, 10: 3170–3175.

27. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е.* Метод определения активности каталазы. Лаб. дело 1988; 1: 16–18.

28. *Roe I.H., Kueter C.A.* The determination of ascorbic acid in the blood and write thorough the 2-4-dinitrophenylhydrazine dericacion of dehydroascorbic acid. J. Biol. Chem. 1943; 147: 399.

29. *Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г.* Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. М., 1988. 256 с.

30. *Петрович Ю.Н., Гуткин Д.В.* Свободнорадикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса. Пат. физиология 1986; 5: 85–92.

31. *Дубинина Е.Е.* Биологическая роль супероксидного анион-радикала и СОД в тканях организма. Успехи соврем. биологии 1989; 108, 1 (4): 3–18.

32. *Лифшиц В.М., Сидельникова В.И.* Биохимические анализы в клинике: Справочник. М.: Триада-Х, 2002. 208 с.

#### ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

*Л.Г. Нетюхайло*

На крысах моделировали ожоговую болезнь. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в подробной динамике изучали по уровню диеновых конъюгатов, ТБК-реактантов, супероксиддисмутазы, каталазы, аскорбиновой кислоты,  $\alpha$ -токоферола. Полученные результаты свидетельствуют о том, что происходит активация процессов перекисного окисления липидов на фоне угнетения антиоксидантной защиты.

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, антиоксиданты, экспериментальная ожоговая болезнь, диеновые конъюгаты, ТБК-реактанты, каталаза, супероксиддисмутата, аскорбиновая кислота,  $\alpha$ -токоферол.

#### PEROXIDE LIPID OXIDATION AND THE ANTIOXIDANT DEFENCE DATA AT EXPERIMENTAL BURN DISEASE

*L.G. Netyukhailo*

The burn disease was modelled on rats. The state of peroxide lipid oxidation and antioxidant protective processes has been studied in detailed dynamics in accordance with the level of dien conjugates, TBA-reactants, catalase, superoxiddismutase, ascorbic acid,  $\alpha$ -tocopherol. The findings received prove the fact that the processes of peroxide lipid oxidation are activated on the background of the inhibition of the antioxidant protection.

**Key words:** peroxide lipid oxidation, antioxidants, experimental burn disease, dien conjugates, TBA-reactants, catalase, superoxiddismutase, ascorbic acid,  $\alpha$ -tocopherol.

Поступила 13.11.03

## ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ ПРИ ОСТРОМ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Е.О. Зубова, Т.В. Горбач*

*Харьковский государственный медицинский университет*

В эксперименте на крысах показано, что на фоне эмоционального стресса, нарушающего соотношение прооксидантной и антиоксидантной систем, но не вызывающего угнетения активности антиоксидантных ферментов, производные ксантина (кофеин, эуфиллин и пентоксифиллин — 100 мг/кг двукратно внутрижелудочно), как и препарат сравнения «Пирацетам» (150 мг/кг в тех же условиях) восстанавливают отмеченный сдвиг, более отчетливо в плазме крови, чем в ткани головного мозга. В целом антиоксидантный эффект ксантинов отражает их стресспротекторное действие.

**Ключевые слова:** производные ксантина, перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность, эмоциональный стресс.

Оксидативный стресс, который проявляется нарушением равновесия между процессами перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системой (АОС), согласно современным представлениям, составляет патогенетическую основу распространенных заболеваний и состояний человека. Среди них не менее распространен эмоциональный стресс, приводящий к различной соматической патологии [1].

Считают, что именно смещение прооксидантно-антиоксидантного равновесия является первичным эндогенным сигналом к мобилизации реализующих стресс-систем в организме [2], а активация ПОЛ — типичный признак стрессового напряжения [1], динамика которого отражает глубину патологии. В связи с этим антиоксидантный эффект, по современным представлениям, является одним из универсальных механизмов стресспротекторного действия.

В современной литературе появились данные, свидетельствующие об антигипоксическом действии ксантинов на основе их модулирующего влияния на ключевые ферментативные системы внутриклеточного окислительного метаболизма [3]. Такого рода первичные фармакологические реакции ксантинов, наряду с известными их фармакодинамическими свойствами, позволяют этим соединениям предупреждать формирование необратимых патологических процессов в различных органах и тканях [4, 5]. Все это привлекает внимание к производным ксантина как к перспективным антистрессовым средствам.

В связи с изложенным целью нашей работы было изучение влияния производных ксантина на состояние ПОЛ и АОС в эксперименте при эмоциональном стрессе (ЭС).

**Материал и методы.** Опыты выполнены на 36 крысах-самцах линии WAG популяции Вистар массой 200–250 г, которые были распределены в 6 групп: интактный контроль (I), эмоциональный стресс (II) и эмоциональный стресс с введением изучаемых препаратов (III–VI). ЭС моделировали с помощью конфликта афферентных раздражений [6], который производили двукратно продолжительностью 4 и 2 ч с интервалом в сутки. Перед началом каждого этапа ЭС животным вводили один из исследуемых препаратов. Фармакологическим объектом исследования служили кофеин, эуфиллин и пентоксифиллин, которые в дозе 100 мг/кг, апробированной в эксперименте [7], вводили внутрижелудочно. Препаратом сравнения служил пирацетам, который в дозе 150 мг/кг применяли в аналогичных условиях опыта. Животные контрольной группы получали дистиллированную воду вместо препаратов. Животных забивали сразу же после второго этапа.

Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по концентрации диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и гомогенате цельного мозга [8, 9]; о состоянии АОС судили по активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КТ) [10, 11], которые определяли в тех же субстратах.

Полученные данные обрабатывали статистически методом вариационного ряда по *t*-критерию Стьюдента [12] при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Как следует из табл. 1, содержание ДК и МДА в плазме крови при стрессе достоверно возрастает по сравнению с контрольной группой. При этом увеличиваются и показатели активности СОД и КТ, что отражает мобилизацию в этих условиях антиоксидантных резервов организма, хотя по степени этого сдвига следует отметить отставание ферментативной активности (повышение в 1,4–1,8 раза) от нарастания ПОЛ (в 3,3–3,8 раза), а следовательно — нарушение окислительного равновесия в сторону преобладания процессов перекисидации над антиоксидантной защитой.

пентоксифиллина вызывает такую же активацию этого фермента, как и ЭС. Разница показателей активности СОД у опытных крыс, контрольных и получавших ЭС без введения препаратов свидетельствует о том, что благодаря введению ксантинов восстанавливается равновесие между про- и антиоксидантными процессами в плазме крови: нормализует показатели ПОЛ (кофеин) или существенно снижает (по сравнению с ЭС) их уровень (эуфиллин, пентоксифиллин) и повышает активность КТ и СОД (по сравнению с контролем).

В условиях наших опытов ЭС приводит к изменению изучаемых процессов и в ткани го-

*Таблица 1. Влияние производных ксантина на показатели ПОЛ и АОС в крови у крыс в условиях эмоционального стресса*

Условия опыта	ПОЛ		АОС	
	ДК, мкмоль/л	МДА, мкмоль/л	СОД, ед. акт./л	КТ, ммоль/л
Контроль	26,98±2,17	1,70±0,34	126,87±6,87	10,11±1,55
ЭС	89,28±4,84*	8,07±0,61*	174,07±5,20*	18,22±1,11*
Кофеин+ЭС	31,43±2,01**	1,87±0,37**	122,87±5,02**	19,59±0,91*
Эуфиллин+ЭС	59,23±3,46* **	3,28±0,57**	158,47±6,77*	10,12±0,64**
Пентоксифиллин+ЭС	36,07±1,21* **	2,94±0,38**	184,43±5,85**	20,16±1,12*
Пирацетам+ЭС	25,60±2,16**	2,03±0,35**	110,07±6,00**	8,47±0,74**

*Примечание.* Здесь и в табл. 2 \* достоверность по сравнению с контролем; \*\* по сравнению с ЭС.

В результате введения каждого из препаратов снижается содержание МДА в крови (достоверно по сравнению с концентрацией при ЭС), причем при введении кофеина — до уровня контроля. Количество ДК сохраняется на уровне контроля в опытах с кофеином и несколько снижается по сравнению с ЭС, но не достигает контроля под влиянием эуфиллина и пентоксифиллина. При воздействии пирацетама нормализуются оба показателя ПОЛ. Активность СОД снижают (по сравнению со стрессом) все препараты. Активность КТ восстанавливается до уровня контроля в опытах с эуфиллином, а введение кофеина и

лового мозга, где также отмечено более выраженное увеличение содержания ДК и МДА (в 2,0–2,3 раза) наряду с повышением активности АОС (табл. 2). Однонаправленность этих изменений по сравнению с кровью подтверждает типичный характер стрессового влияния, а одинаковая степень их выраженности свидетельствует о существенной роли в этом центральных нарушений. Как и в крови, антиоксидантные ферменты в ткани головного мозга в ответ на ЭС повышают свою активность (в 1,3–2,0 раза).

Изучаемые препараты снижают степень увеличения уровня ДК и МДА (по сравнению

*Таблица 2. Влияние производных ксантина на показатели ПОЛ и АОС в мозге у крыс в условиях эмоционального стресса*

Условия опыта	ПОЛ		АОС	
	ДК, нмоль/мг белка	МДА, нмоль/мг белка	СОД, у.е./мг белка	КТ, ммоль/мг белка
Контроль	18,62±1,23	0,167±0,008	43,36±2,57	1,93±0,32
ЭС	42,52±2,19*	0,325±0,038*	55,96±2,45*	3,78±0,42*
Кофеин+ЭС	31,87±2,46* **	0,246±0,025* **	45,76±1,26**	4,40±0,25*
Эуфиллин+ЭС	35,45±1,38*	0,238±0,020* **	58,73±1,69*	2,98±0,23
Пентоксифиллин+ЭС	29,02±0,98* **	0,207±0,014* **	58,37±1,31*	4,18±0,28*
Пирацетам+ЭС	36,04±0,69	0,31±0,01	53,79±1,18*	3,06±0,19*

со стрессом), но уровень ПОЛ во всех случаях выше, чем в контрольной группе. При этом во всех случаях активность КТ и СОД выше контроля, а в опытах с кофеином и особенно с пентоксифиллином — выше, чем при стрессе. Надо полагать, кофеин и пентоксифиллин противодействуют развитию окислительного стресса, а следовательно, и степени повреждения ткани, в головном мозге при ЭС.

Препарат сравнения «Пирацетам» положительно влияет на изученные показатели в крови, соотношение которых в контроле и в группе крыс, получавших пирацетам и ЭС, выравнивается, и практически сохраняет соотношение ПОЛ и АОС в мозговой ткани, характерное для стресса.

Таким образом, на фоне ЭС в условиях эксперимента нарушается баланс между уровнем ПОЛ и АОС. Изученные производные ксантина (особенно пентоксифиллин) значительно снижают уровень ПОЛ и способствуют повышению активности АОС, что ослабляет степень окислительного стресса, а под влиянием пентоксифиллина — предотвращает его развитие.

#### Список литературы

1. Барабой В.А., Брехман И.И., Голотин В.Г., Кудряшов Ю.Б. Перекисное окисление и стресс. Л.: Наука, Ленинград. отд-е, 1991. 160 с.
2. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. К.: Черныбыльинтеринформ, 1997. 403 с.
3. Лук'яничук В.Д., Белоусова І.П., Савченкова Л.В. Ксантины: фармакологія і можливості клінічного застосування. Ліки 1998; 6: 40–47.
4. Коробков О.А. Патогенетичне обґрунтування фармакокорекції синдрому тривалого роздавлення пентоксифіліном: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одеса, 2002. 19 с.
5. Луценко Р.В. Попередження стресових ушкоджень печінки за допомогою нейротропних засобів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2003. 21 с.
6. Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. Харьков–К.: Здоров'я, 1983. 134 с.
7. Белоусова І.П. Патогенетичне обґрунтування фармакокорекції гіпоксичного синдрому похідними ксантину: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одеса, 2000. 13 с.
8. Гаверилов Б.В., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов. Лаб. дело 1983; 3: 33–36.
9. Федорова Т.Н., Коршунова Т.С., Ларский Э.Г. Реакция с тиобарбитуровой кислотой для определения МДА в крови методом флюориметрии. Там же: 25–28.
10. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. Лаб. дело 1985; 11: 678–681.
11. Чевари С., Андел Г., Штрэнгер Я. Определение АО параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте. Лаб. дело 1991; 10: 9–13.
12. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963: 10–32.

#### ВПЛИВ ПОХІДНИХ КСАНТИНУ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТНУ СИСТЕМУ ПРИ ГОСТРОМУ ЕМОЦІЙНОМУ СТРЕСІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Є.О. Зубова, Т.В. Горбач

В експерименті на щурах показано, що на тлі емоційного стресу, який порушує співвідношення прооксидантної та антиоксидантної систем, але не викликає пригнічення активності антиоксидантних ферментів, похідні ксантину (кофеїн, еуфілін і пентоксифілін — 100 мг/кг двократно внутрішньошлунково), як і препарат порівняння «Пирацетам» (150 мг/кг за тих самих умов) відновлюють зазначене зрушення, більш виразно в плазмі крові, ніж у тканині головного мозку. В цілому антиоксидантний ефект ксантинів відбиває їхню стреспротекторну дію.

**Ключові слова:** похідні ксантину, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна активність, емоційний стрес.

Выявленные эффекты препаратов ксантинового ряда свидетельствуют о наличии у них антистрессовых свойств.

#### Выводы

1. Кофеин и пентоксифиллин (100 мг/кг двукратно внутривенно) на фоне эмоционального стресса, вызванного конфликтом афферентных раздражений, предупреждают развитие оксидантного стресса, снижая уровень показателей перекисного окисления липидов и повышая активность антиоксидантных ферментов в крови.

2. Кофеин и пентоксифиллин снижают перекисное окисление липидов в ткани головного мозга при увеличении активности антиоксидантной системы, что предотвращает развитие метаболических нарушений при стрессе.

3. Способность производных ксантина оказывать нормализующее влияние на отдельные показатели процесса перекисаации и антиоксидантной защиты организма, усиленные эмоциональным стрессом, указывает на их стресспротекторное действие.

## THE INFLUENCE OF XANTHINE DERIVATIVES ON ACTIVITY OF PEROXIDATIVE LIPID OXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM UNDER THE CONDITION OF ACUTE EXPERIMENTAL EMOTIONAL STRESS

*E.O. Zubova, T.V. Gorbach*

It was shown in experiment on rats that on the background of emotional stress which disturbance balance between prooxidative and antioxidative systems but not cause antioxidant enzymes inhibition. On this background administration of xanthine derivatives (caffeine, euphylline and pentoxiphylline in dose 100 mg/kg twice intragasrically) restores the changed balance like the comparative drug «Pyracetam» in the dose 150 mg/kg more expressed in the plasma then in the brain tissue. The antioxidant effect of xanthines proves their stressprotective activity.

**Key words:** *xanthine derivatives, peroxidative oxidation of lipids, antioxidant activity, emotional stress.*

*Поступила 28.11.03*

## АКТИВНІСТЬ ПЕРЕКИСНО-ОКИСНИХ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У МОЗКУ ТА КРОВІ Й ОКИСНОГО ФОСФОРИЛУВАННЯ У ТКАНИНІ МОЗКУ ПІД ВПЛИВОМ ВНУТРІШНЬОГО ОПРОМІНЕННЯ <sup>137</sup>Cs ТА ЇХНЯ КОРЕКЦІЯ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДОМ І КАРНОЗИНОМ

*Д.А. Суткової*

*Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ*

Представлено дані експериментальних досліджень коригуючого впливу диметилсульфоксиду і карнозину на про-антиоксидантний статус крові та мозку щурів, підданих впливу внутрішнього опромінення радіонуклідом <sup>137</sup>Cs. Встановлено, що диметилсульфоксид, карнозин та особливо їхнє сумісне застосування сприяє нормалізації порушеного про-антиоксидантного гомеостазу в мозку та організмі опромінених щурів.

**Ключові слова:** *перекисно-окисний вільнорадикальний процес, окисне фосфорилування, диметилсульфоксид, карнозин.*

Як свідчать наукові дані та результати наших клініко-експериментальних досліджень, активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) є обов'язковим і домінуючим фактором у відповіді організму на вплив радіації, виступаючої при цьому як компонент стрес-реакції організму [1–3]. Доведена роль фізіологічної антиоксидантної системи (ФАОС) клітин, тканин, органів, систем організму в збереженні та підтримці гомеостазу, в реагуванні на екстремальні впливи зовнішнього середовища є істотною і безперечною [4]. Підтримка цієї системи на рівні оптимального фізіологічного функціонування і наявність достатньо високої антиокисної буферної ємності та наявність необхідних резервів АО-захисту забезпечує нормальну життєдіяльність організму за несприятливих умов існування [4].

Однак можливості ФАОС не безмежні. Найчастішою та найважливішою причиною відносної недостатності ФАОС є хронічний стрес, зумовлений довготривалим впливом одного або декількох екстремальних факторів, наприклад, тривалим впливом малих нелетальних доз іонізуючої радіації [4, 5]. Безперечно, екзогенне підсилення потужності ФАОС

може відіграти важливу і навіть вирішальну роль у збереженні життєздатності й функціонуванні організму [6]. У зв'язку з цим постало питання пошуку ефективних засобів корекції порушеного радіацією про-антиоксидантного статусу організму взагалі і мозку зокрема, причому особливість корекції вільнорадикального (ВР) переокиснення в ЦНС пов'язана з тим, що застосовувані засоби повинні мати високу АО-активність та стабілізуючу дію на мембранні комплекси клітин; повинні вільно проникати через гематоенцефалічний бар'єр, мати антисептичні та протинабрякові властивості. Такий результат може бути досягнутий введенням в організм речовин природного або синтетичного походження з істотною АО-активністю, що посилить потужність ФАОС.

Відтак, метою даної роботи було дослідження радіопротекторної дії диметилсульфоксиду (ДМСО) та карнозину за умов впливу тривалого внутрішнього радіонуклідного опромінення. Виходили з того, що, по-перше, ці сполуки є природними, по-друге — мають ознаки класичних антиоксидантів та цілу низку специфічних особливостей, завдяки яким найбільш придатні для корекції окисно-відновних процесів саме у мозковій тканині.

Диметилсульфоксид (димексид) — препарат, який широко використовується в медичній практиці як універсальний розчинник та провідник лікарських препаратів, завдяки здатності до подолання біологічних бар'єрів та мембран, стінок судин, гематоенцефалічного бар'єру без їхнього ушкодження [7]. ДМСО має АО-активність, відіграючи роль специфічної пастки для гідроксильного радикала  $\cdot\text{OH}$  [8], гальмує процес ПОЛ, обмежує деструктивну дію кисню на біомембрани (мембранопротективний ефект). Окрім того, ДМСО справляє також протизапальну, діуретичну, анальгезуючу, бактеріостатичну та, що дуже важливо, протинабрякову дію [9]. Антистресова (адаптогенна) активність ДМСО обґрунтовує використання препарату разом з токоферолом та іншими антиоксидантами як ад'юванту в терапії різних нейрохірургічних захворювань, які супроводжуються порушенням психоемоціонального статусу хворих. Характерно, що окисно-відновні реакції за участю ДМСО можуть протікати не тільки за умов *in vitro*, але й в живих організмах, за умов *in vivo*, оскільки він у фізіологічних кількостях синтезується в біологічних системах як продукт дегідратації сірковмісних амінокислот, тобто є природною сполукою [7].

Застосування карнозину з метою АО-корекції ПОЛ мозку в пострадіаційному періоді також диктувалося тим фактом, що це природна сполука. Карнозин — це дипептид гістидину і  $\beta$ -аланіну [10]. В м'язах карнозин утворює буферну АО-систему. Разом з анзерином сприяє підвищенню працездатності м'язів, захищаючи їх від перевтоми, сприяє збереженню сполученості дихання і фосфорилування, захищаючи мітохондрії м'язів від окисного стресу [11, 12]. Карнозин здатен гальмувати ПОЛ завдяки контакту з ліпідами (проникаючи всередину клітини з появою в мембранах гідрофільних зон, зумовлених пероксидацією), інактивує такі активні форми кисню, як  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\cdot\text{OH}$ ,  $\text{O}_2^-$ ,  $\text{OCl}^-$  [10, 12] та захищає від окисної модифікації білкової структури [14]. Цим, зокрема, зумовлена його імуномодуляторна активність. Карнозин здатен хелатувати метали, що виступають як активатори ПОЛ [10, 13]. *In vivo* карнозин істотно інгібує дихальний вибух, регулюючи продукцію лейкоцитами активних форм кисню. За фізіологічних умов карнозин функціонує як синергіст  $\alpha$ -токоферолу і аскорбінової кислоти в ефектах АО-захисту і стабілізації біомембран [13]. Карнозин, як і ДМСО, не порушує мембранного бішару навіть при використанні його у високих концентраціях. Перешкоджаючи руйнуванню мембрани, він зберігає її функціональну активність [10, 15].

**Матеріал і методи.** В дослідженнях використовували білих щурів-самців масою тіла 180–

200 г, яких піддавали внутрішньому опроміненню щоденним додаванням до раціону харчування радіонукліду  $^{137}\text{Cs}$  у дозі 600 Бк протягом 30 діб. Препарати (ДМСО — 10 мг/кг, карнозин — 5 мг/кг або ДМСО + карнозин в тих самих дозах внутрішньоочеревинно) вводили щоденно починаючи з 15-ї доби після початку згодовування радіонукліду. Розрахунок поглинутої дози опромінення проводили за методом [16]. Тварин декапітували через 36 діб після початку дії радіаційного чинника.

Активність вільнорадикальних (ВР-) реакцій переокиснення та антиоксидантну (АО-) стійкість організму визначали за такими показниками:

- рівень малонового діальдегіду, одного з кінцевих продуктів ПОЛ, який встановлювали за ТБК-активними продуктами [17];
- рівень ліпідних гідропероксидів — первинних продуктів ПОЛ, що утворюються на стадії ініціації та обриву ланцюга реакції ВР-окиснення [18];
- перекисна резистентність еритроцитів (ПРЕ), що характеризує АО-стійкість [19], заснований на визначенні відсотка еритроцитів, що гемолізуються під впливом стандартного розчину перекису водню;
- рівень ендогенних перекисів у мозку, який встановлювали за модифікацією методу визначення ПРЕ [19], принцип якої полягає у визначенні кількості гемолізованих еритроцитів у пробі, що прямо пропорційно залежить від рівня перекисів, накопичених в аліквоті мозку;
- активність супероксиддисмутази (СОД) [20];
- активність каталази [21];
- інтенсивність індукованої хемілюмінесценції плазми крові та супернатанту мозку [22], що характеризує співвідношення про- та антиоксидантних складових процесу ПОЛ. Ініціацію реакції хемілюмінесценції здійснювали 3 % розчином  $\text{H}_2\text{O}_2$  на фосфатному буфері  $\text{pH}=7,4$ .

Енергогенеруючу функцію тканини мозку вивчали, застосовуючи полярографічний метод визначення інтенсивності окисного фосфорилування за вмістом кисню в гомогенатах або мітохондріях [23]. При цьому визначали такі показники: швидкість поглинання кисню за наявності субстрату окиснення (сукцинату чи глутамату) ( $V_2$ , ммоль/мг білка/хв); швидкість поглинання кисню у процесі фосфорилування екзогенного АДФ ( $V_3$ , ммоль/мг білка/хв); швидкість поглинання кисню в процесі утворення АТФ ( $V_4$ , ммоль/мг білка/хв); коефіцієнт дихального контролю за Чансом (ДКЧ); показник, який вказує на кількість молекул АТФ, яка синтезується на один поглинутий атом кисню, відбиваючи енергопродук-

тивність мітохондрій (АДФ/О); швидкість поглинання кисню після введення роз'єднувача процесу 2,4-динітрофенолу ( $V_{\text{днФ}}$ , ммоль/мг білка/хв); швидкість фосфорилування АДФ ( $V_{\text{ф}}$ , ммоль/мг білка/хв).

Статистичну обробку даних здійснювали за стандартними статистичними методами [24].

**Результати та їх обговорення.** Дані про АО-активність ДМСО та карнозину при внутрішньому опроміненні щурів  $^{137}\text{Cs}$  наведено в табл. 1. Результати свідчать про істотну активацію ВР-переокиснення в крові та мозку опромінених тварин. Спостерігалось активне

накопичення ключових продуктів ПОЛ — ТБК-активних продуктів, гідро- та ендогенних перекисів. При цьому на тлі зниження загальної АО-активності відмічено достовірне підвищення активності СОД і каталази. Цей феномен можна розглядати як компенсаторну відповідь на уражаючий радіаційний вплив та насамперед на інтенсифікацію перекисних процесів в крові і особливо в мозку. Введення ДМСО у цьому випадку зумовило відчутне зменшення активності ПОЛ, яке контролювали за рівнем ТБК-активних продуктів, гідро- та ендогенних перекисів. Спостерігались та-

Таблиця 1. Вплив ДМСО та карнозину на показники інтенсивності ПОЛ та АО-захисту в крові та мозку щурів через 36 діб після початку внутрішнього опромінення  $^{137}\text{Cs}$  ( $M \pm m$ )

Показник	Контроль	Опромінення	Опромінення + ДМСО	Опромінення + карнозин	Опромінення + ДМСО + карнозин
<i>Кров</i>					
ТБК-активні продукти					
мкмоль/мл плазми	1,63±0,09	2,53±0,11*	1,87±0,05 <sup>#</sup>	1,52±0,14 <sup>#</sup>	2,07±0,07* <sup>#</sup>
%		155	115	93	127
ПРЕ					
% гемоліз. еритроц.	20,45±2,11	60,45±4,85*	40,24±2,87* <sup>#</sup>	38,29±3,10 <sup>#</sup>	45,20±16,57* <sup>#</sup>
%		296	197	187	221
Гідроперекиси					
ум. од.	0,135±0,012	0,160±0,005	0,111±0,05	0,116±0,089	0,127±0,02
%		123	85	84	92
СОД					
ум. од./мг білка	3,59±0,38	6,51±0,43*	4,50±0,35* <sup>#</sup>	3,75±0,20 <sup>#</sup>	4,30±10,17* <sup>#</sup>
%		181	125	104	120
Каталаза					
мкат./л	9,18±0,36	12,63±0,77*	10,96±10,12 <sup>#</sup>	10,43±0,14 <sup>#</sup>	9,98±0,41 <sup>#</sup>
%		138	119	114	109
<i>Мозок</i>					
ТБК					
мкмоль/г тканини	3,78±0,37	10,03±0,34*	7,15±0,36 <sup>#</sup>	4,09±0,19	5,80±0,52 <sup>#</sup>
%		265	189	108	153
Ендогенні перекиси					
% зруйн. клітин	8,64±0,84	10,50±0,15*	9,82±0,72	6,85±0,36 <sup>#</sup>	9,64±0,85
%		122	114	79	112
СОД					
ум. од./мг білка	2,8±0,2	6,50±0,48*	2,93±0,16 <sup>#</sup>	2,60±0,19 <sup>#</sup>	3,24±0,38 <sup>#</sup>
%		232	105	93	116
Каталаза					
ммоль/хв-мг білка	41,59±3,9	56,3±3,0*	54,32±5,05*	36,83±3,20 <sup>#</sup>	33,08±3,17 <sup>#</sup>
%		135	131	89	80

Примітки: 1.  $p < 0,05$ ; зміна достовірна по відношенню: \* до контролю; <sup>#</sup> до аналогічного показника у тварин, підданих лише опроміненню.

2. Контроль — 16 щурів; дослід — 7.

кож покращання показника загальної АО-активності — перекисної резистентності еритроцитів (ПРЕ) й істотна нормалізація ферментативного АО-захисту.

Корекція карнозином зумовила більш повну нормалізацію рівня ВР-переокиснення у пострадіаційному періоді. В крові, як і у мозку, до рівня контрольних величин знизився вміст ТБК-активних продуктів, гідро- та ендогенних перекисів. Як наслідок такої додаткової замісної АО-дії карнозину, активність ендогенної АО-системи — СОД і каталази — наблизилась до рівня норми. АО-ефект карнозину особливо істотно виявлявся і в разі його сумісного введення з ДМСО. Слід відмітити,

що виражена АО-дія карнозину має провідне значення і в нормалізації окисно-фосфорильовальних реакцій у мозку щурів, що піддавались радіонуклідному опроміненню.

Матеріал, наведений у табл. 2, свідчить про те, що при введенні цього гістидинвмісного дипептиду активність реакцій генерування енергії (при використанні як сукцинату, так і глутамату) характеризувала нормальний перебіг цього процесу. Інтенсивність дихання гомогенатів мозку опромінених щурів в спонтанному режимі та в період фосфорилування не відрізнялась від контрольних величин. Це зумовлювало практично повну нормалізацію коефіцієнтів ДКЧ і АДФ/О, показника швид-

Таблиця 2. Показники інтенсивності окисного фосфорилування у гомогенаті мозку щурів, яким після внутрішнього опромінення <sup>137</sup>Cs вводили ДМСО та карнозин (M±m)

Показник	Контроль	Опромінення		Опромінення + ДМСО		Опромінення + карнозин		Опромінення + ДМСО + карнозин	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Субстрат окиснення сукцинат</i>									
V2, ммоль/мг білка/хв	17,7±0,6	17,1±0,8	96	17,8±0,4	100	18,3±0,4	103	17,9±0,4	101
V3, ммоль/мг білка/хв	63,0±0,9	54,6±2,9*	87	61,5±1,1*#	97	64,3±1,9	102	57,8±1,4	92
V4, ммоль/мг білка/хв	17,0±0,6	16,7±0,6	98	17,4±0,3	102	17,6±0,3	104	17,3±0,3	102
ДКЧ	3,78±0,12	3,27±0,09*	86	3,54±0,07*#	94	3,66±0,06	97	3,34±0,08	88
АДФ/О	2,72±0,03	2,47±0,06*	91	2,67±0,03*	98	2,67±0,05	98	2,63±0,04	97
V <sub>днф</sub> , ммоль/мг білка/хв	73,6±2,1	65,4±2,0*	69	72,2±1,1*#	98	71,0±2,9	96	64,3±2,7	87
V <sub>ф</sub> <sub>адф</sub> , нмоль/мг білка/хв	253,0±16,9	187,0±14,0	74	208,0±16,1	82	227,0±15,7	90	205,0±14,5	81
<i>Субстрат окиснення глутамат</i>									
V2, ммоль/мг білка/хв	13,5±1,3	11,6±0,4	86	12,6±0,4	94	13,3±0,3	98	11,9±0,5	88
V3, ммоль/мг білка/хв	49,6±2,7	41,2±1,7*	83	44,2±1,2*#	89	48,8±1,7	98	45,9±2,4	93
V4, ммоль/мг білка/хв	13,1±0,8	11,3±0,4	86	11,9±0,3	91	12,5±0,2	95	12,0±0,7	92
ДКЧ	3,90±0,02	3,36±0,07*	86	3,77±0,09*#	97	3,85±0,09	99	3,81±0,09	98
АДФ/О	3,76±0,04	3,35±0,06*	89	3,67±0,03*	98	3,72±0,03	99	3,62±0,04	96
V <sub>днф</sub> , ммоль/мг білка/хв	61,9±3,1	40,9±1,0*	66	56,9±1,0*#	92	60,0±2,2	97	58,3±2,7	94
V <sub>ф</sub> <sub>адф</sub> , нмоль/мг білка/хв	200,0±15,9	167,0±14,3	83	203,0±16,01	101,5	207,0±13,7	104	202,0±14,5	101

Примітки: 1. p<0,05; зміна достовірна по відношенню: \* до контролю; # до аналогічного показника у тварин, підданих лише опроміненню.

2. n=10–12.

кості фосфорилювання АДФ та сполученості дихання і фосфорилювання.

Слід відмітити і досить істотний коригувальний вплив ДМСО. У дослідних тварин дихання гомогенатів мозку в станах V2, V3 та V4 не відрізнялось від контрольного; не відрізнялись від нормальних величин і показники дихального контролю (ДКЧ) та енергетичного виходу (АДФ/О).

Такий саме помітний позитивний коригувальний вплив на окисно-фосфорилювальну функцію опроміненого мозку виявлено і при вивченні сумісної дії обох досліджуваних препаратів. При цьому основою позитивної дії на енергогенеруючу функцію опроміненого мозку є вплив дипептиду карнозину.

## Висновки

Сполуки антиоксидантного ряду диметилсульфоксид і карнозин сприяють відновленню порушеного про-антиоксидантного гомеостазу тканини мозку, зумовленого дією іонізуючої радіації у сублетальних дозах. Поповнення антиоксидантних ресурсів опроміненого організму внаслідок введення антиоксидантів диметилсульфоксиду та карнозину дає позитивний ефект за умов тривалого внутрішнього радіонуклідного опромінення та сприяє нормалізації порушених окисно-фосфорилювальних енергогенеруючих процесів у тканині головного мозку. Доцільним є сумісне застосування антиоксидантів. В цьому випадку їх антиоксидантний ефект стає більш тривалим і виразним.

## Список літератури

1. *Сутковой Д.А.* Зміни прооксидантного та антиоксидантного гомеостазу в мозку та крові ссавців при дії малих доз радіації. Хронічний вплив малих доз опромінення на нервову систему (Експериментальні дослідження та клінічні спостереження); За ред. акад. Ю.П. Зозулі. К., 1998: 37–79.
2. *Гродзинський Д.М.* Радіобіологія. К.: Либідь, 2000. 404 с.
3. *Чаяло П.П., Чоботько Г.М.* Метаболічні наслідки аварії на Чорнобильській АЕС. К.: Чернобыльинтеринформ, 2001. 151 с.
4. *Барабой В.А., Сутковой Д.А.* Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии; Под ред. акад. АМН Украины Ю.А. Зозули. К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. 413 с.
5. *Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А.* Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М.: Знание-М., 2000. 344 с.
6. *Овсянникова Л.М.* Нарушения окислительного гомеостаза, наблюдаемые в послеаварийном периоде, и подходы к их индивидуальной коррекции. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции; Под ред. М.И. Руднева, Л.А. Порохняк-Гановской и др.; В 3 кн. Книга 2. Клинические аспекты Чернобыльской катастрофы. К.: Медэкол, МНИЦ БИО-ЭКОС, 1999: 142–153.
7. *Eberhardt M.K., Colina R.* The reactions of OH radicals with demethyl sulfoxide. *J. Org. Chem.* 1988; 53, 7: 1071–1074.
8. *Ленинджер А.* Основы биохимии. М.: Мир, 1985. Т. 1. 367 с.
9. *Гуляева Н.В., Плотников М.Б., Никонов В.В.* Диметилсульфоксид в эксперименте и клинике (стресс, внутримозговое кровоизлияние, инфаркт миокарда). Томск: Изд-во Том. ун-та, 1992. 108 с.
10. *Стволинский С.Л., Котлобай А.А., Болдырев А.А.* Фармакологическая активность карнозина. *Эксперим. и клин. фармакология* 1995; 58, 2: 66–74.
11. *Северин С.Е.* Открытие карнозина и анзерина. Некоторые их свойства. *Биохимия* 1992; 57, 9: 1287–1294.
12. *Clonet P., Sempore G., Tsoko M. et al.* Effect of short- and long-term treatments by a low level of dietary carnitine of parameters related to fatty acid oxidation. *Biochem. Biophys. Acta.* 1996; 1299: 191–197.
13. *Гуляева Н.В.* Перспективы создания лекарственных препаратов на основе карнозина. *Биохимия* 1992; 57, 9: 1398–1403.
14. *Hirano K., Miwa T., Adachi T. et al.* Differential determination of cationic and anionic glutathione-S-transferases by enzyme immunoassay. *J. Pharm. Dyn.* 1984; 7, 1: 204–211.
15. *Гуляева Н.В.* Супероксидперехватывающая активность карнозина в присутствии ионов меди и цинка. *Биохимия* 1987; 52, 7: 1216–1219.
16. *Пилипенко М.І., Мамотюк Є.М.* Довідник із застосування міжнародної системи одиниць (SI) у медицині. Харків: Ін-т мед. радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ, Харківський держ. мед. ун-т, 2001. 106 с.
17. *Стальная И.Д., Гаршвили Т.Г.* Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977: 66–68.
18. *Романова Л.А., Стальная И.Д.* Метод определения гидроперекисей липидов с помощью тиоцианата аммония. Современные методы в биохимии; Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977: 64–66.
19. *Покровский А.А., Абрамов А.А.* К вопросу о перекисной резистентности эритроцитов. *Вопросы питания* 1964; 6: 44–49.
20. *Матюшина Б.Н., Логинов А.С., Ткачев В.Д.* Определение супероксиддисмутазной активности в материале пункционной биопсии печени при ее хроническом поражении. *Лаб. дело* 1991; 7: 16–19.
21. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др.* Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело* 1988; 1: 16–19.
22. *Закарян А.К., Бабок Ю.В.* Сверхслабые свечения в медицине и сельском хозяйстве. М., 1974. 188 с.
23. *Виноградова Е.Н.* Методы полярографического и амперометрического анализа. М., 1963: 87–92.
24. *Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В.* Методы обработки медицинской информации. К.: Вища школа, 1991. 270 с.

**АКТИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНО-ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В МОЗГЕ И КРОВИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ В ТКАНИ МОЗГА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ  $^{137}\text{Cs}$  И ИХ КОРРЕКЦИЯ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДОМ И КАРНОЗИНОМ***Д.А. Сутковой*

Представлены данные экспериментальных исследований корригирующего влияния диметилсульфоксида и карнозина на про-антиоксидантный статус крови и мозга крыс, подвергнутых воздействию внутреннего облучения радионуклидом  $^{137}\text{Cs}$ . Установлено, что диметилсульфоксид, карнозин и особенно их сочетанное применение способствуют нормализации нарушенного про-антиоксидантного гомеостаза в мозге и организме облученных крыс.

**Ключевые слова:** перекисно-окислительный свободнорадикальный процесс, окислительное фосфорилирование, диметилсульфоксид, карнозин.

**ACTIVITY OF PEROXIDE-OXIDIZING FREERADICAL PROCESSES IN BRAIN AND IN THE BLOOD AND PEROXIDIZE PHOSPHORILATION IN BRAIN TISSUE AFTER INTERNAL IRRADIATION BY  $^{137}\text{Cs}$  AND ITS CORRECTION BY DIMETHYLSULPHOXIDE AND CARNOZIN***D.A. Sutkovoy*

In the experimental study results of influence of dimethylsulphoxide and carnozin on pro- and antioxidant blood status and brain tissue in rats after internal irradiation by  $^{137}\text{Cs}$  are presented. It is established that prescription of dimethylsulphoxide and carnozin, especially when both of them used, leads to normalization of impaired pro- and antioxidant homeostasis in the brain and in the organism of irradiated rats.

**Key words:** peroxide-oxidizing freeradical process, peroxidize phosphorilation, dimethylsulphoxide, carnozin.

*Поступила 21.11.03***ВОЗРАСТНЫЕ И ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ  
МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ КОНЦЕНТРАЦИЙ  
КАТЕХОЛАМИНОВ И СЕРОТОНИНА МОЗГА КРЫС***Э.А. Гордиенко, Л.А. Жубрикова\***Институт биологии Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина**\*Харьковский государственный медицинский университет*

Определены концентрации дофамина, норадреналина, серотонина в коре правого и левого полушарий мозга крыс линии Вистар различного пола и возраста. Выявлено, что гетерогенность коры правого и левого больших полушарий мозга самцов и самок крыс в постнатальные периоды развития определяется межполушарными различиями концентраций серотонина, дофамина, норадреналина и их отношений. У старых животных обоего пола величины показателей межполушарной асимметрии концентраций дофамина и серотонина сглажены. Отношения дофамин/норадреналин, норадреналин/серотонин демонстрируют метаболическую основу развития и поддержания межполушарных различий в зависимости от пола и возраста.

**Ключевые слова:** асимметрия, концентрационные отношения аминов, возраст, пол.

Степень биохимической и физиологической гетерогенности структур мозга на разных этапах постнатального развития меняется неоднозначно. В частности, уровень биогенных аминов, выполняющих важнейшие нейрогормональные и медиаторные функции в центральной нервной системе, изменяется на протяжении постнатального развития. Это подтверждено работами, выполненными на целом мозге животных, его областях и их различных функциональных участках [1, 2].

Представления о метаболическом обеспечении функциональной разнородности областей мозга подтверждают данные о неодинаковом изменении уровня норадреналина в пра-

вом и левом полушариях при экспериментальных воздействиях на центральную нервную систему крыс [3, 4].

Имеются также сведения о различиях биохимических показателей парных образований мозга, парной деятельности больших полушарий у людей и животных в процессе постнатального развития [5, 6].

В связи с этим целью данного исследования было определение концентраций серотонина (С), дофамина (ДА) и норадреналина (НА) в коре правого и левого больших полушарий мозга развивающихся (возраст 14, 21 день, 1 мес), взрослых (3 и 12 мес) и старых (24 мес) крыс — самцов и самок.

**Материал и методы.** Кора больших полушарий мозга крыс линии Вистар выделена согласно рекомендациям [7]. Определение серотонина, норадреналина и дофамина проведено одновременно методом, предложенным Б.Н. Манухиным, Л.В. Бердышевой, Е.В. Волиной [8], в коре правого и левого полушарий.

Результаты определения представлены в микрограммах на грамм сырой массы области мозга. Данные обработаны общепринятыми вариационно-статистическими методами.

Рассчитаны также отношения величины межполушарных различий ( $\Delta\bar{x} \pm S\Delta\bar{x}$ ) концентраций следующих биогенных аминов: дофамин/норадреналин (ДА/НА), норадреналин/серотонин (НА/С), дофамин/серотонин (ДА/С) для каждой возрастной группы. Количество животных в каждой возрастной группе составляло 15–23.

**Результаты.** По данным определения каждого из исследованных показателей в областях мозга животные были разделены на три группы:

I — уровень определенного биогенного амина выше в коре правого полушария;

II — уровень определенного биогенного амина выше в коре левого полушария;

III — уровень веществ сходен в коре правого и левого полушарий, различие не превышает 15 %.

Межполушарные различия концентраций биогенных аминов рассчитаны для I и II групп.

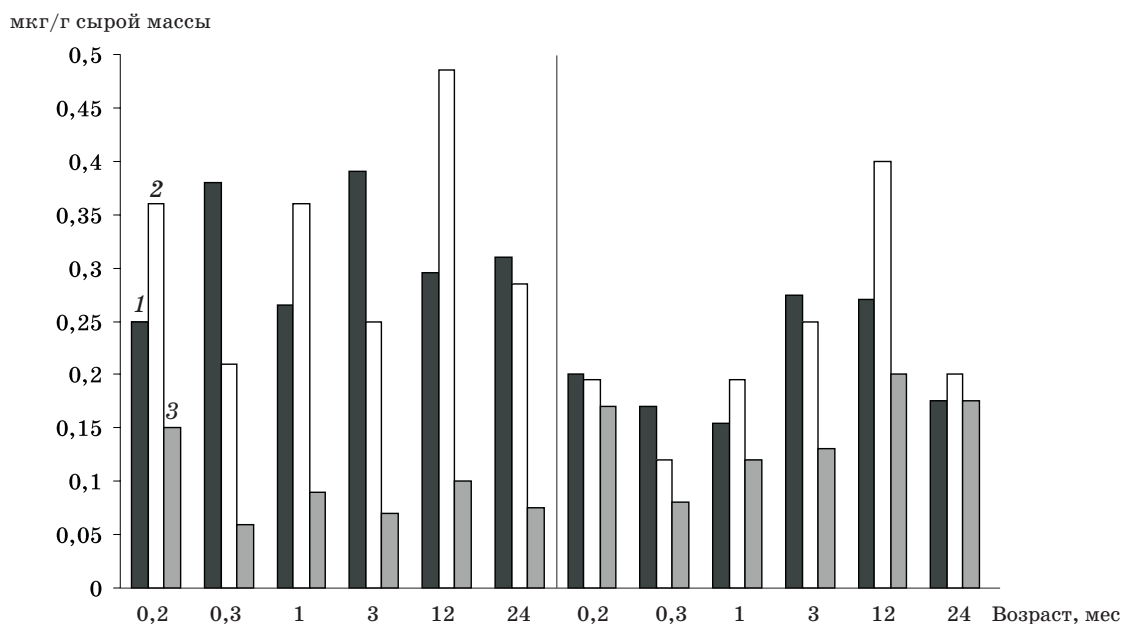
Результаты определения межполушарной асимметрии концентраций катехоламинов и серотонина с учетом возраста и пола представлены на рисунке. В данной выборке животных оп-

ределены значительные половые различия концентраций дофамина и серотонина между корой правого и левого полушарий у 14-, 21-дневных, 1-месячных крыс: более высокие значения показателей у самок по сравнению с самцами.

Для самцов 3 и особенно 12 мес жизни также отмечено увеличение степени межполушарной асимметрии концентраций дофамина и серотонина. Однако и в эти периоды разнонаправленность изменений их концентраций выражена не столь резко по сравнению с самками. Для самок отличительной характеристикой межполушарной асимметрии является разнонаправленность изменения уровней дофамина и серотонина в каждой возрастной группе, кроме возраста 24 мес (рисунок). У старых крыс (возраст 24 мес) самцов и самок межполушарные различия уровней дофамина и серотонина сходны в отличие от таковых у крыс раннего возраста. Таким образом, развитие асимметрии концентраций катехоламинов и серотонина «ускорено» у самок, но «замедлено» у самцов. У старых животных обоего пола эти различия сглажены.

Сравнение межполушарных различий концентрации норадреналина в периоды 14, 21 день, 1 мес показывает их однотипность у самок и самцов. В дальнейшие периоды (3, 12, 24 мес) у самок эти различия не изменяются или имеют тенденцию к снижению, у самцов — существенно увеличиваются (рисунок).

Величины различий концентрации дофамина ( $\Delta\bar{x} \pm S\Delta\bar{x}$ ) между корой правого и левого полушарий у самок выше, чем у самцов, а норадреналина — ниже. Это и определило существенные половые различия величин отношений ДА/НА на всех этапах развития (таблица).



Различие концентраций биогенных аминов: серотонина (1), дофамина (2), норадреналина (3) — между корой правого и левого полушарий мозга самок (а) и самцов (б) крыс различного возраста

Межполушарные различия отношений концентраций ДА/С, НА/С, ДА/НА мозга крыс разного возраста ( $\Delta\bar{x} \pm S\Delta\bar{x}$ )

Возраст	ДА/С		НА/С		ДА/НА	
	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы
14 дней	1,50	0,95	0,70	0,75	2,3	1,3
21 день	0,60	0,72	0,16	0,50	3,7	1,4
1 мес	1,40	1,20	0,29	0,77	4,2	1,5
3 мес	0,70	0,90	0,16	0,45	4,2	2,0
12 мес	1,60	1,40	0,34	0,62	4,4	2,3
24 мес	0,92	1,20	0,24	1,00	3,8	1,2

**Обсуждение.** Межполушарные различия величины отношения (ДА/НА) отчетливо демонстрируют метаболическую основу асимметрии концентраций катехоламинов. Она определяется либо количеством дофамингидроксилазы, либо условиями для проявления активности фермента, в данном случае уровнем концентрационных отношений участников реакции — субстрат/продукт (ДА/НА) в доминирующем (правом или левом) полушарии. У 21-дневных–24-месячных самок межполушарные различия основаны на значительно различающихся составляющих концентрационных отношений ДА/НА (3,7; 4,2; 4,2; 4,4; 3,8 соответственно у 21-дневных, 1, 3, 12 и 24-месячных животных), у самцов того же возраста эти показатели значительно ниже (1,4; 1,5; 2,0; 2,3; 1,2 соответственно).

Расчет отношения ДА/С (таблица) отражает особенности амплитуды колебаний уровней дофамина, серотонина у самцов и самок в исследованные периоды развития: межполушарные различия этого отношения у 14, 21-дневных, 1, 3, 12-месячных самок определяются значительными их концентрационными перепадами, а у 24-месячных — сходством составляющих отношение ДА/С.

У самцов амплитуда колебаний величины отношения ДА/С различна по величине, но сходна по направлению возрастных изменений у самок.

Половые межполушарные различия отношения НА/С (таблица) определяются низким уровнем норадреналина у самок в возрасте 21 день, 1, 3, 12 мес и высоким — у самцов (рисунок). У незрелых (14-дневных) самок и самцов крыс этот показатель сходен. У 24-месячных крыс-самцов отношение НА/С равно единице, у самок — 0,24, т. е. сохраняется различие концентраций и в этом возрасте.

### Список литературы

1. Finch C.E. Monoamine metabolism in the aging male mouse. *Brain Res.* 1973; 52, 2: 199–218.
2. Анисимов В.Н. Изменение уровня биогенных аминов в головном мозге лабораторных животных. *Успехи физиол. наук* 1979; 10, 1: 54–75.

В качестве общей закономерности отметим, что у старых 24-месячных крыс-самцов межполушарные различия отношений концентраций медиаторов (НА/С, ДА/НА) нивелируются, а у самок сходный результат получен только для ДА/С.

Особенности отношения метаболического обеспечения межполушарных различий можно видеть, сравнивая величины отношения ДА/НА при условии преобладания концентрации дофамина в коре правого ( $p > l$ ) или левого полушария ( $p < l$ ) самцов в разные возрастные периоды [9]. Большая степень различий величины отношения концентраций ДА/НА в коре левого полушария начиная с раннего периода развития согласуется с предположением о первичности развития левого и торможения функций правого полушария в онтогенезе [10].

Таким образом, асимметрия концентраций катехоламинов и серотонина в коре правого и левого полушарий мозга крыс относится к показателям, демонстрирующим метаболические особенности этих областей в зависимости от пола и возраста.

### Выводы

1. Межполушарная асимметрия уровней дофамина и серотонина значительна у самок в ранние периоды развития и у взрослых; у самцов степень межполушарных различий лишь в 12 мес достигает величины, сходной с таковой у самок. У старых (возраст 24 мес) крыс обоего пола межполушарные различия величин этих показателей сглажены.

2. Межполушарные различия уровней дофамина и норадреналина можно рассматривать как основу метаболического обеспечения асимметрии отношения дофамин/норадреналин в зависимости от пола и возраста.

3. *Smidf R.H., Bhatanagar P.K.* Distribution of hypertrophid locus coeruleus projection to adult cerebellum after neonatae 6-hydroxydopamine. *Brain Res.* 1979; 172, 1: 23–33.
4. *Черноситов А.В., Морозова Р.Ф.* Влияние ингибитора моноаминоксидазы на уровень судорожной готовности и функциональную асимметрию мозга. *Журн. высшей нервной деятельности* 1980; 30, 1: 157–164.
5. *Спрингер С., Дейч Г.* Левый мозг, правый мозг. М.: Мир, 1983. 256 с.
6. *Бианки В.Л.* Индивидуальная и видовая межполушарная асимметрия у животных. *Журн. высшей нервной деятельности* 1979; 29, 2: 295–304.
7. *Ford D.H.* Selected maturational changes observed in the postnatal rat brain. *Neurobiol. asp. Maturation and aging.* 1973; 40: 1–12.
8. *Манухин Б.Н., Бердышева Л.В., Волина Е.В.* Одновременное определение катехоламинов и серотонина после их очистки на ионообменной смоле. *Вопр. мед. химии* 1975; XXI, 3: 317–321.
9. *Гордиенко Э.А., Жубрикова Л.А., Стерлядиных А.И., Сергиенко Н.Г., Логинова Г.А.* Биохимические показатели (концентрация катехоламинов и серотонина) асимметрии правого и левого полушарий мозга крыс разного возраста. *Физиология и биохимия онтогенеза.* К.: Наук. думка, 1983: 125–131.
10. *Yaillaet F.* Des origine de la lateralisation des rapports manuale et cerebrale. *Bull. Psychol.* 1979–1980; 33, 34: 67–70.

#### ВІКОВІ ТА СТАТЕВІ РІЗНИЦІ МІЖПІВКУЛЬНОЇ АСИМЕТРІЇ КОНЦЕНТРАЦІЙ КАТЕХОЛАМІНІВ ТА СЕРОТОНІНУ МОЗКУ ЩУРІВ

*Е.А. Гордієнко, Л.А. Жубрікова*

Визначені концентрації дофаміну, норадреналіну, серотоніну в корі правої та лівої півкуль мозку щурів лінії Вістар різної статі й віку. Виявлено, що гетерогенність кори правої та лівої великих півкуль мозку самців та самиць щурів у постнатальні періоди розвитку визначається міжпівкульними різницями концентрацій серотоніну, дофаміну, норадреналіну та їхнім відношенням. У старих тварин обох статей величини показників міжпівкульної асиметрії концентрацій дофаміну та серотоніну згладжені. Відношення дофамін/норадреналін, норадреналін/серотонін демонструють метаболічну основу розвитку та підтримки міжпівкульних різниць в залежності від статі та віку.

**Ключові слова:** асиметрія, концентраційні відношення амінів, вік, стать.

#### AGE AND SEX DIFFERENCES IN INTERHEMISPHERE ASYMMETRY OF CATHECHOLAMINE AND SEROTONIN CONCENTRATIONS OF RAT BRAIN

*Е.А. Gordienko, L.A. Gubrikova*

Dopamine, noradrenalin, serotonin concentrations in bark of right and left hemispheres of brain of Wistar rats with different sex and age have been determined. It was ascertained, that the heterogeneity of brain bark of right and left big hemispheres of he- and she-rats in postnatal periods of growth is determined by interhemisphere differences of serotonin, dopamine, noradrenalin concentrations and their relations. The data values of interhemisphere asymmetry of concentrations of dopamine and serotonin at old animals of both sexes are smoothed. Relation of dopamine/noradrenalin, noradrenalin/serotonin demonstrate metabolic grounds of growth and maintenance of hemisphere differences according to sex and age.

**Key words:** asymmetry, concentration relations of amines, age, sex.

*Поступила 01.07.03*

## ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ ГЛИКОЛЕЙ НА ОРГАНИЗМ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ

*Е.В. Сиренко, Н.А. Ващук\**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования  
\*Харьковский государственный медицинский университет*

Выполнено токсикометрическое исследование механизма биологического воздействия полиолов на основе гликолей на организм теплокровных животных. Установлена способность данных веществ стимулировать накопление в организме продуктов свободнорадикального окисления, сопровождаемое напряжением антиоксидантной системы.

**Ключевые слова:** гликоли, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная система, тормозная жидкость.

К наиболее актуальным проблемам экономического и социального развития нашего государства относятся медико-биологические проблемы, возникновение которых обусловлено расширением масштабов производства, в том числе и химической промышленности. Химия органического синтеза является одним из наиболее существенных источников поступления в окружающую среду вредных химических соединений, в том числе и малоизученных.

К недостаточно изученным многокомпонентным смесям относятся многокомпонентные органические смеси на основе гликолей и продукты их промежуточного синтеза, объемы производства которых занимают одно из ведущих мест. В СНГ в год выпускается более 200 000 тонн таких веществ, в то же время в литературе отсутствует токсиколого-гигиеническая характеристика данных продуктов химии органического синтеза.

Целью данной работы было изучение механизма биологического воздействия на организм теплокровных животных тормозной жидкости (ТЖ) для северного исполнения.

Тормозная жидкость синтезируется на основе гликолей и представляет собой смесь нометилловых эфиров полиоксиэтиленгликоля. Образцы вещества были предоставлены НПО «Полимерсинтез» (г. Владимир). К системе мероприятий по предупреждению загрязнения окружающей среды вредными веществами относятся токсикологическая оценка химических соединений и определение безопасных уровней их воздействия. Важным звеном метаболизма во всех органах и тканях является свободнорадикальное окисление (СРО). Нарушение равновесия оксидантной и антиоксидантной систем приводит к возникновению патологии, так как накопление свободных радикалов вызывает повреждение ли-

пидной клеточной мембраны и нарушение функции клетки и ее органелл [2, 3]. Выявление диеновых конъюгат и малонового диальдегида свидетельствует об образовании свободных радикалов и накоплении перекисей и гидроперекисей в тканях. В проведенном эксперименте исследовали показатели, позволяющие судить о состоянии оксидантной и антиоксидантной систем у белых крыс, перорально получавших ТЖ в условиях подострого опыта.

**Материал и методы.** Эксперимент проведен на 95 белых крысах-самцах популяции Вистар, по 15–20 животных в опытных и контрольной группах. О состоянии оксидантной и антиоксидантной систем судили по содержанию SH-групп, глутатиона, витамина С и глутатионпероксидазы. Содержание витамина С в надпочечниках определяли по методу F.W. Birch et al. (1983). Сульфгидрильные группы определяли в крови по методу В.С. Асатиани (1969) амперометрическим титрованием. Малоновый диальдегид (МДА) и диеновые конъюгаты (ДК) определяли в сыворотке крови [1]. Для оценки степени напряжения оксидантной системы использовали метод биофлуоресценции (БХЛ) сыворотки крови, результаты определяли на биофлуориметре БХЛМЦ1-01.

Полученные результаты сравнивали с показателями контрольной группы, состоявшей из 15 крыс, не получавших исследуемого вещества.

Результаты исследований были статистически обработаны с использованием критерия Стьюдента–Фишера и критерия  $\chi^2$ .

**Результаты и их обсуждение.** Об интенсивности образования свободных радикалов в организме животных судили по количеству ДК и МДА, для чего исследуемое вещество вводили крысам с помощью металлического зонда

в дозе 0,10 г/кг, что соответствует 1/100 ДЛ<sub>50</sub> (табл. 1).

Воздействие ТЖ характеризовалось интенсивным образованием продуктов окисления ненасыщенных жирных кислот — ДК и МДА, что свидетельствует о накоплении в организме перекисей и гидроперекисей в результате интенсификации исследуемым веществом перекисного окисления липидов мембран.

Таблица 1. Влияние тормозной жидкости на уровни МДА и ДК в сыворотке крови крыс, ( $M \pm t$ ) нмоль/л

Показатель СРО	Контроль	Тормозная жидкость
ДК	2,55±0,16	5,25±0,17*
МДА	0,83±0,21	2,73±0,34*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 \*  $p < 0,05$ .

Исследовали изменения БХЛ в сыворотке крови крыс после индуцирования 0,5 % раствором перекиси водорода. Оценивали интенсивность и кинетику протекания реакции. Затравку производили 1/10; 1/100 и 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> исследуемого соединения (табл. 2).

Таблица 2. Влияние тормозной жидкости на БХЛ сыворотки крови, ( $M \pm t$ ) имп./с

ДЛ <sub>50</sub>	Контроль	Тормозная жидкость
1/10	814,9±10,9	2207,0±39,2*
1/100	899,7±31,5	1799,3±41,1*
1/1000	956,6±25,3	1553,4±43,7*
1/10 000	811,4±19,9	106,5±67,3*

Установлено, что интенсивность БХЛ достоверно увеличивалась во всех пробах сыворотки, что свидетельствует о способности исследуемой смеси нарушать равновесное состояние оксидантной системы вследствие накопления липидных перекисей в крови опытных животных.

Для определения состояния антиоксидантной системы исследовали уровни глутатионпероксидазы, глутатиона и SH-групп в крови и витамина С — в надпочечниках. Известно, что эти вещества стабилизируют состояние липидного слоя клеточной мембраны (витамин С) и обладают способностью расщеплять пероксиды водорода (глутатионпероксидаза, SH-группы), что препятствует накоплению в организме свободных радикалов [2, 3]. Результаты исследования антиоксидантной системы представлены в табл. 3.

Выявлено снижение показателей SH-группы и увеличение содержания глутатиона и глутатионпероксидазы в крови и витамина С в надпочечниках, что может свидетельствовать о

Таблица 3. Влияние тормозной жидкости на показатели антиоксидантной системы в крови и надпочечниках крыс ( $M \pm t$ )

Показатель	Контроль	Тормозная жидкость, 1/100 ДЛ <sub>50</sub>
<i>В крови</i>		
SH-группы, мг%	67,7±1,7	46,5±2,0*
Глутатион, мг%	4,9±1,2	8,3±0,5*
Глутатионпероксидаза, мм GSH в 1 мин/л эритр. массы	43,1±1,7	49,9±1,1*
<i>В надпочечниках</i>		
Витамин С, мг%	20,1±0,7	29,6±0,4*

компенсаторном напряжении антиоксидантной системы в ответ на накопление в организме липидных перекисей. Следовательно, ТЖ, основным компонентом которой являются гликоли, вызывает сдвиги в оксидантной и антиоксидантной системах, активируя СРО. Этот вывод подтверждался и накоплением ДК и МДА в сыворотке крови. Учитывая принцип Ле-Шателье-Брауна [4], можно предположить, что результатом активации одного звена метаболизма (оксидантного) станет компенсаторное напряжение другого (антиоксидантной системы). Известно, что такие соединения, как SH-группы, витамин С, глутатион способствуют разрушению липидных перекисей [6]. Выявленные изменения этих показателей свидетельствовали о защитно-приспособительном напряжении антиоксидантной системы, а именно: о достоверном увеличении содержания витамина С в надпочечниках и глутатиона в крови, а также о снижении концентрации SH-групп в крови крыс.

Продолжительное воздействие ксенобиотика может обуславливать истощение способности организма к биосинтезу биологически активных соединений и нарушать гомеостатическое равновесие [3, 5]. Повышение интенсивности СРО в эксперименте подтверждалось также усилением БХЛ, которая, по сути, является интегральной реакцией организма на совокупность изменений физиологического состояния. Интенсивность вспышки сыворотки крови опытных животных достоверно повышалась по сравнению с контролем при исследовании вещества в дозах 1/10; 1/100 и 1/1000 ДЛ<sub>50</sub>.

Следовательно, воздействие испытуемой многокомпонентной смеси стимулировало СРО ненасыщенных жирных кислот и изменяло равновесное соотношение оксидантной и антиоксидантной систем. Значительное увеличение интенсивности БХЛ может служить показателем накопления в организме перекисей, гидроперекисей и возможного развития свободнорадикальной патологии с последующим истоще-

нием антиоксидантной системы при продолжающемся воздействии ксенобиотика.

#### Выводы

1. Под влиянием тормозной жидкости в дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub> повышаются уровни диеновых конъюгат и малонового диальдегида в сыворотке крови лабораторных животных, что свидетельствует об усилении процессов свободнорадикального окисления.

2. Воздействие тормозной жидкости для северного исполнения в дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub> обу-

словливает снижение показателей SH-групп, повышение уровней глутатиона, глутатионпероксидазы в крови и витамина С — в надпочечниках.

3. Тормозная жидкость вызывает усиление индуцированной биохемилюминесценции сыворотки крови крыс в дозах 1/100–1/1000 ДЛ<sub>50</sub>.

4. Актуально дальнейшее исследование органических смесей на основе гликолей в целях определения их недействующих и безопасных уровней.

#### Список литературы

1. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. Свободные радикалы в живых системах. М.: Наука, 1991. 275 с.

2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 320 с.

3. Жуков В.И., Золотаревская Л.А., Григоров Б.И. и др. Структурно-функциональная теория биологического действия радиотоксинов. Харьков: Основа, 1998. 225 с.

4. Сосин И.К., Гримблат С.О., Беспалов Ю.Г. и др. Здоровье и успешный менеджмент в аспекте вузовского изучения эндоэкологии и валеопсихологии. Междунар. мед. журн. 2003; 2: 132–138.

5. Егорова Н.Н. Оценка токсичности и опасности атмосферных загрязнений с помощью метода хемилюминесценции. Токсикол. вестн. 2000; 1: 22–26.

6. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. Лаб. дело 1988; 11: 41–43.

#### ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМУ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА ОСНОВІ ГЛІКОЛЕЙ НА ОРГАНІЗМ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН

*О.В. Сіренко, М.А. Ващук*

Виконано токсикометричне дослідження механізму біологічної дії поліолів на основі гліколей на організм теплокровних тварин. Встановлена здатність даних речовин стимулювати нагромадження в організмі продуктів вільнорадикального окиснення, що супроводжується напруженням антиоксидантної системи.

**Ключові слова:** гліколі, вільнорадикальне окиснення, антиоксидантна система, гальмова рідина.

#### PECULIARITIES OF MECHANISM OF BIOLOGICAL INFLUENCE OF MANY-COMPONENT MIXES ON THE BASE OF GLYCOLS ON WARMBLOOD ANIMALS ORGANISM

*O.V. Sirenko, N.A. Vaschuk*

Toxicometric investigation of mechanism of biological influence of water solutions of many-component mixes on the base of glycols on warmblood animals organism are described. Ability of these substances to stimulate free-radical oxidation product accumulation in organism was accompanied by antioxidant system strain has been determined.

**Key words:** glycols, free-radical oxidation, antioxidant system, many-component mix.

## ВПЛИВ АЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕМБРІОНАЛЬНИХ ПЛЮРИПОТЕНТНИХ ПРОГЕНІТОРНИХ КЛІТИН НА ІНТЕНСИВНІСТЬ ФІБРИНОЛІЗУ В СУГЛОБАХ ЩУРІВ З АД'ЮВАНТНИМ АРТРИТОМ ПІРСОНА

*В.М. Сірман, О.Л. Кухарчук*

*Центр регенераційної медицини ТОВ «КРС — медичні технології», м. Київ*

Дослідження проведені на 33 білих щурах-самцях з метою визначення впливу одноразової алотрансплантації ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітин ембріонів щурів на ультраструктуру клітин синовіально-хрящового комплексу та локальну інтенсивність фібринолізу при запальному процесі в суглобах у тварин з експериментальним артритом Пірсона. Встановлено, що у щурів з артритом Пірсона через 4 міс після внутрішньоапоневрального введення повного ад'юванта Фрейнда руйнування елементів синовіально-хрящового комплексу скакового суглоба відбувається на тлі значного збільшення неферментативної фібринолітичної активності. У тканинах скакового суглоба щурів з ад'ювантним артритом значно зменшується інтенсивність ферментативного фібринолізу, що різко знижує ефективність лізису внутрішньо- і позасудинних відкладань фібрину. Через 13 тиж після алотрансплантації ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітин у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона в тканинах синовіально-хрящового комплексу скакового суглоба ферментативна фібринолітична активність значно вища, ніж у псевдолікованих тварин, а структура сумарної фібринолітичної активності наближається до нормальної, хоча інтенсивність неферментативного фібринолізу залишається більшою за контроль.

**Ключові слова:** ад'ювантний артрит, ембріональні клітини, алотрансплантація, тканини, фібриноліз.

Ревматоїдний артрит належить до найтяжчих захворювань, які потребують величезних асигнувань, — тільки в США щорічні витрати на лікування ревматоїдного артриту досягають 14 млрд. доларів, що наближається до витрат на лікування пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями [1, 2]. Сучасні наукові досягнення забезпечили суттєвий прогрес уявленнь про патогенез ревматичних захворювань, перш за все, в галузі імунології ревматоїдного артриту [3–5], на підставі чого розроблені нові принципи терапії останнього, які передбачають поєднання базисних препаратів, цитостатиків і глюкокортикостероїдів, застосування моноклональних антитіл до цитокінів і специфічних молекул на поверхні імунокомпетентних клітин з метою корекції імунного дисбалансу та порушеної рівноваги між синтезом про- і протизапальних цитокінів [6]. Перспективним вважається застосування засобів локальної внутрішньосуглобової стимуляції апоптозу, пригнічення ангиогенезу і прозапальної взаємодії між лейкоцитами, ендотеліоцитами і стромальними клітинами [7–9].

Останніми роками інтенсивно розвивається новий напрямок біомедицини — трансплантація ембріональних тканин, стовбурових і прогеніторних клітин [10]. Дослідження

впливу ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітин (ЕППК) на інтенсивність локального запального процесу в суглобах при експериментальному ад'ювантному артриті Пірсона є актуальним не тільки тому, що плюрипотентний потенціал зазначених клітин реалізується в ефект замісної клітинної терапії, але й тому, що патогенез артропатії при ревматоїдному артриті зумовлений аутоімунним процесом, розвиток якого можна зупинити шляхом заміни системи контролю антигенного гомеостазу організму [11, 12].

Сучасна тактика лікування ревматоїдного артриту побудована на концептуальному положенні про те, що на пізніх стадіях хвороби провідну роль відіграють місцеві патологічні процеси, зумовлені утворенням стійких зв'язків між синовіоцитами та клітинними і неклітинними чинниками аутоімунного запалення, серед яких велике патогенетичне значення належить порушенням мікроциркуляції внаслідок локального пригнічення фібринолізу [13]. Тому ефективність експериментальної алотрансплантації ЕППК було доцільно оцінити не тільки за допомогою електронної мікроскопії, але й через дослідження змін фібринолітичної активності тканин синовіально-хрящового комплексу (СХК) уражених суглобів.

Отже, мета роботи полягала у визначенні впливу алотрансплантації ЕППК ембріонів білих щурів на ультраструктуру клітин СХК та локальну інтенсивність фібринолізу при запальному процесі в суглобах у щурів з експериментальним артритом Пірсона.

**Матеріал і методи.** Експерименти виконали на 33 білих щурах-самцях з використанням двох вагітних самок для отримання ЕППК. Виділення останніх описано нами раніше [11].

Ад'ювантний артрит Пірсона викликали шляхом одноразового введення 100 мкл повного ад'юванта Фрейнда в апоневроз правої задньої кінцівки щурів під ефірним наркозом [14]. Через 3 тиж, тобто в період вираженої запальної проліферації в суглобах, коли сформований панус охоплює суглобову поверхню, інвазує і руйнує хрящ, субхондральну кістку і кістковий мозок [15], щурам дослідної групи під нембуталовим наркозом (40 мг на 1 кг маси тіла) в яремну вену вводили суспензію ЕППК у середовищі RPMI [11]. Тваринам групи порівняння вводили відповідний об'єм середовища RPMI. Контрольну групу становили 11 здорових щурів. Усі тварини отримані з розплідника Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Декапітацію щурів здійснювали під нембуталовим наркозом (40 мг на 1 кг маси тіла). Із скакового суглоба контрлатеральних щодо введення ад'юванта Фрейнда задніх кінцівок виділяли СХК, який відразу заморозували у рідкому азоті. Визначення досліджуваних параметрів проводили в гомогенатах СХК з перерахунком отриманих показників на одиницю маси вологої тканини та білка за Лоурі. Наважки СХК гомогенізували у скляному гомогенізаторі в боратному буфері (рН=9,0). Фібринолітичну активність тканин СХК визначали за лізисом азофібрину. Гомогенати аорти (по 0,5 мл) змішували з 0,5 мл боратного буфера (рН=9,0). По 0,5 мл суміші вносили в 2 ряди пробірок із марками «СФА» (сумарна фібринолітична активність) і «НФА» (неферментативна фібринолітична активність). Пробірки «СФА» містили в собі 1 мг азофібрину, 1 мг плазмінотену («Simko Ltd», Україна) і 1 мл боратного буфера (рН=9,0). У пробірки «НФА», крім того, додавали 5 мг  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти для пригнічення активності плазміну. В дублікати пробірок «РП» (розчин порівняння) замість гомогенату додавали 0,5 мл боратного буфера. Всі пробірки одночасно інкубували у водяному термостаті «ТW-2» (Латвія) при температурі 37 °С протягом 15 хв. За цей період відбувається розпад азофібрину і вивільнення азобарвника в інкубаційний розчин пропорційно фібринолітичній активності тканин. Після інкубації пробірки одночасно охолоджували до 5 °С для припинення лізису азофібрину. У кож-

ну пробірку додавали по 20 мкл 5 М розчину NaOH для створення лужного середовища. Вміст пробірок фільтрували через прошарок вати. На спектрофотометрі «СФ-46» (Росія) при довжині хвилі 440 нм вимірювали оптичну щільність проб. Отримані результати перераховували на 1 г вологої тканини (або на 1 мг білка) за 1 год інкубації за формулою

$$\text{СФА (НФА)} = (E_{440} \times 4 \times 1000 \times k) : n$$

(мкг азофібрину/г тканини за 1 год),

де  $n$  — маса наважки органа або вміст білка в гомогенаті (мг),  $k$  — коефіцієнт перерахунку екстинції в мікрограмах азофібрину.

Ферментативну фібринолітичну активність (ФФА) визначали за різницею між сумарною і неферментативною фібринолітичною активністю тканин.

Для електронно-мікроскопічного дослідження тканини СХК експериментальних тварин забирали відразу після декапітації та фіксували в суміші 4 % параформальдегіду, 2,5 % глютарового альдегіду і 4 % сахарози на сантиметлярному фосфатному буфері (рН=7,4) з подальшою дофіксацією в 1 % розчині чотирьохоксику осмію за Pallade. Зневоднення проводили у зростаючих концентраціях етанолу і оксипропілену. Препарати заливали в суміш епоксидних смол (епон-аралдит) за стандартними методиками електронної мікроскопії. Ультратонкі зрізи товщиною 60 нм виготовляли на ультрамікротомах ЛКБ і Рейхардт. Для підвищення контрастності зрізи забарвлювали за Рейнтгольдсом і проглядали в електронному мікроскопі EM-400T фірми «Філіпс» (Нідерланди).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою «BioStat» з визначенням  $t$ -критерію Стьюдента [17].

**Результати.** Через 4 міс після внутрішньо-апоневрального введення повного ад'юванта Фрейнда у всіх щурів розвивався артрит, що, у відповідності до даних літератури [14], характеризувалось набряком скакових і гомілково-стопних суглобів, обмеженням моторної активності тварин, деструкцією внутрішньо-суглобових синовіально-хрящових клітинних елементів. У цей період в СХК скакового суглоба (табл. 1) сумарна інтенсивність фібринолізу, перерахована на одиницю маси вологої тканини, була на 30,4 % меншою за контрольні показники. При цьому неферментативна фібринолітична активність збільшувалась в 3,5 раза, тоді як неензиматичний лізис фібрину, навпаки, різко зменшувався. Отже, окрім зниження загальної фібринолітичної активності у щурів з артритом Пірсона в СХК відбувалось порушення структури тканинного фібринолізу, що характеризувалось пригніченням ферментативної фібринолітичної активності при збільшенні частки низько-

Вплив алотрансплантації ЕППК на інтенсивність фібринолізу в тканинах СХК скакового суглоба щурів з ад'ювантним артритом Пірсона ( $x \pm Sx$ )

Досліджу-вана група тварин	Синовіально-хрящовий комплекс					
	мкг азофібрину/1 г тканини за 1 год			мкг азофібрину/1мг білка за 1 год		
	СФА	НФА	ФФА	СФА	НФА	ФФА
Контроль (n=11)	599,10±47,25	78,26±7,17	520,70±46,76	26,00±1,55	3,54±0,38	22,46±1,48
Артрит (n=11)	416,70±46,12 p<0,02	271,30±29,09 p<0,001	145,40±25,17 p<0,001	14,66±1,26 p<0,001	9,99±1,28 p<0,001	4,66±0,56 p<0,001
Артрит + ЕППК (n=11)	533,50±34,22 p>0,2 p <sub>1</sub> >0,05	212,20±18,98 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,1	321,30±32,45 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001	20,24±1,26 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	8,02±0,69 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,1	12,22±1,31 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001

Примітки: 1. p — ступінь достовірності різниці показників відносно контролю; p<sub>1</sub> — ступінь достовірності різниці показників відносно таких у тварин першої групи. 2. n — кількість спостережень.

ефективного неензиматичного лізису відкладень фібрину (рис. 1).

В ті самі строки розвитку патологічного процесу в суглобах у тварин, яким проводили алотрансплантацію ЕППК (зауважимо, що з моменту трансплантації минуло 13 тиж), сумарна фібринолітична активність в тканинах СХК скакового суглоба не відрізнялась від показника у групі контролю, а інтенсивність ферментативного фібринолізу була в 2,2 раза більшою, ніж у тварин, які не отримували ЕППК, хоча і залишалась на 38,3 % меншою за таку у щурів контрольної групи. Водночас неферментативна фібринолітична активність достовірних змін не зазнавала і перевищувала контрольні показники в 2,7 раза. Однак частка ензиматичного лізису фібрину в структурі загального тканинного фібринолізу суттєво збільшувалась (рис. 1).

Стандартизація показників тканинного фібринолізу за вмістом білка у тканинах СХК

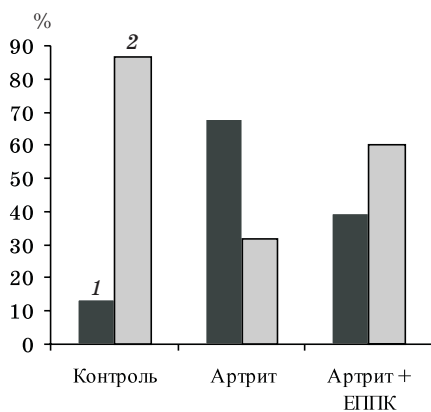


Рис. 1. Вплив алотрансплантації ЕППК на структуру сумарної фібринолітичної активності: неферментативної (1) та ферментативної (2) — в тканинах СХК скакового суглоба щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (у % загальної інтенсивності фібринолізу)

практично не впливала на встановлені зміни тканинного фібринолізу (табл. 1). У тварин з ад'ювантним артритом сумарна фібринолітична активність була меншою за контроль на 43,6 %, неферментативний фібриноліз перевищував контрольні показники в 2,8 раза, а ензиматичний лізис фібрину, навпаки, був у 4,9 раза нижчим за них. Алотрансплантація ЕППК призводила до збільшення загальної інтенсивності фібринолізу на 38,1 %, внаслідок чого сумарна фібринолітична активність тканин СХК була меншою за контроль лише на 22,2 %. Неензиматичний лізис фібрину достовірних змін не зазнавав, залишаючись в 2,3 раза вищим за контрольні показники, тоді як ферментативна фібринолітична активність збільшувалась в 2,6 раза і досягала 54,4 % контрольного рівня.

Таким чином, впродовж 4 міс у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона у СХК скакового суглоба розвиваються суттєві порушення тканинного фібринолізу, що стосується як інтенсивності, так і структури загальної фібринолітичної активності: глибоке пригнічення ферментативного фібринолізу поєднується з інтенсифікацією низькоефективного неензиматичного лізису фібрину. У тварин, яким проводили алотрансплантацію ЕППК, ферментативна фібринолітична активність в тканинах СХК скакового суглоба значно більша, а структура сумарної фібринолітичної активності наближається до нормальної, однак неферментативний фібриноліз залишається підвищеним.

Електронно-мікроскопічно в синовіальній оболонці скакового суглоба псевдолікованих щурів з артритом Пірсона виявлялась дифузна запальна клітинна інфільтрація лімфоцитами, плазматичними клітинами і нейтрофілами (рис. 2, а). Спостерігались гіперплазія ворсинок і набряк синовіальної оболонки,

проліферація синовіоцитів, відкладання фібрину (рис. 2, б). Звуження отвору капілярів супроводжувалось набряком мітохондрій з частковою гомогенізацією їхнього матриксу і зменшенням кількості крист та везикуляцією цитоплазми ендотеліоцитів синовіальної оболонки (рис. 2, в). У більшості капілярів синовіальної оболонки відмічався складж еритроцитів (рис. 2, з). У СХК скакових суглобів щурів,

які отримували ЕППК, спостерігались хондроцити з великою кількістю ворсинок, гіпертрофією гранулярного ендоплазматичного ретикулума і комплексу Гольджі. В цитоплазмі хондроцитів виявлялись різко розширені цистерни з великою кількістю рибосом, а також великі порожнини, які містили трополаген (рис. 2, д). Варто звернути увагу на те, що в ендотеліальному шарі капілярів си-

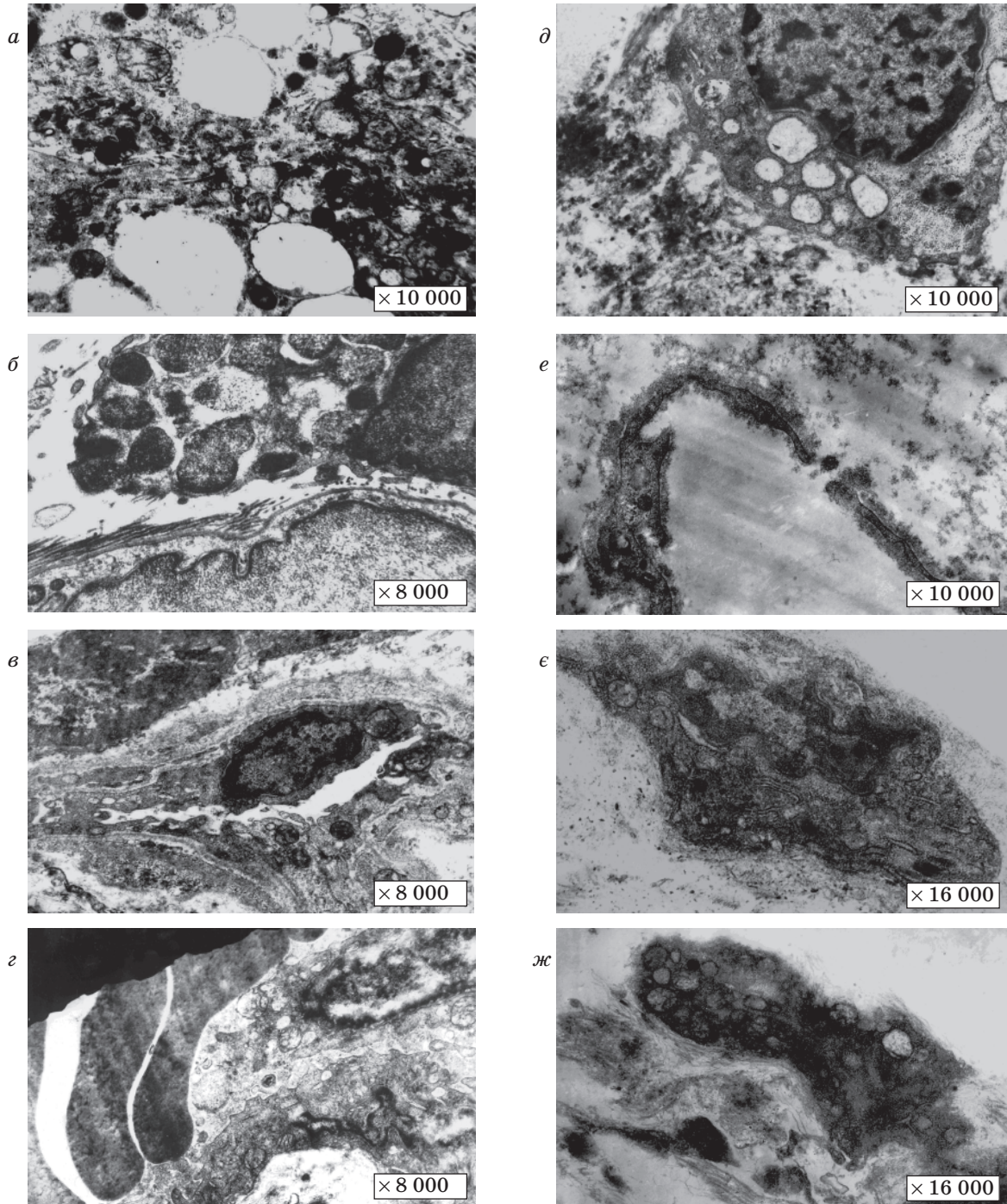


Рис. 2. Електроннограми скакових суглобів щурів з ад'ювантним артритом Пірсона

новіальної оболонки скакових суглобів тварин, які отримували ЕППК, спостерігались наскрізні щілини — «люки» (рис. 2, е). Не виключено, що зазначені зміни ендотелію є наслідком проникнення ЕППК крізь капілярну стінку у тканини СХК, де виявлялись хондроцити з гіпертрофією ендоплазматичного ретикулула і структур апарата Гольджі (рис. 2, е), а також активовані хондроцити, навколо яких утворювались тонкі неупорядковані фібрили синтезованого *de novo* колагену (рис. 2, ж).

**Обговорення.** Відомо, що первинне ураження суглобових тканин при ревматоїдному артриті реалізується через імунологічні механізми [17], але надалі суттєву роль відіграють процеси вторинної альтерації синовіо- і хондроцитів ішемічного генезу з порушенням тканинного фібринолізу. N. Vusso et al. [13] встановили, що аномальний кліренс фібрину відповідає за загострення артриту, особливо в разі наявності дефіциту активатора плазміногену урокіназного типу, що пов'язано з надмірним локальним утворенням прозапальних цитокінів. Зокрема, R.O. Williams [18] показав, що тяжкий спонтанний ерозивний артрит розвивається у мишей з посиленою експресією гена фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), а введення таким тваринам антитіл, що блокують інтерлейкін (IL)-1 $\alpha/\beta$ , повністю попереджає розвиток артриту. J.A. Mengshol et al. [19] встановили, що введення IL-1 $\beta$  мишам з артритом у скаковий суглоб викликає швидку деградацію протеогліканів хрящової тканини на тлі активації стромелізину і колагенази. F. Tsuji et al. [20] довели, що TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 та IL-6 спричинюють розвиток колагеніндукованого експериментального артриту, тоді як протизапальний IL-10 знижує його тяжкість [21], так само, як і IL-4 та IL-13 [22]. Гістопатологія артритного суглоба значно зменшується в разі використання препарату CNI-1493, який знижує внутрішньосуглобовий вміст TNF- $\alpha$  [23]. За даними J. Lewthwaite et al. [24], рецепторний антагоніст IL-1 зупиняє розвиток синовіального фіброзу і сприяє розсмоктуванню фіброзних утворень в суглобах кроликів з експериментальним артритом.

Зазвичай порушення локального фібринолізу передують внутрішньосуглобовому фіброзогенезу. M. Gonzalez-Gronow et al. [25] встановили, що плазміноген плазми зв'язується з синовіальними фібробластами хворих на ревматоїдний артрит, а B.J. Bloom et al. [26] показали, що підвищення рівня d-димеру фібрину свідчить про тяжкий перебіг хвороби, тоді як відсутність d-димеру вказує на легкий ступінь захворювання, а сам d-димер фібрину становить собою чутливий показник фібринолізу, за допомогою якого можна визначати етапи розвитку ревматоїдного арт-

риту. Крім того, за даними O. Slot et al. [27], значне підвищення концентрації розчинного рецептора активатора плазміногену урокіназного типу у хворих на ревматоїдний артрит корелює з рівнем С-реактивного білка і ШОЕ, а також з кількістю уражених суглобів.

Отже, отримані нами результати узгоджуються з даними літератури, які свідчать про важливу роль порушень фібринолізу в патогенезі ревматоїдного артриту. Водночас ми встановили, що у щурів з артритом Пірсона, яким проводили алотрансплантацію ЕППК, ферментативна фібринолітична активність в тканинах СХК скакового суглоба значно вища, ніж у псевдолікованих тварин, а структура сумарної фібринолітичної активності наближається до нормальної, хоча неферментативний фібриноліз залишається підвищеним. Раніше нами встановлено, що алотрансплантація ЕППК сприяє нормалізації пероксидного окиснення ліпідів та інтенсивності необмеженого протеолізу в суглобах щурів з ад'ювантним артритом Пірсона [28].

При аналізі отриманих результатів варто звернути увагу на те, що тваринам з ад'ювантним артритом Пірсона внутрішньовенну ін'єкцію ЕППК проводили тільки один раз і без застосування імуносупресорних препаратів. Механізм позитивної дії алотрансплантації ЕППК на стан тканинного фібринолізу може бути зумовленим перш за все безпосереднім впливом ЕППК та їхніх похідних на аутоімунні механізми ураження клітинних елементів тканин СХК при артриті Пірсона. Ми вважаємо, що ефективність клітинної алотрансплантації при ад'ювантному артриті Пірсона визначається індукцією мегадозами ЕППК імунологічної толерантності шляхом створення нової бази імунокомпетентних клітин з одночасною інсталяцією *de novo* системи контролю головного комплексу гістосумісності. Раніше ми наголошували на тому, що при введенні експериментальним тваринам мегадоз ЕППК останні фіксуються в тканинах тимуса, селезінки, лімфовузлів і кісткового мозку. У тимусі ЕППК диференціюються в дендритні, інтердигітатні клітини та епітеліоцити, а також в інші стромальні елементи. В процесі диференціювання на утворених *de novo* клітинах строми тимуса експресуються молекули головного комплексу гістосумісності, що генетично детерміновані в їхніх попередниках (тобто в ЕППК), а також інші пептидні антигени, які в даний період наявні в організмі. У кістковому мозку диференціювання ЕППК відбувається в напрямку утворення гемопоетичних клітин-попередників і стромальних елементів. Заміна існуючих зрілих імунокомпетентних клітин реципієнта в процесі переінсталяції системи контролю

антигенного гомеостазу організму під впливом ЕППК здійснюється не дискретно, а через етап імунного хімеризму з поступовим знищенням зрілих лімфоцитів, стовбурових і прогеніторних гемопоетичних клітин господаря через апоптоз. Оновлення ефекторної ланки системи контролю антигенного гомеостазу організму відбувається за відомими механізмами позитивної та негативної селекції утворених *de novo* Т-лімфоцитів [11]. Зазначимо, що наукова реальність перепрограмування імунної системи організму за допомогою алогенних стовбурових клітин підтверджена дослідженнями закордонних авторів [12].

Однак ми не можемо виключити імовірності впливу похідних ЕППК або біологічно активних речовин, що продукуються ними, на системні та локальні цитокінові регуляторні механізми запалення, участь яких у формуванні патологічного процесу в суглобах добре відома [29, 30]. Разом з тим вважаємо за необхідне звернути увагу на те, що заміщення ушкоджених клітин СХЖ похідними ЕППК в зазначені терміни експерименту (13 тиж від моменту алотрансплантації) практично неможливе без реалізації ефекту Кухарчука–Радченка–Сірмана [12], оскільки первинна імунна відповідь на трансплантовані алогенні

ембріональні клітини реалізується в їх знищенні впродовж 5–6 тиж навіть у ЦНС, структури якої розташовані позабар'єрно [31].

#### Висновки

1. У щурів з ад'ювантним артритом Пірсона через 4 міс після внутрішньоопоневрально-го введення повного ад'юванта Фрейнда руйнування елементів синовіально-хрящового комплексу скакового суглоба відбувається на тлі значного збільшення неферментативної фібринолітичної активності.

2. У тканинах скакового суглоба щурів з ад'ювантним артритом значно зменшується інтенсивність ферментативного фібринолізу, що різко знижує ефективність лізису внутрішньо- і позасудинних відкладань фібрину.

3. Через 13 тиж після алотрансплантації ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітин у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона в тканинах синовіально-хрящового комплексу скакового суглоба ферментативна фібринолітична активність значно вища, ніж у псевдолікованих тварин, а структура сумарної фібринолітичної активності наближається до нормальної, хоча інтенсивність неферментативного фібринолізу залишається більшою за контроль.

#### Список літератури

1. Callahan L.F. The burden of rheumatoid arthritis: Facts and figures. *J. Rheumatol.* 1998; 25, 3: 8–12.
2. Ивануцкая Л.Н. Результаты длительного мониторинга больных с ревматоидным артритом и остеоартрозом. *Укр. ревматол. журн.* 2000; 2: 45–47.
3. Коваленко В.Н. Принципы фармакотерапии ревматоидного артрита. *Журн. практ. лікаря* 1999; 1: 44–46.
4. Locht H., Skogh T., Kihstrom E. Anti-lactoferrin antibodies and other types of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin. and Exp. Immunol.* 1999; 117, 3: 568–573.
5. Nishihara R., Silva Maria B.C., Guardiano J., Doi E. Sales anticorpo anticitoplasma de neutrofilo em artrite reumatoide. *J. Bras. Patol.* 1999; 35, 1: 13–17.
6. Goto M. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999; 39, 1: 39–46.
7. Brooks P. Recent advances: Rheumatology. *Brit. Med. J.* 1998; 316: 1810–1812.
8. Коваленко В.Н. Ревматические болезни: Критерии диагностики и лечения. К.: Полис, 1999. 123 с.
9. Пішак О.В., Кухарчук О.Л. Механізми ензимотерапії при ревматоїдному артриті: вплив на рецептори лейкоцитів. *Журн. АМН України* 2000; 6, 4: 815–823.
10. Hawley R.G., Sobieski D.A. New feature: Stem cells in the news. *Stem Cells* 2000; 20, 2: 103–104.
11. Кухарчук О.Л., Радченко В.В., Сірман В.М. Експериментальне обґрунтування способу переінсталяції системи контролю антигенного гомеостазу організму свавців (ефект Кухарчука–Радченка–Сірмана). *Трансплантологія* 2002; 3, 2: 5–19.
12. Down J.D., White-Scharf M.E. Reprogramming immune responses: enabling cellular therapies and regenerative medicine. *Stem Cells* 2003; 21, 1: 21–32.
13. Busso N., Peclat V., Van Ness K., So A. Exacerbation of antigen induced arthritis in mice lacking urokinase. *Ann. Rheum. Diseases* 1998; 57, 3: 191.
14. Копьева Т.Н. Патология ревматоидного артрита. М.: Медицина, 1980. 208 с.
15. Копьева Т.Н., Венникова М.С. Клиническая морфология артритов при ревматических заболеваниях. М.: Изд-во РАМН, 1992. 219 с.
16. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.
17. Ogata H., Takeya M., Yoshimura T. et al. The role of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the pathogenesis of collagen-induced arthritis in rats. *J. Pathol.* 1991; 182, 1: 106–114.
18. Williams R.O. Rodent models of arthritis: Relevance for human disease. *Clin. and Exp. Immunol.* 1998; 114, 3: 330–332.
19. Mengshol J.A., Vincenti M.P., Coon C.I., Barchowsky A. Interleukin-1 induction of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) gene expression in chondrocytes requires p38, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor kappaB: differential regulation of collagenase 1 and collagenase 3. *Arthritis Rheum.* 2000; 43, 4: 801–811.

20. *Tsuji F., Miyake Y., Aono H. et al.* Effects of bucillamine and N-acetyl-L-cysteine on cytokine production and collagen-induced arthritis (CIA). *Clin. and Exp. Immunol.* 1999; 115, 1: 26–31.
21. *Apprilly F., Verwaerde C., Jacquet Ch. et al.* Adenovirus-mediated transfer of viral IL-10 gene inhibits murine collagen-induced arthritis. *J. Immunol.* 1998; 160, 11: 5213–5220.
22. *Bessis N., Honiger J., Damotte D. et al.* Encapsulation in hollow fibres of xenogenetic cells engineered to secrete IL-4 or IL-13 ameliorates murine collagen-induced arthritis (CIA). *Clin. and Exp. Immunol.* 1999; 117, 2: 376–382.
23. *Akerlund K., Harris H.E., Tracey K.J. et al.* Anti-inflammatory effects of a new tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitor (CNI-1493) in collagen-induced arthritis (CIA) in rats. *Clin. and Exp. Immunol.* 1999; 115, 1: 32–41.
24. *Lewthwaite J., Blake S., Thompson R.C. et al.* Antifibrotic action of interleukin-1 receptor antagonist in lapine monoarticular arthritis. *Ann. Rheum. Diseases* 1995; 54, 7: 591–596.
25. *Gonzalez-Gronow M., Weber M.R., Gawdi G., Pizzo S.V.* Dipeptidyl peptidase IV (CD26) is a receptor for streptokinase on rheumatoid synovial fibroblast. *Fibrinolysis and Proteolysis* 1998; 12, 3: 129–135.
26. *Bloom B.J., Tucker L.B., Miller L.C., Schaller J.G.* Fibrin D-dimer as a marker of disease activity in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1998; 25, 8: 1620–1625.
27. *Slot O., Brunner N., Loch H. et al.* Soluble urokinase plasminogen activator in plasma of patients with inflammatory rheumatic disorders: eased concentration in rheumatoid arthritis. *Rheum. Diseases* 1999; 58, 8: 488–492.
28. *Кухарчук О.Л., Радченко В.В., Сирман В.М.* Вплив алотрансплантації ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітин на інтенсивність ліпопероксидації та протеолізу в суглобах щурів з ад'ювантним артритом Пірсона. *Укр. ревматол. журн.* 2003; 2, 12: 45–49.
29. *Коваленко В.Н., Каминский А.Г.* Развитие ревматологии в Украине. *Укр. кардиол. журн.* 1999; 3: 65–70.
30. *Коваленко В.Н., Каминский А.Г.* Ревматология как одна из важнейших проблем медицины. *Укр. ревматол. журн.* 2000; 1: 3–8.
31. *Цымбалюк В.И., Пичкур Л.Д., Руденко В.А. и др.* Иммунологические аспекты трансплантации эмбриональной нервной ткани. *Журн. вопросов нейрохирургии* 2001; 3: 28–31.

#### ВЛИЯНИЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ФИБРИНОЛИЗА В СУСТАВАХ КРЫС С АДЪЮВАНТНЫМ АРТРИТОМ ПИРСОНА

*В.М. Сирман, А.Л. Кухарчук*

Исследования проведены на 33 белых крысах-самцах в целях определения влияния однократной аллотрансплантации эмбриональных плюрипотентных прогениторных клеток эмбрионов крыс на ультраструктуру клеток синовиально-хрящевого комплекса и локальную интенсивность фибринолиза при воспалительном процессе в суставах у животных с экспериментальным артритом Пирсона. Установлено, что у крыс с артритом Пирсона через 4 мес после внутриапоневрального введения полного адъюванта Фрейнда разрушение элементов синовиально-хрящевого комплекса скакательного сустава происходит на фоне значительного увеличения неферментативной фибринолитической активности. В ткани скакательного сустава крыс с адъювантным артритом значительно уменьшается интенсивность ферментативного фибринолиза, что резко снижает эффективность лизиса внутри- и внесосудистых отложений фибрина. Через 13 нед после аллотрансплантации эмбриональных плюрипотентных прогениторных клеток у крыс с адъювантным артритом Пирсона в тканях синовиально-хрящевого комплекса скакательного сустава определяется существенно более высокая, чем у псевдоуценных животных, ферментативная фибринолитическая активность, хотя интенсивность неферментативного фибринолиза по-прежнему превышает контроль.

**Ключевые слова:** адъювантный артрит, эмбриональные клетки, аллотрансплантация, ткани, фибринолиз.

#### THE INFLUENCE OF EMBRYONIC PLURIPOTENT PROGENITOR CELLS ALLOTRANSPLANTATION ON THE FIBRINOLYSIS INTENSIVENESS IN THE JOINTS OF RATS WITH ADJUVANT PEARSON ARTHRITIS

*V.M. Sirman, A.L. Kukharchuk*

Researches have been accomplished on 33 white rat males for estimation of influence of single embryonic pluripotent progenitor allotransplantation of white rat males on the cells' ultrastructure of synovial-cartilage complex and on the local fibrinolysis intensiveness in inflammatory process in joints of animals with experimental Pearson arthritis. It has been established that in rats with adjuvant Pearson arthritis in 4 months after intraaponeural administration of the full Freund adjuvant the elements destruction of the synovial-cartilage complex of the jump joint on the basis of significant enhancement of nonenzyme fibrinolytic activity. In tissues of jump joint in rats with adjuvant arthritis significantly reduces intensiveness of enzyme fibrinolysis that dramatically reduces lysis effectiveness of internal and extravascular fibrin depositions. In 13 weeks after embryonic pluripotent progenitor cells allotransplantation in rats with adjuvant Pearson arthritis in tissues of synovial-cartilage complex of jump joint enzyme fibrinolytic activity reaches normal level, although intensiveness of nonenzyme fibrinolysis remains higher than control.

**Key words:** adjuvant arthritis, embryonic cells, allotransplantation, tissues, fibrinolysis.

*Поступила 23.12.03*

# ТЕРАПИЯ

## СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ (ЗА ДАНИМИ ВИКОНАННЯ НАЦІОНАЛЬНОЇ ПРОГРАМИ В ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ)

*С.М. Коваль, П.Г. Кравчун\*, О.В. Мисниченко,  
Л.В. Масляєва, Д.К. Милославський*

*Інститут терапії АМН України, м. Харків  
\*Харківський державний медичний університет*

Співробітниками Інституту терапії АМН України проведено анонімне анкетування хворих на артеріальну гіпертензію. Встановлено, що лікування осіб з підвищеним артеріальним тиском у Харківському регіоні не відповідає рекомендаціям робочої групи експертів ВООЗ, які ґрунтуються на даних доказової медицини. Водночас вже зараз цілком ясно, що знизити захворюваність і смертність населення, пов'язану з артеріальною гіпертензією, цілком реально завдяки широкому впровадженню ранньої діагностики і своєчасному лікуванню даної патології.

*Ключові слова: артеріальний тиск, гіпертензія, Національна програма.*

Артеріальна гіпертензія (АГ) являє собою одне з найпоширеніших захворювань людини. У ХХ ст. відмічалось різке зростання поширеності АГ у світі до рівня дійсної неінфекційної пандемії. Надзвичайну гостроту проблемі АГ надає те, що з АГ пов'язаний високий ризик розвитку тяжких ускладнень і смертності населення.

Як свідчать дані ВООЗ, близько 15–20 % дорослого населення у світі хворіє на АГ, а якщо врахувати й кількість осіб з так званою «пограничною артеріальною гіпертензією», то частка населення планети з підвищеним рівнем артеріального тиску (АТ) зростає до 25 %. У 2001 році в Україні зареєстровано понад 8,5 млн. людей з підвищеним АТ. Проте існують певні розбіжності між даними офіційної статистики і результатами епідеміологічних досліджень, які свідчать про те, що значна кількість людей з підвищеним АТ (близько 5,5 млн.) залишається невиявленою [1, 2].

Епідеміологічна ситуація, що склалася стосовно АГ в Україні, зумовила розробку Національної програми профілактики і лікування АГ в Україні, яка була затверджена Указом Президента від 4 лютого 1999 року № 117/99 [3].

Метою програми є зниження захворюваності населення на АГ, ішемічну хворобу серця, судинні ураження мозку, смертності від усклад-

нень, підвищення тривалості та якості життя хворих на серцево-судинні захворювання [4].

Виконання програми розраховано на 1999–2010 рр. Завданнями програми є: пропаганда здорового образу життя; зміцнення охорони здоров'я кадрами і ресурсами, необхідними для здійснення медико-санітарної освіти населення, виявлення хворих на АГ, профілактика АГ та її ускладнень; створення стандартів діагностики і лікування на підставі наукових даних, забезпечення ефективної діагностичної, лікувальної, реабілітаційної допомоги хворим з АГ та її ускладненнями; забезпечення населення ефективними антигіпертензивними ліками та приладами для вимірювання АТ.

Реалізація заходів, передбачених програмою, дозволить: підвищити інформованість населення про наявність АГ; збільшити кількість хворих на АГ, що регулярно приймають антигіпертензивні препарати; знизити захворюваність цереброваскулярними хворобами при АГ та смертність від мозкового інсульту; зменшити втрати працездатності внаслідок зниження тимчасової та стійкої непрацездатності й передчасної смертності.

Безумовно, виконання Національної програми залежить від успішного вирішення поставлених завдань в окремих регіонах. При цьому необхідно врахувати природно-кліма-

тичні, промислово-економічні, фінансові, демографічні та інші особливості кожного регіону.

Мета роботи — проведення аналізу ходу та якості виконання Національної програми в Харківському регіоні на підставі аналізу статистичної документації та анкетування хворих на АГ.

**Результати та їх обговорення.** Пройшли 3 роки виконання програми. За даними офіційної статистики, зростають показники захворюваності й поширеності АГ, що є свідченням активізації роботи первинних структур охорони здоров'я з виявлення хворих.

Так, зафіксовані такі показники поширеності та захворюваності на АГ в Харківському регіоні (на 100 тис. населення):

Рік	м. Харків	Харківська область
<b>2001</b>		
всього захвор.	12 147	13 896,8
вперше в житті	1399	1 605,1
<b>2002</b>		
всього захвор.	11 858	14 455,1
вперше в житті	1 361	1 649,2

Поширеність АГ зросла на 30,9 % у порівнянні з роками до прийняття Національної програми і зараз становить 18,8 %.

Слід відмітити, що по Харківській області на 7,5 % знизилась смертність населення в працездатному віці від гіпертонічної хвороби, що дійсно є позитивним фактом.

Зафіксовані такі показники смертності населення в працездатному віці від гіпертонічної хвороби в Харківському регіоні:

Рік	Абс. кількість померлих	Показник на 100 тис. населення
2001	612	35,1
2002	572	32,9

Результати наших досліджень свідчать про поліпшення ситуації в Харкові щодо контролю АГ серед міських мешканців. Кількість осіб, що знають про підвищення у них АТ, зросла від 69,0 до 88,1 %, кількість хворих, які приймають антигіпертензивні препарати, збільшилась від 26,5 до 65,0 %, а ефективність лікування підвищилась від 16,0 до 24,1 %.

Інститутом терапії АМН України було проведено анкетування хворих на АГ в Харківському регіоні з метою виявлення їхнього відношення щодо контролю за АТ та лікування АГ.

Анонімне анкетування пройшли 142 пацієнти з гіпертонічною хворобою I–III ст. (58 чол., 84 жін.), що надійшли на лікування в Інститут терапії АМН України. Середній вік учасників анкетування становив (47±2) роки. Переважали пацієнти з вищою освітою — 91

(64 %) осіб, середню фахову освіту мали 51 (36 %) осіб. 20 (14 %) хворих на гіпертонічну хворобу були пенсіонерами.

Найбільш частими факторами ризику, на думку опитаних, були часті та тривалі психо-емоційні навантаження (47,2 %), низька фізична активність (41,5 %) і надлишкова маса тіла (35,2 %). Обтяжену за АГ спадковість відмічали 42 (29,6 %) осіб, надмірне споживання повареної солі — 34 (23,9 %) пацієнтів. Не зовсім об'єктивно, на наш погляд, хворі розповідали про шкідливі звички. Так, паління як чинник ризику підвищеного АТ відмітили в анкетах тільки 17 (12,0 %) опитаних, у зловживанні алкоголю не признався жодний хворий.

Не мали жодного фактора ризику АГ тільки 10 (7,0 %) хворих на гіпертонічну хворобу, один фактор ризику мали 39 (27,5 %) хворих, два — 56 (33,8 %), три — 40 (28,2 %) хворих, більш трьох факторів ризику — 5 (3,5 %) опитаних.

У більшості хворих тривалість захворювання становила від декількох місяців до 10 років: до 5 років — у 36 (25,3 %) хворих, 5–10 років — у 60 (42,3 %) хворих, 11–20 років — у 21 (14,8 %) хворих, більш 20 років — у 10 (7,0 %) осіб. 15 (10,6 %) опитаних не знали, скільки часу вони страждають на підвищений АТ.

Парадоксальним є той факт, що, незважаючи на наявність у більшості хворих на АГ апаратів для виміру АТ (за даними анкетування, 58,5 % хворих мають дані прилади) і вміння вимірювати АТ особисто або кимось з членів сім'ї, відмічене 82,4 % опитаних, до 77 % хворих (109 осіб) вимірюють АТ тільки при погіршенні стану і лише 7 (5 %) хворих роблять це щодня.

Таким чином, результати проведеного нами анкетування підтверджують висновки інших дослідників (Дніпропетровськ, Київ) про те, що хворі на АГ рідко, на жаль, контролюють у себе АТ [5]. Серед причин нерегулярного контролю АТ хворі називають дефіцит вільного часу через велику зайнятість на роботі, незнання того, що вимірювати АТ необхідно регулярно, небажання себе засмучувати. Більшість опитаних легковажно ставляться до свого захворювання, вважаючи, що «якщо почуваєш себе задовільно, то нема чого зайвий раз вимірювати АТ». 125 (88,0 %) хворих відповіли, що знають, до якого рівня треба знижувати АТ. При цьому зазначений ними рівень цільового АТ становив від 110/60 до 150–160/100 мм рт. ст.

Ситуація з лікуванням захворювання аналогічна такій із контролем АТ. 100 (70,4 %) хворих вживають антигіпертензивні препарати тільки при погіршенні стану і лише 23 (16,2 %) опитаних приймають ліки щодня.

При цьому найбільш популярними у хворих на АГ залишаються резерпинутримуючі препарати — адельфан, кристепін, синепрес, декілька рідше норматенс, «високий рейтинг» у хворих має клофелін. Переважне використання даних препаратів пояснюється їхньою невисокою вартістю, швидким зниженням АТ, що, на думку хворих, є кінцевою метою лікування АГ.

З  $\beta$ -блокаторів перевага віддається анаприліну та атенололу, з інгібіторів АПФ — еналаприлу. Не сходить «зі сцени» і фенігидин. Лікування вважається неповноцінним, якщо хворому не роблять ін'єкції судинорозширювальними засобами — папаверином і платифіліном. Великий попит у хворих на гіпертонічну хворобу мають фітопрепарати (валеріана, гіпотензивні трав'яні збори з аптеки Зубицьких), тому що регулярний прийом таблеток вважається шкідливим і небезпечним для організму.

При цьому 133 (93,7 %) хворих на АГ дізнаються про нові антигіпертензивні препарати від лікарів, 33 (23,2 %) осіб — із ЗМІ (радіо, телебачення, газети) і тільки 11 (7,7 %) — хворих від своїх знайомих і друзів. Як видно, одна з причин неякісного лікування хворих на АГ криється в недостатньо високому рівні знань лікарів практичної охорони здоров'я. Часто і практикуючі лікарі, та й самі хворі головну причину сформованої несприятливої ситуації з лікуванням захворювання бачать у низькому рівні фінансових можливостей населення.

Відповідно до результатів проведеного анкетування третина хворих на АГ (30,3 %) можуть витратити на антигіпертензивні препарати до 20 грн. на місяць, 37,3 % хворих — від 30 до 50 грн. на місяць, 10,6 % пацієнтів — більш ніж 100 грн. на місяць, ще 10 % хворих готові купити сучасні антигіпертензивні препарати, але не завжди можуть, що пов'язано з нестабільним фінансовим положенням. Таким чином, ситуація з фінансовими можливостями населення по придбанню антигіпертензивних препаратів не настільки критична, як її подають лікарі та хворі.

На підставі одержаних даних встановлено неадекватне призначення сучасної антигіпертензивної терапії.

Для одержання найбільшого ефекту від лікування хворих на АГ необхідно дотримуватися таких рекомендацій [6]:

- лікування важливо починати якомога раніше і проводити його постійно, як правило, протягом всього життя (курсове лікування АГ є неприйнятним);

- медикаментозне лікування доцільно починати з препаратів першої лінії (але слід зазначити, що при відсутності можливості ви-

користувати препарати першої лінії необхідно застосовувати препарати другої лінії);

- доцільно використовувати препарати тривалої дії (ретардні форми); це, з одного боку, запобігає вираженим коливанням АТ, а з іншого — дає можливість хворому приймати препарати один раз на добу, підвищує схильність до лікування, зменшується кількість таблеток у день;

- при недостатній ефективності монотерапії рекомендується використовувати оптимальні комбінації препаратів різних груп.

До найбільш ефективних препаратів, що викликають найменшу кількість побічних дій, належать так звані препарати першої лінії [7, 8].

До препаратів першої лінії належать:

- діуретики;
- $\beta$ -адреноблокатори;
- антагоністи кальцію [9];
- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ);

- антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II).

Інші антигіпертензивні препарати належать до препаратів другої лінії, оскільки, насамперед, викликають істотно більше побічних ефектів, ніж препарати першої лінії. Їх застосовують, в основному, на додаток до препаратів першої лінії при недостатній ефективності лікування, при резистентній АГ.

Терапія хворих на АГ повинна бути максимально індивідуалізована з урахуванням клініко-патогенетичної форми АГ, стадії захворювання, віку пацієнтів та наявності ускладнень АГ.

Недостатня ефективність монотерапії хворих з АГ потребує використання комбінованої антигіпертензивної терапії. До найбільш ефективних комбінацій препаратів першої лінії, що доповнюють один одного за механізмом дії і не збільшують побічних ефектів, необхідно віднести такі:

- діуретики + іАПФ, АРА II або  $\beta$ -адреноблокатори [10, 11];

- $\beta$ -адреноблокатори + антагоністи кальцію (дигідропіридинового ряду) або  $\alpha_1$ -адреноблокатори;

- іАПФ, АРА II + антагоністи кальцію [12, 13].

Розробка і налагодження випуску вітчизняних препаратів-генериків допоможуть якомога швидше вирішити проблему адекватного лікування тих хворих, які не спроможні купувати оригінальні імпортовані антигіпертензивні препарати. Крім того, клінічні дослідження вітчизняних препаратів довели їх високу антигіпертензивну ефективність, відсутність негативного впливу на органи-мішені, низьку кількість побічних ефектів. Так, у теперішній

час в Україні виробляються препарати першої лінії майже всіх груп: іАПФ — еналаприл, каптоприл, каптопрес, ліприл, ліпразид; антагоністи кальцію — дилтіазем, амлодипін;  $\beta$ -блокатори — атенолол, метопролол і т. ін.

#### Висновки

Проблема артеріальної гіпертензії залишається однією з головних у медичній науці й охороні здоров'я і потребує нових скоординованих зусиль товариства для свого рішення.

Лікування пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском у Харківському регіоні не відповідає рекомендаціям робочої групи експертів ВООЗ, які ґрунтуються на даних до-

казової медицини. Твердження про низький рівень фінансів не можна вважати головною перепоною на шляху якісного лікування хворих на артеріальну гіпертензію та варто визнати перебільшенням.

Таким чином, виконання Національної програми профілактики і лікування хворих на артеріальну гіпертензію в Харківському регіоні має певні проблеми. Але завдяки впровадженню в регіоні ранньої діагностики і своєчасного лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією у найближчі роки можна буде знизити захворюваність і смертність населення, пов'язану з даною патологією.

#### Список літератури

1. Доклад о состоянии здравоохранения в мире 2000 г. Системы здравоохранения: улучшение деятельности. Женева: ВОЗ, 2000. 232 с.
2. Смирнова І.П., Горбась І.М., Кваша О.О. Артеріальна гіпертензія: епідеміологія та статистика. Укр. кардіол. журн. 1998; 6: 3–8.
3. Указ Президента України «Про програму профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні». Аптека, 1999; 6: 9.
4. Коваленко В.Н., Свищенко Е.П., Смирнова І.П. Задачи терапевтической службы по выполнению Национальной программы профилактики и лечения артериальной гипертонии в Украине. Укр. кардиол. журн. 1999; 4: 5–8.
5. Дзяк Г.В., Коваль Е.А., Саусь Е.К., Цыганова Н.М., Прог Р.В., Первый В.С. Оценка эффективности контроля АД и лечения по результатам массового анкетирования больных с артериальной гипертонией в Днепропетровске. Укр. кардиол. журн. 2000; 4: 14–18.
6. Jones J.K., Gorkin L., Lian J.F. Discontinuation and changes in treatment of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population. *Brit. Med. J.* 1995; 311: 283–295.
7. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертония: Практическое руководство. К.: Морион, 2002. 528 с.
8. Сиренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія 2002; 2-ге вид. К.: Морион, 2002. 204 с.
9. Noll G., Rene R., Shaw S., Zuscher Th. Calcium antagonists and sympathetic nerve activation are there differences between classes? *J. of Hypertens.* 1998; 16: 17–24.
10. Richer C., Menard J., Bruneval P. et al. Synergistic effects of enalapril and losartan in TGR (mREN — 2) 27 rat. *J. Hypertens.* 1997; 15 (4): 114.
11. Kang P.M., Landau A.J., Eberhardt R.T., Frishman W.H. Angiotensin II receptor antagonists: A new approach to blockade of the renin-angiotensin system. *Am. Heart J.* 1994; 127: 1388–1401.
12. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония: Справочное руководство по диагностике и лечению. М., 1999. 139 с.
13. Арабидзе Г.Г. Артериальная гипертония: применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. *Рус. мед. журн.* 1999; 15: 699–705.

#### СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (ПО ДАННЫМ ВЫПОЛНЕНИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ)

*С.М. Коваль, П.Г. Кравчун, О.В. Мысниченко, Л.В. Масляева, Д.К. Милославский*

Сотрудниками Института терапии АМН Украины проведено анонимное анкетирование больных артериальной гипертонией. Установлено, что лечение лиц с повышенным артериальным давлением в Харьковском регионе не отвечает рекомендациям рабочей группы экспертов ВОЗ, основанным на данных доказательной медицины. Вместе с тем уже сейчас целиком ясно, что снизить заболеваемость и смертность населения, связанную с артериальной гипертонией, целиком реально благодаря широкому внедрению ранней диагностики и своевременному лечению данной патологии.

**Ключевые слова:** артериальное давление, гипертония, лечение, Национальная программа.

#### MODERN PROBLEMS AND OUTLOOKS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION (UNDER THE DATA OF FULFILMENT OF THE NATIONAL PROGRAM IN THE KHARKOV AREA)

*S. Koval, P. Kravchun, O. Mysnichenko, L. Maslyayeva, D. Miloslavsky*

Employees of Institute of Therapy AMS of Ukraine conducted anonymous interrogation of patients with arterial hypertension. It was determined, that the treatment of patients with high pressure in the Kharkov locale does not respond the guidelines of working group of the experts WHO, founded on the data of evidential medicine. At the same time already now bodily it is clear that to lower a morbidity and death rate of the population by bound from a arterial hypertension, bodily is substantial due to a broad intrusion of early diagnostic and well-timed treatment of this pathology.

**Key words:** arterial pressure, hypertension, National program.

Поступила 20.11.03

## ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОРТОСТАТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ПУЛЬСОВОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

А.А. Янкевич

*Харьковский государственный медицинский университет*

Обследовано 93 пациента с гипертонической болезнью и 16 практически здоровых лиц в целях оценки variability сердечного ритма при ортостатическом тестировании в зависимости от уровня пульсового артериального давления, определенного при суточном мониторинге артериального давления. Полученные данные позволили предположить, что высокое пульсовое артериальное давление объединяет в себе прогностическую мощь других характеристик артериального давления и ассоциируется со снижением симпатической активности при проведении ортостатической пробы у пациентов с гипертонической болезнью.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, пульсовое артериальное давление, симпатовагальный баланс.

Показатели артериального давления (АД) являются главной характеристикой гипертонической болезни (ГБ). При этом основополагающим фактором, определяющим тяжесть заболевания, прогноз и стратегию лечения, длительное время считалась исключительно степень повышения систолического и диастолического давления (САД и ДАД). Однако внутренняя структура АД не ограничивается только этими характеристиками. Возможность мониторинга АД привела к обнаружению феноменов кратковременной variability и циркадных колебаний АД, позволила судить о выраженности гипербарической нагрузки на систему кровообращения и многих других характеристиках профиля АД. Превышение каждым из компонентов АД уровня нормальных значений может приводить к повреждающему воздействию на гемодинамику, отражать снижение резервов адаптации и в конце концов превращаться в мишень для терапевтических вмешательств [1].

Большинство рекомендаций по оценке артериальной гипертензии (АГ) ограничивается требованиями к определению двух крайних значений волны кровяного давления — САД и ДАД, которые обычно рассматриваются изолированно. К сожалению, подобный подход не позволяет получить полное представление о волновом и постоянном компонентах АД — неотъемлемых характеристиках кровообращения. С точки зрения физиологии, волновая составляющая давления крови (пульсовое давление) зависит от ударного объема сердца и растяжимости артериального пространства, а постоянная составляющая (среднее давление) — от минутного объема крови и периферического сосудистого сопротивления [2].

Между тем в ряде проспективных исследований обнаружено, что высокое пульсовое артериальное давление (ПАД) является независимым предиктором риска кардиоваскулярных осложнений, а у пациентов пожилого возраста — даже более мощным, чем высокие значения среднего АД [3]. Длительное мониторирование АД, в отличие от случайных измерений, позволяет получить информацию о волновом компоненте давления крови на фоне естественной активности пациентов и, соответственно, имеет большее прогностическое значение [4].

Неинвазивный метод исследования variability сердечного ритма (ВСР) с помощью стандартизированных нагрузок широко используется для оценки состояния регуляторных систем организма, определения риска развития и прогноза заболеваний. Доказано самостоятельное значение снижения общих показателей ВСР как предиктора риска смертности у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда [5]. Однако прогностическое значение ВСР при эссенциальной АГ остается неясным.

В данном контексте применение стандартизированного ортостатического теста ориентировано на воспроизведение гемодинамически значимого вида естественной нагрузки — изменения положения тела в пространстве, а показатель ПАД может быть использован в качестве мощного критерия оценки риска кардиальных осложнений. В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение характеристик ВСР при ортостатическом тестировании у лиц с ГБ в зависимости от степени повышения среднесуточного ПАД по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД).

**Материал и методы.** Обследовано 93 больных с верифицированной АГ 1-й ( $n=52$ ) и 2-й степени ( $n=41$ ) по критериям ВОЗ (1999 г.), не получавших ранее регулярной антигипертензивной терапии. Возраст больных составил от 30 до 66 лет, средняя длительность ГБ —  $(8,4 \pm 0,9)$  года. Критериями исключения из исследования помимо симптоматического характера АГ было наличие выраженной хронической недостаточности кровообращения IА, IБ и III ст. по классификации Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко (1935 г.). Контрольную группу составили 16 практически здоровых лиц, сопоставимых с группой больных ГБ по возрасту и полу.

СМАД и интерпретация полученных результатов проведены в соответствии со стандартными протоколами с использованием системы для автоматического мониторинга АД ТМ-2421 (Япония). Исследование проводили в условиях свободного двигательного режима пациентов до назначения плановой антигипертензивной терапии. Автоматическую регистрацию показателей АД и ЧСС осуществляли каждые 30 мин в дневное время (с 7.00 до 23.00) и каждые 60 мин — в ночное (с 23.00 до 7.00). На основании результатов СМАД рассчитывали средние значения САД и ДАД, среднегемодинамического и пульсового АД за сутки и отдельно в период сна и бодрствования. Оценивали частоту повышения и вариабельность АД в различные временные интервалы, величину и скорость утреннего повышения АД. Циркадные ритмы АД определяли на основании степени ночного снижения АД [6].

В качестве суррогатной конечной точки, характеризующей высокий риск кардиальных осложнений, был использован уровень среднего ПАД за сутки больше 53 мм рт. ст., который был идентифицирован как критический на основе анализа обширной базы данных СМАД [4]. На основании этого критерия пациенты с ГБ были разделены на группы.

Для оценки вегетативной регуляции кровообращения проведено исследование ВСР в покое и при активной ортостатической пробе согласно стандартному протоколу рабочей группы Европейского общества кардиологии и Североамериканского общества электрофизиологии и кардиостимуляции (1996 г.) с использованием системы компьютерной электрокардиографии Cardiolab 2000 (ХАИ-МЕДИКА, Украина) [7]. Анализ подвергали 5-минутные фрагменты ЭКГ-записи в покое и при активной ортостатической пробе. Оценивали абсолютные значения средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) и отношение мощностей низко- и высокочастотного компонентов спектра (LF/HF), которые отражают соответственно общую ВСР и симпатовагаль-

ный баланс. Изучали также их динамические изменения при функциональной пробе в виде разности значений показателей в покое и ортостазе, например: динамика  $LF/HF=LF/HF$  стоя —  $LF/HF$  лежа.

При обработке результатов применяли методы описательной статистики, корреляционного и множественного регрессионного анализа,  $t$ -тесты для проверки гипотезы о равенстве средних, которые реализованы в программе Statistica 6.0. Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ).

**Результаты.** Первую группу составили пациенты с высоким уровнем риска кардиальных катастроф (среднее ПАД за сутки — более 53 мм рт. ст.); вторую — больные, у которых среднее ПАД за сутки не превышало прогностически неблагоприятного порога; третья — практически здоровые лица вне зависимости от уровня среднего ПАД за сутки. Межгрупповой сравнительный анализ выявил существенные различия в значениях показателей, имеющих самостоятельную прогностическую ценность в отношении кардиальных осложнений при ГБ (табл. 1).

В 1-й группе пациентов показатели максимального и средних значений САД за все интервалы измерений, а также частоты повышения САД достоверно превышали таковые во 2-й и 3-й группах. Выявлены различия параметров ДАД в 1-й и 2-й группах только по отношению к здоровым лицам. Показатели, характеризующие скорость повышения АД и нашедшие свое применение в оценке риска кардиоваскулярных осложнений в утренние часы, были статистически значимо выше только у пациентов 1-й группы, а у пациентов 2-й группы существенно не отличались от контроля. Показатели вариабельности АД в группах пациентов с ГБ достоверно превышали таковые в группе здоровых лиц, но только вариабельность САД в ночное время различалась в группах — в 1-й группе была значительно выше, чем во 2-й. Достоверных различий между группами по степени ночного снижения АД обнаружено не было, впрочем имелась тенденция к уменьшению этого показателя, в частности САД, у пациентов 3-й группы.

Возраст пациентов и длительность заболевания, являясь негемодинамическими факторами, влияющими на течение и прогноз ГБ, также отражались на уровне среднесуточного ПАД. Для пациентов 1-й группы с ПАД, превышающим порог высокого риска, были характерны старший возраст и большая длительность заболевания, чем для пациентов 2-й группы.

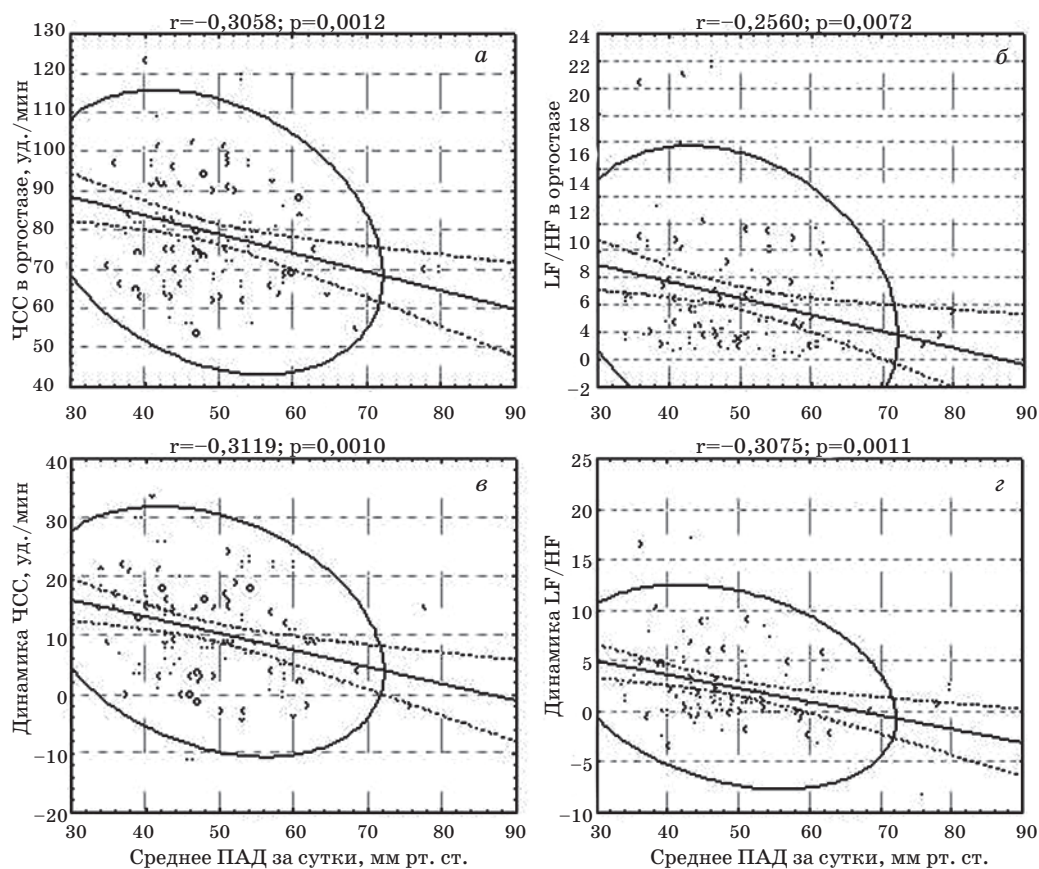
В общей группе участников исследования, включая здоровых лиц, обнаружены досто-

Таблица 1. Сравнительная характеристика некоторых клинических параметров и показателей СМАД в исследуемых группах

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=63)	3-я группа (n=16)
Возраст, лет	56±7 <sup>#*</sup>	50±8	50±9
Длительность заболевания, лет	16±14,1 <sup>#*</sup>	6,6±5,7*	0
Максимальное САД, мм рт. ст.	184±21 <sup>#*</sup>	163±15*	147±28
Максимальное ДАД, мм рт. ст.	111±12*	108±11*	94±8
Среднее САД, мм рт. ст.			
сутки	144±14 <sup>#*</sup>	129±10*	114±6
день	146±15 <sup>#*</sup>	131±11*	116±6
ночь	137±15 <sup>#*</sup>	119±12*	104±6
Среднее ДАД, мм рт. ст.			
сутки	83±11*	83±8*	74±4
день	85±11*	85±8*	76±5
ночь	77±12*	75±9*	66±5
Среднегеомодинамическое АД, мм рт. ст.			
сутки	104±11 <sup>#*</sup>	98±9*	87±5
день	106±12 <sup>#*</sup>	100±9*	89±5
ночь	97±12 <sup>#*</sup>	90±10*	78±5
ПАД, мм рт. ст.			
сутки	61±7 <sup>#*</sup>	45±5*	40±4
день	61±7 <sup>#*</sup>	46±5*	41±4
ночь	60±9 <sup>#*</sup>	43±7*	38±3
Вариабельность САД			
сутки	16,6±4,4*	14,9±3,4*	12,7±4,2
день	15,8±4*	14,1±3,6	12±4,7
ночь	14,5±5,7 <sup>#*</sup>	11±3,5*	8,4±3,9
Вариабельность ДАД			
сутки	12,5±3*	11,6±1,9*	9,7±2,1
день	11,7±2,7*	11,1±2,2*	9,1±2,2
ночь	9,5±4,1	8,7±2,8	10,4±15,5
Частота повышения САД, %			
сутки	71±25 <sup>#*</sup>	45±25*	10±9
день	56±28 <sup>#*</sup>	29±24*	5±5
ночь	75±30 <sup>#*</sup>	46±31*	7±10
Частота повышения ДАД, %			
сутки	57±28*	57±24*	25±15
день	41±32*	36±26*	6±7
ночь	65±33*	62±32*	30±22
Величина утреннего повышения САД, мм рт. ст.	45±15*	43±14*	31±14
Величина утреннего повышения ДАД, мм рт. ст.	34±9*	33±9*	28±7
Скорость утреннего повышения САД, мм рт. ст./ч	15±10 <sup>#*</sup>	11±6	8±5
Скорость утреннего повышения ДАД, мм рт. ст./ч	10±6 <sup>#*</sup>	8±3	7±2
Степень ночного снижения САД, %	6±8	9±7	10±5
Степень ночного снижения ДАД, %	10±7	11±7	13±6

Примечание. Здесь и в табл. 2  $p < 0,05$  по сравнению с показателями: <sup>#</sup> 2-й группы; \* 3-й группы.

верные корреляции между средним ПАД за сутки и показателями ВСР, полученными в ортостатической пробе (рисунок).



Скаттерграммы корреляционных взаимосвязей среднего ПАД за сутки с ЧСС в ортостазе (а), LF/HF в ортостазе (б) и динамических изменений ЧСС (в) и LF/HF в процессе активной ортостатической пробы (г) в общей группе обследуемых (n=109)

Наличие взаимосвязи между одним из ключевых показателей СМАД — среднесуточным ПАД и результатами исследования ВСР позволило предположить участие механизмов вегетативной регуляции в формировании суточных характеристик АД в данной выборке пациентов.

При межгрупповом сравнительном анализе установлено, что регуляция кровообращения у больных ГБ, преимущественно в случае

значительного повышения ПАД, при ортостатической пробе отличается от таковой у здоровых лиц (табл. 2). Изменения динамических характеристик ВСР соответствовали степени повышения среднесуточного ПАД. При этом показатели ВСР в условиях покоя в горизонтальном положении тела со средним

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей ВСР при ортостатической пробе в исследуемых группах

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=63)	3-я группа (n=16)
ЧСС			
в покое	65±9	70±10	71±14
в ортостазе	73±11 <sup>#*</sup>	80±13	88±17
LF/HF			
в покое	2,3±2,3	2,1±2	2,1±1,1
в ортостазе	3,5±3,1*	4,6±4,4	6,8±5,9
Динамика ЧСС	8±7*	11±9*	17±7
Динамика LF/HF	1,2±3,2*	2,4±3,6	4,6±5,8

ПАД за сутки не коррелировали и не имели достоверных межгрупповых различий.

ЧСС в ортостазе была достоверно ниже в 1-й группе, чем во 2-й и 3-й. Изменение ЧСС в ортостазе по сравнению с фоновым значением в состоянии покоя в группах больных ГБ имело меньшую амплитуду, чем в группе здоровых лиц. Показатель LF/HF в ортостазе и его динамика имели сходную с ЧСС тенденцию и были ниже у больных ГБ, чем в группе контроля.

При множественном регрессионном анализе обнаружена возможность построения достоверной модели ( $F=8,4$ ;  $p<0,001$ ) для предсказания среднесуточного ПАД на основании данных ВСР в ортостатической пробе:

$$\begin{aligned} \text{среднее ПАД сутки} &= 52,7 - 0,2 \times \\ \text{динамика ЧСС} &- 0,5 \times \text{динамика LF/HF}. \end{aligned}$$

Однако в этом случае степень аппроксимации данных моделью оказалась очень низкой ( $RI=0,2$ ), что свидетельствует о ее неудовлетворительных прогностических свойствах.

**Обсуждение.** Результаты нашего исследования позволили продемонстрировать взаимосвязи критически высокого среднесуточного ПАД (1-я группа пациентов) с другими показателями СМАД, характеризующими развитие кардиоваскулярных осложнений.

В целом большему уровню среднего ПАД за сутки, дневной и ночной периоды соответствовали более высокие значения САД, частоты повышения САД, среднегемодинамического АД и скорости утреннего повышения АД, которые отражают выраженность и скорость нарастания гипербарической нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Клиническая ценность определения показателей нагрузки давлением связана с наличием их потенцирующего влияния на развитие ремоделирования сердца и сосудов, нарушение барорецепторной функции и возникновение нестабильности атеросклеротических бляшек [8]. Тенденция к параллельному увеличению ПАД, САД и среднегемодинамического АД у больных ГБ вполне закономерна и обусловлена их физиологической общностью.

Показатели кратковременной вариабельности и особенно степень ночного снижения АД не нашли наглядного отражения в зависимости от уровня среднесуточного ПАД среди пациентов. Это отчасти может объясняться тем, что, во-первых, адекватное измерение вариабельности АД требует как минимум в 2 раза больше измерений, чем было предусмотрено протоколом нашего исследования, во-вторых, тем, что прогностическая ценность степени ночного снижения АД в значительной мере зависит от соблюдения пациентами режима сна и бодрствования во время СМАД [1]. Частота встречаемости различных циркадных

изменений широко варьировала среди участников данного исследования, а для получения достоверных результатов требуется лучшая репрезентативность выборки.

Полученные результаты подтвердили целесообразность использования ПАД в качестве суррогатной конечной точки, определяющей степень риска в данной выборке, для последующего изучения характера вегетативного контроля кровообращения. Прогностическая мощность избранного нами критерия убедительно продемонстрирована в исследовании PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale), где при 24-часовом амбулаторном мониторинге повышение среднего АД ассоциировалось с цереброваскулярными катастрофами, а повышение ПАД — преимущественно с кардиальными [9]. Повышение ПАД зачастую предшествует развитию стеноза коронарных и сонных артерий и гипертрофии миокарда левого желудочка [10, 11]. Основной причиной повышения ПАД считается увеличение жесткости крупных артерий эластического типа. Сильная связь повышенного ПАД с риском неблагоприятных исходов при сердечно-сосудистой патологии может объясняться ранним отражением пульсовой волны в аорте во время систолы, повышением внутримиекардиального напряжения, увеличением потребности миокарда в кислороде, а также нарушением коронарного кровотока при низком уровне ДАД [12].

По нашим данным, старший возраст пациентов с ГБ и большая длительность заболевания ассоциировались с увеличением среднесуточного ПАД. Связующим звеном между этими параметрами является, по-видимому, ремоделирование сердца и сосудов.

Резонно предположить, что функциональные нарушения при структурной перестройке артериальных сосудов и связанное с ними повышение ПАД сопровождаются снижением возможностей адаптации кровообращения к изменению условий жизнедеятельности. В нашем исследовании выраженность частоты адаптивной реакции при ортостатической пробе и величина сдвига показателя симпатовагального баланса в сторону преобладания симпатической регуляторной активности были меньше у пациентов с ГБ, особенно в 1-й группе, чем у здоровых лиц. Неудовлетворительное качество регрессионной модели ПАД на основании данных только ВСР свидетельствует о наличии нелинейной связи между изучаемыми явлениями и требует включения в анализ других характеристик, влияющих на ПАД. Вероятными механизмами снижения вегетативного обеспечения ортостатических реакций при ГБ могут быть нарушение барорефлекторной чувствительности и дисбаланс

между симпатическими и парасимпатическими влияниями со стороны интегрирующих центров ствола головного мозга [13].

#### Выводы

1. Высокое среднесуточное пульсовое артериальное давление связано с увеличением других суточных характеристик артериального давления, таких, как средние величины, частота повышения и скорость утреннего повышения показателя, что демонстрирует са-

мостоятельную прогностическую мощь данного критерия.

2. Снижение реакции симпатического звена регуляции на ортостатическую пробу ассоциируется с повышенным среднесуточным пульсовым артериальным давлением.

3. Исследование variability сердечного ритма в ортостатической пробе может быть использовано в комплексной оценке риска развития осложнений при гипертонической болезни.

#### Список литературы

1. O'Brien E., Coats A., Owens P., Petrie J., Padheld P., Littler W.A. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000; 320: 1128–1134.
2. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. СПб.: Питер, 2000. 256 с.
3. Blacher J., Staessen J.A., Girerd X. et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1085–1089.
4. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Pede S., Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 983–988.
5. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., Moss A.J. and the Multi-center Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 256–262.
6. Горбунов В.М. 24-часовое автоматическое мониторирование артериального давления (рекомендации для врачей). *Кардиология* 1997; 6: 96–104.
7. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of Task Force listed in the Appendix). *Europ. Heart. J.* 1996; 17: 354–381.
8. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35: 844–851.
9. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G., Franklin S.S., Porcellati C. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. *Circulation* 2001; 103: 257–259.
10. Khattar R.S., Acharya D.U., Kinsey C. et al. Longitudinal association of ambulatory pulse pressure with left ventricular mass and vascular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertension* 1997; 15: 737–743.
11. Franklin S.S., Sutton-Tyrrel K., Belle S. et al. The importance of pulsatile components of hypertension in predicting carotid stenosis in older adults. *Hypertension* 1997; 15: 1143–1150.
12. Franklin S.S., Gustin W.G., Wong N.D. et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Study. *Circulation* 1997; 96: 308–315.
13. Jasson S., Medigue C., Maison-Blanche P. et al. Instant power spectrum analysis of heart rate variability during orthostatic tilt using a time-frequency-domain method. *Circulation* 1997; 96: 3521–3526.

#### ВЕГЕТАТИВНА РЕГУЛЯЦІЯ ОРТОСТАТИЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ ПУЛЬСОВОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

О.О. Янкевич

Обстежено 93 пацієнти з гіпертонічною хворобою та 16 практично здорових осіб з метою оцінити варіабельність серцевого ритму при ортостатичному тестуванні в залежності від середньодобового рівня пульсового артеріального тиску, який визначали при добовому моніторингу артеріального тиску. Отримані дані дозволили припустити, що високий пульсовий артеріальний тиск об'єднує в собі прогностичну потужність інших характеристик артеріального тиску і асоціюється зі зниженням симпатичної активності під час проведення ортостатичної проби у пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, пульсовий артеріальний тиск, симпатовагальний баланс.

#### AUTONOMIC REGULATION OF ORTHOSTATIC REACTIONS ON ESSENTIAL HYPERTENSION IN RELATION TO PULSE PRESSURE LEVEL

A. Yankevich

We enrolled 93 patients with essential hypertension and 16 normotensive patients for assess the heart rate variability in active orthostatic test in respect to pulse pressure measured by 24-hour blood pressure monitoring. Obtained data suggest that high pulse pressure accumulated prognostic power of other blood pressure characteristics and associated with decreasing sympathetic activity during orthostatic test in hypertensives.

**Key words:** essential hypertension, pulse pressure, sympathovagal balance.

Поступила 30.10.03

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА АПФ СПИРАПРИЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*Ю.А. Байбакова*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучены особенности клинических и антигипертензивных эффектов спираприла у 32 больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа. Показано, что лечение препаратом сопровождается достаточным антигипертензивным эффектом, удовлетворительно переносится больными.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, спираприл.

Согласно рекомендациям комитета экспертов ВОЗ и Международного общества по изучению артериальной гипертензии (АГ) критерием последней рекомендуется считать повышение артериального давления (АД) от 140/90 мм рт. ст. и выше у лиц, которые не принимают антигипертензивных препаратов [1].

С учетом того, что риск сердечно-сосудистых осложнений в значительной мере связан с уровнем АД, целью лечения АГ в современных условиях является достижение оптимального (менее 120/80 мм рт. ст.) или нормального АД (менее 130/85 мм рт. ст.). Для больных АГ с сопутствующим сахарным диабетом (СД) снижение АД до нормальных цифр имеет особенно важное значение для предупреждения развития сосудистых катастроф [1, 2].

Согласно результатам ряда исследований препаратами первого ряда для лечения больных АГ с сопутствующим СД принято считать ингибиторы АПФ (иАПФ) [3]. Механизм антигипертензивного эффекта иАПФ обусловлен, в первую очередь, блокадой превращения ангиотензина I (физиологически малоактивного вещества) в ангиотензин II (мощный вазопрессорный агент). Кроме того, на фоне применения иАПФ в крови увеличивается содержание брадикинина, который оказывает вазодилатирующее действие, способствует улучшению функции эндотелия, активизирует тромболитическую активность крови [4].

Следует отметить, что препараты этой группы отличаются более высокой эффективностью, в сравнении с другими средствами, в отношении регресса гипертрофии миокарда левого желудочка [5] — важнейшего фактора риска сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, фатальных желудочковых аритмий. Известно, что развитие гипертрофии миокарда левого желудочка слабо коррелирует с уровнем АД и является самостоятельным фактором риска развития коронарного атеро-

склероза и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Предполагается, что способность иАПФ уменьшать массу миокарда левого желудочка обусловлена их антипролиферативным действием [4, 5, 7]. Установлено, что применение иАПФ в дополнение к антигипертензивному оказывает и нефропротекторное воздействие. Это проявляется, в первую очередь, уменьшением протеинурии, замедлением снижения клубочковой фильтрации, более медленным развитием хронической почечной недостаточности [3].

Результаты проведенных контролируемых многоцентровых исследований [8] показали, что иАПФ наряду с  $\beta$ -блокаторами и диуретиками существенно снижают смертность больных АГ от сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Интерес представляют также данные о том, что на фоне лечения иАПФ отмечалось меньше случаев возникновения СД [8, 9]. Этот факт свидетельствует о том, что иАПФ повышают чувствительность тканей к инсулину [4, 7, 10]. Согласно опубликованным данным [4, 11] в настоящее время для лечения больных используется более 12 препаратов группы иАПФ.

**Материал и методы.** Обследовано 43 больных (26 жен. и 17 муж.) с мягкой и умеренной формой АГ и СД II типа в динамике лечения спираприлом. Возраст пациентов — от 51 года до 64 лет [средний возраст — (58,3 $\pm$ 5,2) года]. Длительность АГ у больных составила в среднем (6,5 $\pm$ 1,9) года; СД больные страдали в течение (4,1 $\pm$ 0,7) года. Сахарный диабет был компенсирован.

Обследованные пациенты были разделены на две группы: 1-я — 22 больных с мягкой АГ и СД II типа (14 жен. и 8 муж.), у которых САД составило 140–159 мм рт. ст., ДАД — 90–99 мм рт. ст.; 2-я — 21 больной с умеренной АГ и СД II типа (12 жен. и 9 муж.), у которых САД составило 160–179 мм рт. ст., ДАД —

100–109 мм рт. ст. Спиреприл назначали в дозе 6 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составила 9 нед. Лечение проводили открытым способом без назначения плацебо.

**Результаты и их обсуждение.** Терапия спираприлом привела к снижению САД у 37 (87 %) больных, а ДАД — у 36 (83 %). Антигипертензивный эффект препарата проявлялся к 4–5-й неделе лечения. В процессе наблюдения за больными установлено, что выраженность антигипертензивного эффекта у больных АГ и СД II типа была значительнее у лиц с более высоким АД. Так, у больных 1-й группы (лица с мягкой АГ) САД снизилось со  $(158,8 \pm 2,3)$  до  $(142,9 \pm 4,1)$  мм рт. ст., а ДАД — со  $(102,9 \pm 2,9)$  до  $(93,1 \pm 3,2)$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ); у пациентов 2-й группы (больные с умеренной АГ) САД снизилось со  $(174,9 \pm 4,8)$  до  $(153,7 \pm 3,9)$  мм рт. ст., а ДАД — со  $(107,1 \pm 5,2)$  до  $(94,3 \pm 2,6)$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).

Спиреприл — это один из современных иАПФ, который в настоящее время активно внедряется в клиническую практику [10, 12]. Этот препарат под влиянием ферментов эстераз подвергается гидроксилированию с образованием активного соединения — спираприлата, содержащего карбоксильную группу для активного центра молекулы АПФ. Спиреприлат гидрохлорид при приеме внутрь достаточно быстро достигает максимальной концентрации в крови больных (в среднем через 1,8–3,0 ч). При этом спустя 4 ч после перорального приема 3–12 мг спираприла наблюдается подавление активности АПФ на 75–92 % [10]. Выраженность эффекта при применении спираприла в дозах от 6 до 12 мг сохраняется в течение суток [13, 14].

Из фармакокинетических особенностей препарата можно отметить следующее: он выводится из организма в два этапа, причем начальный период полувыведения равен 1,5–2,2 ч, а конечный — 30–40 ч [3]. Это свойство спираприла обеспечивает сохранение антигипертензивного эффекта в течение более 24 ч. Спиреприл в отличие от многих других антигипертензивных препаратов выводится из организма как через печень с желчью, так и через почки, причем на долю каждого из этих путей выведения приходится примерно по 50 %. Считается, что это обеспечивает безопасность применения спираприла у больных, страдающих печеночной и почечной недостаточностью [10].

#### Список литературы

1. 1999 WHO — ISH guidelines for the management of hypertension. *Hypertension* 1999; 11: 905–916.
2. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
3. Маньковский Б.Н. Лечение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. К.: Морион, 2001. 72 с.
4. Сиренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. К.: Морион, 2001. 176 с.
5. Dahlof B., Lindholm L.H., Hanssien L. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–1285.

Установлено, что спираприл может использоваться даже у больных с поражением почек, осложненных выраженной почечной недостаточностью. Доза препарата в этом случае должна составить 3 мг в сутки, что обеспечивает достаточный антигипертензивный эффект при клиренсе креатинина 10–30 мл/мин [10]. Не отмечено изменения фармакокинетики препарата и у больных с клинически значимыми нарушениями ее функции.

Следует отметить, что именно спираприлу как антигипертензивному препарату необходимо отдавать предпочтение при лечении больных с полиорганной патологией [10].

На основе результатов проведенных крупных рандомизированных исследований установлено, что оптимальной дозой спираприла для лечения больных с легкой и умеренной АГ является доза 6 мг 1 раз в сутки [5, 15]. Препарат вызывает регрессию гипертрофии миокарда в среднем на 13 % при лечении в течение 36 мес [12]. Эти результаты сопоставимы с таковыми при лечении другими препаратами группы иАПФ. Согласно опубликованным данным в целом частота побочных эффектов при лечении спираприлом составляет 3 % [15]. Препарат реже, чем другие иАПФ, вызывает кашель (в 0,9–1,8 %) [15], что считается его важным преимуществом. Головная боль наблюдается в среднем в 5,8 % случаев на фоне лечения спираприлом [6].

Приведенные данные свидетельствуют о достаточной эффективности спираприла у больных с мягкой и умеренной АГ и сопутствующим СД II типа. Переносимость препарата была удовлетворительной. Кашель как побочное действие у больных не наблюдался, а головная боль при лечении спираприлом наблюдалась у 2 (6,2 %) пациентов.

Препарат не оказывал неблагоприятного влияния на показатели углеводного обмена.

Таким образом, спираприл является эффективным антигипертензивным средством для лечения больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Препарат отличается хорошей переносимостью, низкой частотой побочных эффектов. Ингибитор АПФ спираприл — перспективный препарат для лечения больных артериальной гипертензией и сопутствующим сахарным диабетом. В недалеком будущем он займет достаточно важное место при лечении больных с данной патологией.

6. Collins R., Peto R., Mac Mahon S. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: Short-term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trial in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–838.

7. Сиренко Ю.М., Радченко Г.Д. Ангіотензивна ефективність спіраприлу та його вплив на ранкове підвищення артеріального тиску у хворих з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією. *Укр. мед. часопис* 2002; 6 (32): 60–63.

8. Hansson L., Lindholm L., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 35: 611–616.

9. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *New Engl. J. of Medicine* 2000; 324: 145–153.

10. Meredith P.A., Grass P., Guitard C., Elliot H. Pharmacokinetics of spirapril in renal impairment. *Blood Pressure* 1993; 2: 14–19.

11. Krachenbuhl S., Grass P., Surve A. Pharmacokinetics and hemodynamic effect of a single oral dose of the novel ACE inhibitor spirapril in patients with chronic liver disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 45: 247–253.

12. Otterstad J.E., Froeland G. Changes in left ventricular dimensions and hemodynamics during antihypertensive treatment with spirapril for 36 months. *Blood Pressure* 1994; 3, 2: 69–72.

13. Christensen H.R., Betz C., Grass P. et al. The pharmacokinetics of a new ACE — inhibitor spirapril and its main metabolite spiraprilate. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1989; 36, A: 301.

14. Guitard C., Alvisi V., Maibach E. et al. Placebo-controlled comparison of spirapril at 6, 12 and 24 mg/day in mild to severe essential hypertension. *Blood Pressure* 1994; 3, 2: 81–87.

15. Schmidt J., Kraul H. Применение спираприла у больных с артериальной гипертензией — клинический опыт в Германии. *Тер. архив* 2000; 10: 14–18.

#### ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБИТОРУ АПФ СПІРАПРИЛУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

*Ю.А. Байбакова*

Вивчено особливості клінічних та антигіпертензивних ефектів спіраприлу у 23 хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет II типу. Показано, що лікування препаратом супроводжується достатнім антигіпертензивним ефектом, задовільно переноситься хворими.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, спіраприл.

#### USE OF THE INHIBITOR ACE SPIRAPRILE AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS

*Yu.A. Bajbakova*

Peculiarities of clinical and antihypertensive spirapril effects at 32 patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type II have been studied. It was shown, that the therapy by spirapril was accompanied by sufficient antihypertensive effects, satisfactorily is endured by patients.

**Key words:** arterial hypertension, diabetes mellitus, spirapril.

## ВЛИЯНИЕ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОМ Q-ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

*О.А. Ефремова*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучено влияние стрептазы на функциональное состояние эндотелия у больных острым неосложненным инфарктом миокарда. Ежедневные наблюдения за больными позволили установить, что в первые сутки после фибринолиза уровни эндотелина-1 и тромбосана  $B_2$  повысились, а к концу госпитального периода — понизились. Уровень цГМФ и простаглицлина после введения стрептазы равномерно повышался. Выявлено снижение уровня тромбомодулина в плазме больных Q-инфарктом миокарда при поступлении их в стационар, что свидетельствовало о повреждении эндотелия. В динамике проводимой терапии происходило повышение концентрации растворимого тромбомодулина.

**Ключевые слова:** Q-инфаркт миокарда, стрептаза, эндотелин, тромбомодулин.

В исследованиях последних лет доказана корреляционная зависимость выраженности нарушений тромбоцитарного гемостаза от степени эндотелиальной дисфункции [1–3]. В норме эндотелий осуществляет препятствие коагуляции (свертыванию крови) и участвует в фибринолизе. Поверхность эндотелия обладает тромборезистентностью (одинаковый заряд поверхности эндотелия и тромбоцитов препятствует «прилипанию» — адгезии — тромбоцитов к стенке сосуда) [4, 5]. Эндотелием осуществляется образование простаглицлина, NO — естественных дезагрегантов, образование тканевого активатора плазминогена. На поверхности клеток эндотелия происходит экспрессия тромбомодулина — белка, способного связывать тромбин, — и гепариноподобных гликозаминогликанов [3].

Доказана патогенетическая общность всех острых проявлений коронарной болезни сердца (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ) с зубцом Q и без зубца Q): в их основе лежит единый морфологический субстрат — разрыв атеросклеротической бляшки в коронарной артерии с формированием на поверхности разрыва в начале тромбоцитарного, а затем и фибринового пристеночного тромба, обуславливающего весь симптомокомплекс клинических проявлений. В случае последовательной реализации всех стадий тромбогенеза с конечным образованием фибрин-полимера и построением фибринового каркаса тромба острый коронарный синдром, как правило, манифестирует развитием трансмурального (с зубцом Q) инфаркта миокарда (Q-ИМ) [6, 7].

Целью исследования явилось изучение влияния фибринолитической терапии (ФЛТ) на активность эндотелиальных факторов при остром ИМ (ОИМ).

**Материал и методы.** Изучено влияние ФЛТ на эндотелиальную дисфункцию у больных ОИМ путем определения уровней эндотелина-1 (ЭТ-1), циклического 3', 5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ), метаболита простаглицлина — 6-кето-простаглицлина  $F_{1\alpha}$  (6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$ ), тромбосана  $A_2$  (Тх $A_2$ ) и тромбомодулина (ТМ). Показатели эндотелиальной дисфункции были определены у 64 больных (19 жен. и 45 муж.) в возрасте (62,7±15,1) лет с острым неосложненным Q-ИМ. Уровень ЭТ-1, 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$ , Тх $B_2$ , цГМФ, а также ТМ в плазме крови определяли иммуноферментными методами с использованием тест-систем. У 34 больных в анамнезе отмечена гипертоническая болезнь II ст., у всех пациентов определена сердечная недостаточность IIА стадии по классификации Н.Д. Стражеско — В.Х. Василенко.

Первую группу составили 25 больных, которым проводили базисную терапию, включавшую в себя гепарин, аспирин, по показаниям нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики. Во 2-ю группу вошли 39 больных, которые получили стрептазу в дозе 1,5 млн. ЕД внутривенно капельно по схеме в течение 60 мин. ФЛТ проводили сразу после поступления больных в стационар, но не позднее 12 ч от момента появления болевого синдрома. По клинико-anamnestической картине группы были однородны. Показатели дисфункции эндотелия определяли до лечения, на 1, 7 и 17-е сутки Q-ИМ.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета научно-статистических программ (SSP). Определяли среднеарифметическое значение (M), среднеквадратичное (стандартное) отклонение ( $\sigma$ ). Различия между показателями определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** При поступлении больных в стационар выявлено выраженное повышение уровня ЭТ-1. У пациентов 1-й группы уровень ЭТ-1 до лечения составил  $(18,7 \pm 3,4)$  пг/мл, у пациентов 2-й группы —  $(17,5 \pm 2,8)$  пг/мл, что значительно превышает показатели нормы ( $p < 0,001$ ) (таблица).

ходного уровня и к 17-м — на 32,6 %, что свидетельствует об улучшении функционального состояния эндотелия в обеих группах больных к концу госпитального периода. Отмечено, что снижение ЭТ-1 при неосложненном течении ИМ у больных 1-й группы было равным. У пациентов 2-й группы после вве-

*Динамика показателей эндотелиальной дисфункции у больных неосложненным ИМ в зависимости от проводимой терапии*

Показатель	Срок исследования, сутки	Норма	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=39)		P <sub>1-2</sub>
			M±σ	p <sub>1</sub>	M±σ	p <sub>2</sub>	
ЭТ-1, пг/мл	До лечения	8,2±2,6	18,7±3,4		17,5±2,8		>0,05
	1		17,4±4,4	>0,05	19,7±4,1	<0,05	<0,05
	7		14,9±2,1	<0,001	16,1±4,2	>0,05	>0,05
	17		13,4±2,4	<0,001	11,8±3,8	<0,005	<0,05
цГМФ, пмоль/мл	До лечения	7,6±1,8	4,8±2,0		4,2±1,7		>0,05
	1		5,3±2,4	>0,05	4,4±1,9	>0,05	>0,05
	7		5,8±2,3	>0,05	6,3±2,5	>0,05	>0,05
	17		6,1±2,1	<0,05	6,9±2,1	<0,05	>0,05
ТxB <sub>2</sub> , пг/мл	До лечения	58,45±10,27	75,8±12,3		78,3±14,8		>0,05
	1		70,1±15,3	>0,05	80,4±13,9	>0,05	<0,001
	7		69,2±12,6	>0,05	65,3±11,7	<0,001	>0,05
	17		67,8±13,7	<0,05	60,5±9,8	<0,001	<0,05
6-кето-ПГF <sub>1α</sub> , пг/мл	До лечения	83,06±5,74	38,7±8,9		40,2±9,6		>0,05
	1		40,2±10,0	>0,05	41,1±8,7	>0,05	>0,05
	7		43,5±8,1	<0,05	46,8±10,8	<0,001	>0,05
	17		47,9±5,2	<0,001	55,7±7,3	<0,001	<0,001
ТМ, пг/мл	До лечения	40,0±15,3	19,4±8,8		18,9±9,8		>0,05
	1		20,8±8,2	>0,05	16,8±7,9	>0,05	>0,05
	7		24,6±7,5	<0,05	21,3±8,2	>0,05	>0,05
	17		27,1±8,7	<0,001	28,6±9,4	<0,001	>0,05

*Примечание.* p<sub>1</sub> — достоверность различий по отношению к показателю до лечения в 1-й группе; p<sub>2</sub> — во 2-й группе; p<sub>1-2</sub> — достоверность различий между идентичными показателями 1-й и 2-й групп.

Эти данные подтверждаются предыдущими исследованиями. Так, доказано, что содержание циркулирующего ЭТ-1 у пациентов ИБС увеличено, степень этого увеличения во многом определяется тяжестью заболевания. Особенно высоким уровень ЭТ-1 в плазме крови был у больных с ОИМ [8].

У пациентов 1-й группы, которым проводили базисную терапию, уровень ЭТ-1 в динамике наблюдения понижался в сравнении с исходным в 1-е сутки на 6,9 %, к 7-м суткам — на 20,3 %, к 17-м — на 28,3 %. У больных 2-й группы, которым проводили ФЛТ сразу при их поступлении в стационар, к окончанию 1-х суток уровень ЭТ-1 повысился на 12,6 %, к 7-м суткам — снизился на 8 % от ис-

ходного уровня. У пациентов 2-й группы, которым проводили ФЛТ сразу при их поступлении в стационар, к окончанию 1-х суток уровень ЭТ-1 повысился на 12,6 %, к 7-м суткам — снизился на 8 % от исходного уровня и к 17-м — на 32,6 %, что свидетельствует об улучшении функционального состояния эндотелия в обеих группах больных к концу госпитального периода. Отмечено, что снижение ЭТ-1 при неосложненном течении ИМ у больных 1-й группы было равным. У пациентов 2-й группы после вве-

2-й групп на 7-е сутки достоверных различий не выявило. Согласно проведенным ранее исследованиям, а также полученным в настоящей работе данным, максимальное увеличение уровня ЭТ-1 наступило в первые часы ОИМ и явилось одним из признаков дисфункции эндотелия, приводящей к преобладанию вазоспастических нарушений [2, 9, 10]. ФЛТ способствует более быстрому снижению уровня ЭТ-1 в течение госпитального периода, что можно считать важным компонентом нормализации эндотелиальной функции.

К известным маркерам вазоконстрикции относят и тромбоксан, который выделяется не только тромбоцитами, но и моноцитами. Данные литературы о влиянии ФЛТ на уровень тромбксана противоречивы. Нет убедительных данных об участии  $\text{TxB}_2$  в эффекте ФЛТ. В связи с этим представляет интерес исследование уровня  $\text{TxB}_2$  при ОИМ в динамике ФЛТ.

При поступлении больных в стационар выявлено выраженное повышение уровня  $\text{TxB}_2$ . У пациентов 1-й группы уровень  $\text{TxB}_2$  до лечения составил  $(75,8 \pm 12,3)$  пг/мл, у пациентов 2-й группы —  $(78,3 \pm 14,8)$  пг/мл, что значительно превышает показатели нормы. Предыдущие исследования свидетельствуют о том, что  $\text{TxA}_2$  является самым мощным естественным вазоспастическим и стимулирующим агрегацию тромбоцитов агентом. Его гиперпродукция способна вызвать спазм коронарной артерии в месте атеросклеротического сужения и последующее образование тромбоцитарного тромба, затем тромбирование сосуда с участием плазменных факторов свертывающей системы крови. Этому способствует повышение активности факторов свертывания и угнетение фибринолиза, имеющиеся уже в фазе образования инфаркта миокарда [1, 6].

У пациентов 1-й группы, которым проводили базисную терапию, уровень  $\text{TxB}_2$  в динамике наблюдения понижался в сравнении с исходным в 1-е сутки на 7,5 %, к 7-м суткам — на 8,7 %, к 17-м — на 10,6 % (таблица). У больных 2-й группы, которым была проведена ФЛТ, уровень  $\text{TxB}_2$  к окончанию 1-х суток несколько повысился (на 2,3 %), к 7-м суткам достоверно снизился на 16,6 %, к 17-м — на 22,7 %, что свидетельствует о снижении вазоспастических реакций и уменьшении процессов тромбообразования у больных обеих групп к концу госпитального периода. При сравнении степени снижения уровня  $\text{TxB}_2$  у больных 1-й и 2-й групп отмечено, что у больных, получавших ФЛТ, уровень  $\text{TxB}_2$  в 1-е сутки был несколько повышен, тогда как у больных 1-й группы наблюдалось его снижение. На 7-е и 17-е сутки уровень  $\text{TxB}_2$  снижается у больных обеих групп, при этом процент различия в сравнении с исходным показателем больше у паци-

ентов, которым проводили ФЛТ. Так, к 17-м суткам уровень  $\text{TxB}_2$  у больных 2-й группы достоверно ниже, чем у больных 1-й группы. Согласно литературным данным, а также проведенным исследованиям, максимальное увеличение уровня  $\text{TxB}_2$  наступило в 1-е сутки ОИМ и является одним из признаков дисфункции эндотелия, приводящей к преобладанию вазоспастических нарушений [9, 10]. Применение ФЛТ способствовало более быстрому снижению уровня  $\text{TxB}_2$  к концу госпитального периода ОИМ, что может свидетельствовать о значительном снижении выработки тромбоксана  $\text{A}_2$  ( $\text{TxA}_2$ ) после проведенной ФЛТ.

Кроме вазоконстрикторных медиаторов, эндотелием продуцируются вазодилаторы [4, 6, 9]. В просвете сосуда вазодилаторы оказывают важные системные воздействия, направленные на защиту сосудистой стенки и предупреждение тромбообразования: блокирование агрегации тромбоцитов, окисления липопротеидов низкой плотности, экспрессии молекул адгезии, «прилипания» моноцитов и тромбоцитов к стенке сосуда, продукции эндотелина и т. д. Влияние же ФЛТ при ОИМ на синтез и высвобождение таких эндотелиальных медиаторов, как простаглицлин и оксид азота, изучено недостаточно.

Результаты исследования веществ, обладающих вазодилатирующими свойствами, показали, что уровень цГМФ как маркера эндотелиального вазорелаксирующего фактора (оксида азота) у больных 1-й группы до лечения составил  $(5,8 \pm 2,3)$  пмоль/мл, у больных 2-й группы —  $(6,2 \pm 2,7)$  пмоль/мл, что значительно ниже показателей нормы. У пациентов 1-й группы, которым проводили базисную терапию, уровень цГМФ в динамике наблюдения повышался в сравнении с исходным к концу 1-х суток на 10,4 % (таблица), к 7-м суткам — на 20,8 %, к 17-м — на 27,1 %. У больных 2-й группы, которым была проведена ФЛТ, уровень цГМФ к окончанию 1-х суток повысился на 4,8 %, к 7-м суткам — на 50,0 %, к 17-м — на 64,3 %. При этом достоверных различий между показателями обеих групп не найдено. Повышение уровня цГМФ, более выраженное в группе больных, получивших стрептазу, приводит к релаксации сосудистых гладкомышечных клеток и ингибированию агрегации тромбоцитов.

Простаглицлин образуется в эндотелиальных клетках сосудов и является мощным системным вазодилатором и антиагрегантом, что обусловлено активацией в мембране тромбоцитов аденилатциклазного механизма, приводящего к увеличению в тромбоцитах содержания циклического АМФ, уменьшению свободного цитоплазматического кальция и снижению агрегационной способности тромбоцитов [1, 10].

Исследуемый уровень 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> до лечения у пациентов 1-й и 2-й групп достоверного различия не имел (таблица). У больных 1-й группы, получивших стандартную терапию, этот показатель до лечения составил (38,7±12,9) пг/мл, у больных 2-й группы — (40,2±11,6) пг/мл, что значительно ниже показателей нормы. У пациентов 1-й группы, которым проводили базисную терапию, уровень 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> в динамике наблюдения повышался в сравнении с исходным к концу 1-х суток на 3,9 %, к 7-м суткам — на 12,4 %, к 17-м — на 23,8 % (таблица). У больных 2-й группы, которым была проведена ФЛТ, уровень 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> к окончанию 1-х суток повысился на 2,2 %, к 7-м суткам — на 16,4 %, к 17-м — на 38,6 %. Отмечено, что повышение 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> при неосложненном течении ИМ у больных обеих групп было равномерным. При сравнении степени повышения уровня 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> у пациентов 1-й и 2-й групп очевидно, что процент различия в сравнении с исходным показателем больше у пациентов, которым проводили ФЛТ, к окончанию 17-х суток от начала терапии. В этот интервал времени уровень 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> у лиц 2-й группы достоверно выше, чем у лиц 1-й. При сравнении уровня 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> у пациентов 1-й и 2-й групп на 1-е и 7-е сутки достоверные различия не выявлены. В последних работах было показано, что концентрация 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> была снижена в плазме крови у больных ОИМ [9]. ФЛТ способствует более выраженному повышению уровня 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> к концу госпитального периода. Повышение уровня 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>, более выраженное у больных, получивших стрептазу, приводит к релаксации сосудистых гладкомышечных клеток и ингибированию агрегации тромбоцитов.

По данным литературы, в повреждении эндотелия и формировании эндотелиальной дисфункции принимают непосредственное участие растворимый Е-селектин и ТМ. Считается, что повышение уровня растворенного ТМ в плазме крови соответствует увеличению активности эндотелия [3]. Несмотря на длительный период изучения этой системы, систематических сведений о ней недостаточно для представления ее роли в развитии ИМ и его осложнений. К сожалению, до сих пор нет данных о влиянии стандартной кардиоваскулярной терапии на функционирование системы ТМ. Также нет данных об изменении системы ТМ под влиянием ФЛТ. Все это делает актуальным дальнейшие исследования в этой области.

Исследуемый в работе уровень ТМ у пациентов 1-й и 2-й групп до лечения достоверного различия не имел (таблица). У больных 1-й группы, получивших стандартную терапию, этот показатель до лечения составил (19,4±

8,8) пг/мл, у больных 2-й группы — (18,9±9,8) пг/мл, что значительно ниже показателей нормы. У пациентов 1-й группы, которым проводили базисную терапию, уровень ТМ в динамике наблюдения повышался в сравнении с исходным к концу 1-х суток на 7,2 %, к 7-м суткам — на 26,8 %, к 17-м — на 39,7 %. У больных 2-й группы, которым была проведена ФЛТ, уровень ТМ к окончанию 1-х суток понизился на 13,2 %, к 7-м суткам — повысился на 11,1 % от исходного, к 17-м — на 51,3 %, что свидетельствует о повышении выработки ТМ в результате проводимой терапии. Однако ФЛТ в этом случае к концу 1-х суток вызвала угнетение выработки ТМ, но в дальнейшем, возможно, благодаря нормализации функции эндотелия в случае неосложненного ИМ его концентрация в сыворотке крови увеличилась, при этом достоверных различий между показателями 1-й и 2-й групп за весь период наблюдения не выявлено. Повышение концентрации циркулирующего ТМ в сыворотке крови может свидетельствовать о большей возможности связывания им тромбина и, следовательно, о снижении прокоагулянтных свойств крови. В предыдущих исследованиях отмечалось, что растворимый ТМ имеет сильную обратную связь с ишемической болезнью сердца [1, 3]. Это подтверждает и проведенное нами исследование. Выраженное снижение уровня ТМ до лечения явилось фактором, приведшим к острому тромбозу венечных артерий. Проводимая терапия несколько усилила выработку ТМ, причем в группе пациентов, получавших ФЛТ, несмотря на снижение ТМ в 1-е сутки, в дальнейшем его уровень повышался более интенсивно и к концу госпитального периода достоверно не отличался от показателей 1-й группы.

Таким образом, небольшие количества растворимого ТМ в плазме больных ОИМ при поступлении их в стационар говорят, по-видимому, о повреждении эндотелия. Вследствие снижения экспрессии ТМ — мембранного кофактора тромбина — уменьшается активность антикоагулянтных систем, регулирующих свертывание крови, прежде всего активируемой тромбином системы протеина С [10]. Последующее повышение концентрации растворимого ТМ в группе неосложненного ИМ приводит к уменьшению риска осложнений в этой группе больных.

Результаты проведенного исследования позволили установить, что течение ОИМ сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции. При этом нарушается хрупкий гемостатический баланс, меняется фенотип эндотелиальных клеток из тромборезистентного в прокоагулянтное и вазоконстрикторное состояние.

**Выводы**

1. У больных неосложненным трансмуральным инфарктом миокарда при поступлении в стационар выявлено нарушение функционального состояния эндотелия, характеризующееся возникновением дисбаланса между эндотелиальными вазоконстрикторными и вазорелаксирующими факторами.

2. До лечения уровень эндотелина-1 и тромбоксана  $B_2$  у всех больных был повышен. В результате проводимой терапии в группе больных, леченных стандартной терапией, эти показатели равномерно снижались. В группе больных, получивших стрептазу, в первые сутки после фибринолиза произошло повышение уровней эндотелина-1 и тромбоксана  $B_2$ , затем их понижение, возможно, вследствие развивающейся компенсаторной

реакции со стороны эндотелия и однонаправленного воздействия проводимой терапии.

3. Результаты исследования веществ, обладающих вазодилатирующими свойствами, показали, что при неосложненном течении инфаркта миокарда на фоне проводимой терапии отмечается повышение уровней цГМФ и простаглицина, особенно в группе больных, получавших фибринолитическую терапию, что способствует снижению агрегации тромбоцитов и вазодилатации.

4. Выявлено снижение уровня тромбомодулина в плазме больных трансмуральным инфарктом миокарда при поступлении их в стационар, что свидетельствовало о повреждении эндотелия. В динамике проводимой терапии происходило повышение концентрации растворимого тромбомодулина.

**Список литературы**

1. Palmieri G.M.R. The endothelium in health and in cardiovascular disease. Health Sci. J. 1997; 16, 2: 136–141.
2. Затейщиков Д.А., Манушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. Кардиология 2000; 6: 14–17.
3. Кудряшова О.Ю., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений. Кардиология 2000; 8: 65–74.
4. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты. Кардиология 2001; 2: 50–58.
5. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. Clin. Cardiology 1997; 10, II: 3–10.
6. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковская Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг, 2000. 432 с.
7. Pepine C.J. Clinical implications of endothelial dysfunction. Clin. Cardiol. 1998; 21, 11: 795–799.
8. Gibbons G.H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. Am. J. Cardiol. 1997; 79, 5A: 3–8.
9. Hasdai D., Gibbons R.J., Holmes D.R. et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. Circulation 1997; 96: 3390–3395.
10. Verhaar M.C., Rabelink T.J. Endothelial function: strategies for early intervention. Cardiovasc. Drugs Ther. 1998; 12, 1: 125–134.

**ВПЛИВ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІУ ПРИ НЕУСКЛАДНЕНОМУ Q-ІНФАРКТІ МІОКАРДА**

*О.О. Єфремова*

Вивчено вплив стрептази на функціональний стан ендотелію у хворих на гострий неускладнений інфаркт міокарда. Щоденні спостереження за хворими дозволили встановити, що в першу добу після фібринолізу рівні ендотеліну-1 і тромбоксану  $B_2$  підвищилися, а до кінця госпітального періоду — знизилися. Рівень цГМФ та простаглиціну після введення стрептази рівномірно підвищувався. Виявлено зниження рівня тромбомодуліну в плазмі хворих на Q-інфаркт міокарда при надходженні їх до стаціонара, що свідчило про ушкодження ендотелію. У динаміці проведеної терапії відбувалося підвищення концентрації розчинного тромбомодуліну.

**Ключові слова:** Q-інфаркт міокарда, стрептаза, ендотелін, тромбомодулін.

**INFLUENCE OF FIBRINOLYTIC THERAPY ON THE ENDOTHELIN FUNCTION AT UNCOMPLICATED Q-MYOCARDIAL INFARCTION**

*О.А. Ефремова*

Influence of streptasa on a functional condition of endothelium at patients with the uncomplicated Q-myocardial infarction is investigated. Daily supervision over patients has allowed to establish, that in the first day after fibrinolysis there was an increase of levels ET-1 and  $TxB_2$ , then its downturn by the end of the hospital period. The level cGMF and prostacycline after introduction of streptasa in regular intervals raised. Decrease in a level of the trombomodulin in plasma of patients is revealed by Q-myocardial infarction at their receipt in a hospital that testified to damage of endothelium. In dynamics of spent therapy there was an increase of concentration soluble trombomodulin.

**Key words:** Q-myocardial infarction, streptasa, endothelin, trombomodulin.

Поступила 09.10.03

## АРИТМОГЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

*И.К. Латогуз, О.Д. Кучеренко, Ю.А. Вербельчук*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изложены современные представления об особенностях диагностики и лечения больных аритмогенной дисплазией правого желудочка. Показано, что важную роль в диагностике аритмогенной дисплазии правого желудочка играет комплексное обследование больных, которое должно включать в себя пункционную биопсию миокарда и магнитно-резонансную томографию. Среди методов лечения важное значение имеет терапия антиаритмическими препаратами III группы, в частности амиодароном и соталолом. Отмечено, что применение этих средств способствует улучшению выживаемости больных данной категории.

**Ключевые слова:** аритмогенная дисплазия правого желудочка, кардиомиопатия, внезапная смерть, амиодарон, соталол.

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) — это разновидность кардиомиопатии, при которой происходит постепенное замещение миокарда правого желудочка фиброзной или фиброзно-жировой тканью, что приводит к электрической нестабильности миокарда, возникновению злокачественных желудочковых аритмий [1, 2]. АДПЖ характеризуется значительной вариабельностью морфологических изменений, полиморфизмом клинической симптоматики и может быть диагностирована в любом возрасте [3]. Это заболевание сопряжено с достаточно высоким риском развития внезапной смерти, нередко носит семейный характер [4].

Установлено, что при АДПЖ в патологический процесс наиболее часто вовлекаются верхушка сердца, свободная стенка в области кольца трехстворчатого клапана и пульмонального гребешка. Изредка поражаются межжелудочковая перегородка и левый желудочек [1, 5].

При АДПЖ наблюдается скопление жировой и фиброзной ткани между эндо- и эпикардом, что создает предпосылки к развитию аневризм, нарушению сократительной функции и дилатации правого желудочка [5, 6].

Выделяют следующие стадии АДПЖ: бессимптомную, манифестную и декомпенсации [1, 7].

Наиболее частыми симптомами АДПЖ являются перебои в работе сердца, ощущение сердцебиения, боли в области сердца, одышка, пресинкопальные и синкопальные состояния, внезапная смерть у лиц молодого возраста. Клинические проявления возникают зачастую после интенсивной физической нагрузки. У трети больных при тщательном сборе анамнеза могут быть выявлены случаи вне-

запной смерти по неизвестным причинам в молодом возрасте у ближайших родственников [2, 5].

В целом клиническое обследование малоинформативно. При физикальном обследовании могут определяться расщепление II тона, систолический шум в III–IV межреберье справа от грудины [7, 8].

При ЭКГ-исследовании у больных наиболее часто встречаются изменения конечной части желудочкового комплекса, инверсия зубца Т в правых грудных отведениях, нарушение внутрижелудочковой проводимости, особенно полная блокада правой ножки пучка Гисса, нарастание длительности комплекса QRS при динамическом наблюдении. При суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру почти у всех больных регистрируется желудочковая экстрасистолия. Частота фибрилляции желудочков колеблется от 4 до 14 % [3, 6, 9, 10].

При рентгенографическом исследовании органов грудной клетки изредка наблюдается расширение сердечной тени за счет дуги легочной артерии без признаков перераспределения легочной циркуляции [1, 2].

Эхокардиографическими критериями «малых форм» АДПЖ является дискинезия нижней стенки или верхушки сердца, изолированное расширение выходящего тракта правого желудочка, увеличение его трабекулярности. Таким образом, эхокардиография представляется малочувствительным методом выявления АДПЖ [2, 5, 7].

Радионуклидная вентрикулография позволяет выявить сегментарные нарушения сократимости (наиболее часто в диафрагмальных, верхушечных и инфундибулярных сегментах правого желудочка) и снижение фракции выброса. Необходимо учитывать, что эти

изменения неспецифичны и поэтому должны быть сопоставлены с клинической картиной заболевания и данными других методов исследования. При коронарографии не удается обнаружить изменения в венечных артериях [2, 4].

Эндомиокардиальная биопсия повышает точность диагноза. Для подтверждения АДПЖ необходимо наличие более 20 % жировой ткани в двух образцах и более. Более низкий процент рассматривается как вероятность заболевания [5].

Магнитно-резонансная томография считается наиболее перспективным визуализирующим методом диагностики АДПЖ. Этот метод наиболее чувствителен при обнаружении дилатации правого желудочка, зон дискинезии в нем, регионарного истончения стенок, аневризм, участков с повышенной интенсивностью сигнала, что свидетельствует о наличии регионарной жировой инфильтрации [1, 11].

Выделяют «большие» и «малые» диагностические критерии АДПЖ [1–3]. К «большим» диагностическим критериям относятся: случаи АДПЖ в семейном анамнезе, доказанные аутопсией или эндомиокардиальной биопсией; наличие волны  $\Delta$ , широкий ( $>110$  мс) комплекс QRS в V1–V3; фиброзно-жировая инфильтрация при эндомиокардиальной биопсии при содержании фиброзной ткани  $>40$  %; значимая дилатация; снижение фракции выброса правого желудочка; сегментарное поражение правого желудочка с вовлечением левого; аневризмы правого желудочка.

«Малыми» диагностическими признаками являются: случаи внезапной смерти в молодом возрасте, а также АДПЖ, доказанные клиническими данными в семейном анамнезе; частые желудочковые экстрасистолы ( $>1000/24$  ч), эпизоды мономорфной желудочковой тахикардии с полной блокадой правой ножки пучка Гисса (ПБПНПГ), нарушение реполяризации в правых (V1–V3) прекардиальных отведениях у лиц старше 12 лет, не имеющих ПБПНПГ; увеличение ( $>3$  %) содержания жировой ткани, воспалительные лимфоцитарные инфильтраты в биоптате; умеренная дилатация правого желудочка без снижения фракции выброса.

Диагноз заболевания устанавливается при наличии 2 «больших», 1 «большого» и 2 «малых», 4 «малых» критериев [2, 5].

**Лечение.** Консервативная терапия больных АДПЖ сводится к купированию возникающих нарушений ритма сердца, особенно злокачественных, и профилактике внезапной смерти.

Для уменьшения риска внезапной смерти используются следующие методы:

- эмпирическая лекарственная терапия;
- абляция петли re-entry;
- имплантация дефибрилляторов.

При эмпирическом подходе к назначению препаратов больным АДПЖ предпочтение, по-видимому, следует отдавать амиодарону [12–14]. Его назначают в среднетерапевтических дозах 100–400 мг/сутки в течение длительного времени. Эффект проявляется спустя недели после назначения препарата. Амиодарон (кордарон) является единственным антиаритмическим препаратом (кроме  $\beta$ -блокаторов), достоверно уменьшающим риск внезапной смерти у больных группы риска. Прием антиаритмических препаратов I класса противопоказан больным с желудочковыми тахикардиями [6, 15]. Антиаритмические препараты II класса ( $\beta$ -блокаторы) не особенно эффективны при подавлении желудочковых эктопий или желудочковой тахикардии. Блокаторы  $\beta$ -рецепторов назначают, если аритмии обусловлены миокардиальной ишемией, особенно при физической нагрузке. Препараты уменьшают риск фибрилляции желудочков, улучшают общую выживаемость, снижают риск внезапной смерти [15].

Абляция петли re-entry, ответственной за возникновение устойчивых желудочковых тахикардий, в целом обладает ограниченной эффективностью у больных АДПЖ, и пока этот метод нельзя рекомендовать для широкого использования [16].

Имплантация дефибриллятора — наиболее эффективный метод подавления угрожающих жизни аритмий [6, 8, 15, 17]. Имплантируемый дефибриллятор-кардиовертер (ИДК) — устройство, напоминающее электрокардиостимулятор, — автоматически обнаруживает появление желудочковых тахикардий и с помощью дефибриллирующего разряда постоянного тока или антитахикардической электростимуляции автоматически их устраняет. У пациентов, перенесших клиническую смерть, ИДК снижает ее частоту до менее чем 2 % в течение года и менее чем 6 % — в течение 5 лет. Других столь же эффективных средств для снижения риска внезапной смерти сейчас нет [15, 17, 18].

Следует остановиться на особенностях оказания неотложной помощи больным АДПЖ с ИДК в случае внезапной остановки кровообращения. При этом основные реанимационные мероприятия проводят как обычно. Настраивают венозный доступ, интубируют трахею, проводят наружную дефибрилляцию. При стандартном расположении электродов для наружной дефибрилляции на верхушке сердца и на груди при электрическом разряде ток минует ИДК, не вызывая каких-либо его повреждений или отключения. После того как проведена сердечно-легочная реанимация, целесообразно проверить работу ИДК [7, 15].

Антиаритмические средства могут нарушать нормальную работу ИДК у больных

АДПЖ [15, 19]. Препараты могут изменять характеристики аритмии и, кроме того, величину энергии, необходимой для успешной дефибрилляции. При назначении больному с ИДК антиаритмических средств ему необходимо проверить пороги дефибрилляции после окончания нагрузочной фазы препарата, для того чтобы убедиться, что ИДК имеет необходимый запас энергии для дефибрилляции [15, 20].

Трансплантация сердца может быть рекомендована больным АДПЖ со стойкими желудочковыми тахикардиями или рефрактерной к лечению правожелудочковой недостаточностью [2].

Таким образом, в настоящий момент диагностика АДПЖ и лечение таких больных связаны с использованием современных ди-

агностических тестов, включающих в себя пункционную биопсию миокарда и магнитно-резонансную томографию. ЭКГ-методы и ультразвуковая диагностика дополняют обследование больных с АДПЖ и позволяют спрогнозировать дальнейшее течение заболевания.

Остается дискуссионным вопрос о наиболее эффективных препаратах, которые целесообразно использовать при лечении больных с этой патологией. В целом следует отметить, что антиаритмические препараты III класса имеют наибольшее значение для профилактики угрожающих жизни аритмий. Наиболее эффективными препаратами являются амиодарон и соталол [1, 16]. Эффективность остальных средств сомнительна.

### Список литературы

1. *Mc Kenna W., Thiene J., Nave A., Fontaliran A. et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia cardiomyopathy. *British Heart J.* 1994; 71, 3: 215.
2. *Jerlis L.M.* Dysplastic conditions of the right ventricular myocardium: Uhl's anomaly, arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *British Heart J.* 1993; 69, 2: 142.
3. *Thiene G., Nave A., Angelini A. et al.* Anatomoclinical aspects of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N.Y.*, 1990: 397–408.
4. *Bettini R., Furlanello F., Vergara G. et al.* Arrhythmologic study in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: prognostic implication in fit patients. *N.Y.*: Springer Verlag, 1990: 416–422.
5. *Федоров В.В.* Аритмогенная дисплазия сердца. *Мир медицины* 2000; 1–2: 22–24.
6. *Москаленко В.Ф., Кучеренко О.Д., Погорелов В.Н.* Аритмии: механизмы развития, диагностика, лечение; Под ред. И.К. Латогуза. К.: Здоров'я, 2001. 200 с.
7. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*; Ed. by E. Braunwald. *N.Y.*: W.B. Saunders Company, 1997. 680 p.
8. *Essentials of Cardiovascular Medicine*; Ed. by M. Freed, C. Grines. *N.Y.*: Physicians Press, 1994. 736 p.
9. *Малая Л.Т., Латогуз И.К., Мукляев И.Ю., Визир А.Д.* Ритмы сердца. Харьков: Основа, 1993. 656 с.
10. *Мешков А.П.* Аритмии сердца: диагностика и лечение. Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 1997; 6, 3: 6–13.
11. *Joudo S.A.* Progressive ECG changes in arrhythmogenic right ventricular disease. Evidence for an evolving disease. *Europ. Heart J.* 1996; 17: 1717–1722.
12. *Безюк Н.Н., Нагнибеда Е.Н.* Кордарон: эффективность или безопасность. *Укр. мед. часопис* 1998; V/VI, 3 (5): 97–102.
13. *Kudencbuk P., Cobb L., Copass M. et al.* Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 871–878.
14. *Мусеев В.С.* Лечение аритмий: общие подходы. *Клин. фармакология и терапия* 1997; 6, 3: 6–13.
15. *Fogoros R.* Antiarrhythmic Drugs. *N.Y.*: Blackweel Science, 1997. 190 p.
16. *Fontaine G., Frank R., Fontaliran F. et al.* Right ventricular Tachycardias. *N.Y.*, 1992; 1: 1–17.
17. *Голицин С.П.* Принципы фармакотерапии желудочковых нарушений ритма. *Клин. фармакология и терапия* 1997; 6, 3: 14–21.
18. *Аритмии сердца; В 3 т.; Под ред. В.Дж. Манделла. Т. 3. М.: Медицина, 1966. 464 с.*
19. *Members of the Sicilian Gambit.* The search for novel antiarrhythmic strategies. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1178–1196.
20. *Кушаковский М.С.* Нарушение сердечного ритма и проводимости. СПб.: Фолиант, 1999. 638 с.

### АРИТМОГЕННА ДИСПЛАЗІЯ ПРАВОГО ШЛУНОЧКА: ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

*І.К. Латогуз, О.Д. Кучеренко, Ю.О. Вербельчук*

Викладено сучасні уявлення про особливості діагностики та лікування хворих на аритмогенну дисплазію правого шлуночка. Вказано, що важливу роль в діагностиці аритмогенної дисплазії правого шлуночка відіграє комплексне обстеження хворих, яке повинно містити в собі пункційну біопсію міокарда та магнітно-резонансну томографію. Серед методів лікування важливе значення має терапія антиаритмічними препаратами III групи, а саме: аміодароном та соталолом. Відмічено, що призначення цих засобів сприяє покращанню виживаємості хворих даної категорії.

**Ключові слова:** аритмогенна дисплазія правого шлуночка, кардіоміопатія, раптова смерть, аміодарон, соталол.

## ARRYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA: PECULIARITIES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

*I.K. Latoguz, O.D. Kucherenko, J.A. Verbelchuk*

The modern aspects of diagnosis and treatment of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia have been presented. The important role in diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia plays the complex examination of patients, which should contain a puncture myocardium biopsy and magneto-resonance tomography. Among methods of treatment the relevant value have antiarrhythmic drugs of III group (amiodaronum and sotalolum). It's marked, that the prescribing of these drugs promotes improvement of a survival rate of these patients.

**Key words:** *arrhythmogenic right ventricular dysplasia, cardiomyopathy, sudden death, amiodaronum, sotalolum.*

Поступила 13.11.03

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛОМ И КАРВЕДИЛОЛОМ НА ПРОЦЕССЫ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

*П.Г. Кравчун, Е.Ю. Борзова, Нажар Салех Саид*

*Харьковский государственный медицинский университет*

У 89 больных с постинфарктным кардиосклерозом изучена динамика показателей, характеризующих объем левого желудочка, его геометрию и уровни цитокинов, под влиянием комбинированного лечения эналаприлом и карведилолом. В зависимости от фракции выброса были выделены группы с нарушенной (фракция выброса менее 40 %) и сохраненной (фракция выброса более 40 %) систолической функцией левого желудочка. При фракции выброса менее 40 % отмечаются более выраженная дилатация левого желудочка, увеличение массы миокарда и уменьшение толщины стенки левого желудочка, а также значительное увеличение уровня цитокинов. Предложенное сочетание препаратов обеспечивало улучшение сократимости миокарда, что подтверждено увеличением фракции выброса в обеих группах, уменьшением конечно-диастолических объема и размера и конечно-систолических объема и размера и уменьшением активности про- и противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует о замедлении процессов ремоделирования миокарда.

**Ключевые слова:** *постинфарктный кардиосклероз, ремоделирование миокарда, цитокины, карведилол, эналаприл.*

Перенесенный острый инфаркт миокарда влечет за собой функциональную и структурную перестройку левого желудочка (ЛЖ), которую принято называть постинфарктным ремоделированием миокарда. Суть этой перестройки состоит в том, что после повреждения и гибели части миокарда происходят процессы, ведущие к склерозированию погибших миоцитов, формированию фиброза, гипертрофии оставшихся миоцитов с изменением их взаиморасположения, изменению геометрии и размеров полости ЛЖ [1].

При позднем постинфарктном ремоделировании в процесс вовлекается преимущественно оставшийся непораженным сократительный миокард с дополнительным увеличением объема и дальнейшим расстройством геометрии ЛЖ. Благодаря увеличению систолического и диастолического объемов ЛЖ на фоне ранней дилатации ударный объем сохраняется, несмотря на снижение фракции вы-

броса. Однако увеличение объема и давления в ЛЖ, в свою очередь, способствует повышению нагрузки на его стенки, что стимулирует развитие гипертрофии миокарда и усугубляет его дилатацию [2–5]. Результатом этой перестройки является развитие систолической и диастолической дисфункции и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6].

Согласно современным представлениям, процессы постинфарктного ремоделирования миокарда и формирования ХСН тесно связаны с изменениями уровней про- и противовоспалительных цитокинов. В частности, доказано, что провоспалительные цитокины способны индуцировать нарушение контрактильной функции, приводя к рассогласованию β-адренергических рецепторов миокарда [7].

Из всего сказанного вытекает необходимость дальнейшего изучения и усовершенствования методов медикаментозной терапии ХСН с учетом влияния препаратов на процес-

сы ремоделирования миокарда как ведущего механизма развития ХСН у больных с постинфарктным кардиосклерозом.

Многими исследователями показано положительное влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и  $\beta$ -блокаторов [8, 9] на состояние цитокиновой активации при ХСН II–III функциональных классов (ФК), стабилизацию показателей систолической и диастолической функции ЛЖ. Абсолютно доказанным является их положительное влияние на такие «конечные точки», как продолжительность жизни, количество повторных госпитализаций, снижение риска развития повторных ишемических событий [10]. Однако механизмы влияния комбинации этих препаратов при ХСН у больных с постинфарктным кардиосклерозом не изучены.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния сочетанного применения иАПФ и  $\beta$ -блокаторов на уровни про- и противовоспалительных цитокинов и процессы постинфарктного ремоделирования ЛЖ.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находилось 89 больных (63 муж. и 26 жен.) в возрасте от 42 до 74 лет [средний возраст — (68,0 $\pm$ 4,2) года], проходивших лечение в 27-й клинической больнице г. Харькова и перенесших ранее (в сроке от 1 года до 8 лет) острый инфаркт миокарда с зубцом Q, подтвержденный документально. У всех пациентов имела место стабильная стенокардия II ФК (56 больных) и III ФК (33 больных). Фибрилляция предсердий была зарегистрирована у 23 больных. Умеренной и мягкой гипертензией страдали 35 обследованных.

У 53 пациентов, включенных в обследование, была диагностирована ХСН II ФК и у 36 — ХСН III ФК по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Контрольную группу составили 18 больных ИБС без явлений ХСН.

В исследование не включали больных, недавно перенесших (в течение ближайших 3 мес) острую левожелудочковую недостаточность, острый коронарный синдром и какие-либо воспалительные заболевания.

Наблюдение за больными осуществлялось в течение 3 нед: в среднем (19 $\pm$ 3) дня. Все пациенты получали терапию, включавшую в себя иАПФ эналаприл,  $\beta$ -блокатор карведилол, диуретики, дезагреганты, при необходимости сердечные гликозиды и нитропрепараты.

Структурно-функциональное состояние сердца и уровни цитокинов у больных оценивали до и после лечения.

Эхокардиографическое исследование проводили по общепринятой методике с помощью аппарата «Т1228» («Радмир», Украина) с определением следующих показателей: конечно-

диастолического размера (КДР) и объема (КДО), конечно-систолического размера (КСР) и объема (КСО), фракции выброса (ФВ), массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса относительной толщины стенки ЛЖ (2Н/D). Содержание в сыворотке крови фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), 6 (ИЛ-6) и 4 (ИЛ-4) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «ProCon» (Россия).

Полученные результаты обработаны статистически.

**Результаты и их обсуждение.** При исследовании структурно-функционального состояния миокарда до начала лечения у 39 больных выявлена систолическая дисфункция миокарда (ФВ менее 40 %), у 50 пациентов систолическая функция была сохранена (ФВ более 40 %). Отмечено увеличение показателей объемов и размеров ЛЖ в систолу и диастолу и ММЛЖ, причем у больных с ФВ менее 40 % более выраженное. 2Н/D у больных с явлениями систолической дисфункции оказался достоверно ниже, чем у пациентов с ФВ более 40 % (таблица). Следовательно, у больных с ФВ более 40 % процесс постинфарктного ремоделирования носит адаптивный характер, в то время как у больных с ФВ менее 40 % явно отмечаются признаки дезадаптации, о чем свидетельствуют более выраженная дилатация и гипертрофия ЛЖ. Об этом же говорит снижение показателей 2Н/D, отражающее истончение стенки ЛЖ, происходящее параллельно с увеличением ММЛЖ.

У всех обследованных было отмечено достоверное увеличение уровней ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-4. При этом рост данных показателей был более выраженным у больных с ФВ менее 40 %, что свидетельствует об активации экспрессии цитокинов по мере нарастания систолической дисфункции ЛЖ и совпадает с данными других авторов [11, 12].

На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика клинического состояния больных, что подтверждалось достоверным снижением ФК ХСН, отсутствием гипотонии или брадикардии. За время наблюдения не было случаев усугубления явлений сердечной недостаточности, развития острого инфаркта миокарда, смертельных исходов.

Проанализировав полученные результаты, мы отметили, что проводимая терапия обеспечивала увеличение сократимости миокарда (ФВ возросла в среднем на 18 %) и уменьшение объема и размеров ЛЖ, о чем свидетельствует достоверное уменьшение КДО (в среднем на 18,6 %), КДР (в среднем на 11,4 %), КСО (в среднем на 12,5 %), КСР (в среднем на 7,9 %). Изменений ММЛЖ и 2Н/D за период наблюдения не произошло. Параллельно с улучше-

*Показатели центральной гемодинамики и активности цитокинов у больных постинфарктным кардиосклерозом до и после лечения эналаприлом и карведилолом в зависимости от ФВ ( $M \pm m$ )*

Показатель	Контрольная группа (n=18)	Группа обследованных			
		с ФВ более 40 % (n=50)		с ФВ менее 40 % (n=39)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФВ, %	57,4±2,8	55,3±4,1	61,3±3,7*	35,4±3,6	44,4±3,1*
КДО, мл	120,4±5,2	156,6±7,7	125,3±6,4*	236,8±11,7	196,4±9,3*
КСО, мл	69,1±4,2	68,3±3,8	59,7±3,5*	120,8±9,9	108,7±8,4
КДР, см	5,4±0,4	5,800±0,311	4,90±0,34*	6,30±0,88	5,70±0,35
КСР, см	4,1±0,3	4,10±0,61	3,70±0,26*	4,89±0,29	4,60±0,32
ММЛЖ, г	132,00±10,01	141,8±9,1	131,3±8,4	229,8±17,6	216,8±12,6
2Н/D	0,37±0,03	0,39±0,01	0,36±0,01	0,29±0,01	0,28±0,02
ФНО-α, пг/мл	51,7±4,8	72,6±4,1	54,7±3,7*	90,1±6,6	72,7±4,9*
ИЛ-1β, пг/мл	29,7±2,4	46,6±7,8	39,4±6,2*	58,7±4,4	51,0±5,2*
ИЛ-6, пг/мл	31,15±3,70	51,6±4,4	46,5±4,2*	56,3±3,2	52,2±3,8
ИЛ-4, пг/мл	47,8±3,2	54,4±4,7	43,5±4,6*	89,8±4,2	76,3±4,3*

\*  $p < 0,05$  при сравнении показателей до и после лечения.

нием показателей центральной гемодинамики отмечено снижение уровней цитокинов. У пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ концентрация ФНО-α снизилась на 24,6 %, ИЛ-1β — на 15,5 %, ИЛ-6 — на 9,9 %, ИЛ-4 — на 20,4 %. Подобная картина имела место и у больных с ФВ менее 40 %, но снижение всех исследуемых показателей было менее выраженным. Так, содержание ФНО-α уменьшилось на 19,3 %, ИЛ-1β — на 13,4 %, ИЛ-6 — на 7,3 % и ИЛ-4 — на 16,2 % (таблица).

Отмечено, что у пациентов с исходной ФВ более 40 % исследуемые показатели, характеризующие объемы и размеры ЛЖ, достоверно снизились, у больных с ФВ менее 40 % достоверно снизился только показатель КДО. Кроме того, ФВ в обеих группах достоверно возросла. Поскольку ФВ представляет собой один из наиболее важных независимых предикторов смерти [13–15], такой ее заметный рост наряду с улучшением других показателей центральной гемодинамики и снижением уровней цитокинов, происходящим на фоне терапии иАПФ и β-блокаторами позволяет утверждать,

что эта комбинация обладает положительным влиянием на процессы ремоделирования миокарда, создавая тенденцию к переходу дезадаптивных процессов в адаптивные.

#### Выводы

1. У больных с постинфарктным кардиосклерозом отмечено значительное увеличение активности про- и противовоспалительных цитокинов с одновременным снижением сократимости миокарда и изменением геометрии левого желудочка, что наиболее выражено при снижении фракции выброса менее 40 %.

2. Сочетанное применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла и β-блокатора карведилола позволяет заметно улучшить структурно-функциональное состояние миокарда и снизить уровни про- и противовоспалительных цитокинов, тем самым положительно влияя на процессы ремоделирования левого желудочка.

3. Применение этого комплекса приводит к клиническому улучшению состояния больных и позволяет снизить функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

#### Список литературы

1. Флоря В.Г., Мареев В.Ю., Самко А.Н. и др. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с первичным поражением сердца. Кардиология 1997; 2: 10–15.
2. Никитин Н.П., Аляви А.Л., Голоскова В.Ю. и др. Особенности процесса позднего ремоделирования у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение. Кардиология 1999; 1: 54–58.
3. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения. Кардиология 1997; 5: 63–70.
4. Чукаева И.И., Корочкин И.М., Прохорова Т.Ф. и др. Антиишемический и противовоспалительный эффекты ингибиторов АПФ и их роль в ремоделировании сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда. Гедон Рихтер в СНГ 2001; 4: 48–51.

5. Мартынов А.И., Васюк Ю.А., Копелева М.В., Крикунов П.В. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: возможности бета-блокаторов. Кардиология 2001; 3: 79–82.
6. Oliverri R. Post-IM left ventricular remodeling. Mediografia 1997; 19: 57–61.
7. Munger M., Johnson B., Amber I. et al. Circulating concentration of proinflammatory cytokines in mild of moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am. J. Cardiol. 1996; 77: 723–727.
8. Зиц С.В., Скворцова И.М. Влияние эналаприла на гемодинамику и ремоделирование миокарда у пожилых больных постинфарктным кардиосклерозом и артериальной гипертонией. Кардиология 2001; 1: 39–41.
9. Дядык А., Багрий А., Самойлова О.И. и др. Применение эгилока (метопролола) у постинфарктных больных: влияние на ремоделирование левого желудочка. Ліки України 2003; 9: 35–38.
10. Серкова В.К., Берко Г.К., Вавринчук В.В. та ін. Застосування карведилолу та бісопрололу у хворих на ішемічну хворобу серця з початковими стадіями серцевої недостатності. Лік. справа 2001; 7: 158–160.
11. Визир А.Д., Визир В.А., Березин А.С. Иммуная и воспалительная активация как новая концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности (обзор литературы). Журн. АМН Украины 2000; 6, 2: 264–278.
12. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Роль системы цитокинов в патологии хронической сердечной недостаточности. Тер. архив 2001; 12: 82–84.
13. Florea V.G., Henein M.Y., Anker D. et al. Prognostic value of changes over time in exercise capacity and echocardiographia measurements in patients with chronic failure. Eur. Heart J. 2000; 20, 2: 146–153.
14. Сидоренко Б.А., Шарошина И.А., Романова Н.Е. и др. Клинико-инструментальная диагностика хронической сердечной недостаточности и ее медикаментозная терапия. Кардиология 2003; 1: 63–73.
15. Волков В.И., Саламех Х.Н., Кравчун П.Г. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении хронической сердечной недостаточности: влияние на активность цитокинов, эндотелина-1 и сократительную функцию левого желудочка. Лекарства — человеку 2002; XVII, 3: 119–126.

#### ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ЕНАЛАПРИЛОМ І КАРВЕДИЛОЛОМ НА ПРОЦЕСИ ПОСТІНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

*П.Г. Кравчун, О.Ю. Борзова, Нажар Салех Саїд*

У 89 хворих з постінфарктним кардіосклерозом вивчена динаміка показників, що характеризують об'єм лівого шлуночка, його геометрію і рівні цитокінів, під впливом комбінованого лікування еналаприлом і карведилолом. В залежності від фракції викиду були виділені групи з порушеною (фракція викиду менш ніж 40 %) і збереженою (фракція викиду більш ніж 40 %) систолічною функцією лівого шлуночка. При фракції викиду менш ніж 40 % відмічаються більш виражена дилатація лівого шлуночка, збільшення маси міокарда і зменшення товщини стінки лівого шлуночка, а також значне збільшення рівня цитокінів. Запропоноване поєднання препаратів забезпечувало поліпшення скоротності міокарда, що підтверджено збільшенням фракції викиду в обох групах, зменшенням кінцево-діастолічних об'єму та розміру й кінцево-систолічних об'єму та розміру і зменшенням активності про- і протизапальних цитокінів, що свідчить про уповільнення процесів ремоделювання міокарда.

**Ключові слова:** постінфарктний кардіосклероз, ремоделювання міокарда, цитокіни, карведилол, еналаприл.

#### INFLUENCE OF COMBINED THERAPY BY ENALAPRIL AND CARVEDILOL ON THE PROCESSES OF POSTINFARCTIONAL LEFT VENTRICULAR REMODELING

*P.G. Kravchun, E.Yu. Borzova, Najjar Saleh Said*

In 89 patients with postinfarctional cardiosclerosis the dynamics of indices, describing left ventricular volume and its geometry, levels of cytokines, under the influence of enalapril and carvedilol treatment were studied. Depending on ejection fraction, the groups with impaired (ejection fraction <40 %) and preserved (ejection fraction >40 %) left ventricular systolic function were divided. In patients with EF less than 40 % more pronounced left ventricular dilatation, increase of myocardium mass, decrease of left ventricular wall thickness and more prominent elevation of serum levels of cytokines were observed. The proposed combination of preparations provided the improvement of myocardial contractility, that was proved by the ejection fraction increase in both groups, decrease of end-diastolic volume, end-diastolic size, end-systolic volume and end-systolic size, levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, suggesting the slowdown of myocardial remodelling processes.

**Key words:** postinfarctional cardiosclerosis, myocardial remodeling, cytokines, carvedilol, enalapril.

*Поступила 04.11.03*

## ДИНАМИКА УРОВНЯ ПРО- И АНТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ И ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

*Н.А. Алексеенко*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Изучен уровень фактора некроза опухолей  $\alpha$ , интерлейкинов 1 $\beta$ , 6 и 10 в сыворотке крови больных с хронической сердечной недостаточностью под влиянием лечения метопролола тартратом и эналаприла малеатом. У всех больных до лечения были отмечены повышенные уровни фактора некроза опухолей  $\alpha$ , интерлейкинов 1 $\beta$  и 6 и сниженный уровень противовоспалительного цитокина — интерлейкина 10. Через 2 мес лечения отмечено достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов и тенденция к увеличению уровня интерлейкина 10. При этом снижение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови на фоне применения эналаприла малеата было более значимое, чем на фоне приема метопролола тартрата.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, цитокины, метопролола тартрат, эналаприла малеат.

Исследования последних лет свидетельствуют о важном значении иммунного воспаления в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН). Особое внимание в развитии синдрома сердечной недостаточности (СН) уделяют роли гиперпродукции провоспалительных цитокинов, а именно: фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов 1 $\beta$  и 6 (ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6), которые являются наиболее важным классом биологически активных веществ, оказывающих иммунорегуляторное действие. Известно, что цитокины влияют на развитие и прогрессирование ХСН путем прямого повреждающего действия на кардиомиоциты и периферические ткани организма и модулирования активности нейрогуморальной системы, функции эндотелия и других факторов [1]. Экспериментально показано, что повышенная активность симпатико-адреналовой и ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы стимулирует продукцию ФНО- $\alpha$  [2], который способствует гиперпродукции ИЛ-1 $\beta$ , а тот, в свою очередь, стимулирует образование ИЛ-6 [3].

Целью исследования явилось изучение динамики уровней про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с ХСН на фоне лечения  $\beta$ -адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

**Материал и методы.** Обследовано 67 мужчин в возрасте от 41 до 78 лет с ХСН I–III функ-

ционального класса (ФК) по классификации NYHA, перенесших 1 мес назад острый инфаркт миокарда. Больные были разделены на три группы: 1-я — 12 (18 %) больных с ХСН I ФК, 2-я и 3-я — по 28 (41 %) больных с ХСН II и III ФК соответственно. В исследование не включали пациентов с сопутствующими воспалительными, онкологическими и иммунокомплексными заболеваниями. Контрольную группу составили 25 практически здоровых мужчин.

Назначение исследуемых препаратов проводили на фоне подобранных стабильных доз нитратов, антиагрегантов, липидкорректирующих препаратов и при необходимости сердечных гликозидов и диуретиков.

В зависимости от вида получаемой терапии больные были разделены на три группы: А — 31 (46 %) пациентов, принимавших на фоне стандартной терапии иАПФ (эналаприла малеат) и  $\beta$ -адреноблокатор (метопролола тартрат), В — 19 (28 %) пациентов, получавших иАПФ, С — 17 (26 %) пациентов, принимавших  $\beta$ -адреноблокатор.

Метопролола тартрат (вазокардин, «Slovakofarma», Словакия) назначали по 25–100 мг в сутки, эналаприла малеат (инворил, «Ranbaxy», Индия) — по 2,5–10,0 мг в сутки. Дозы препаратов подбирали индивидуально методом титрования до эффективной поддерживающей дозы.

Обследование включало в себя общеклинические методы, электрокардиографию в дина-

мике. Сывороточные концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-10 определяли твердофазовым иммуноферментным методом («Протеиновый контур», Россия) до лечения и через 2 мес терапии.

Результаты исследования обработаны статистически.

**Результаты и их обсуждение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что во всех группах наблюдения концентрации провоспалительных цитокинов, а именно: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 — были повышены и достоверно отличались от таковых группы контроля ( $p < 0,05$ ). При этом по мере увеличения степени тяжести СН их уровень недостоверно увеличивался ( $p > 0,05$ ): для ИЛ-1 $\beta$  статистически достоверные различия были выявлены только для III ФК ХСН (табл. 1).

ФК ХСН, что может быть связано с истощением запасов данного цитокина.

При анализе динамики уровней провоспалительных цитокинов на фоне проводимой терапии (табл. 2) было отмечено, что во всех группах наблюдения концентрации ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 достоверно снизились ( $p < 0,05$ ). Содержание ИЛ-1 $\beta$  также уменьшилось, статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ) были выявлены в группах А и В. Отмечено, что в сыворотке больных, получавших в схеме терапии инворил, уровень ФНО- $\alpha$  снизился на 72 % от исходного, ИЛ-1 $\beta$  — на 60 % и ИЛ-6 — на 52 %. В сыворотке больных, которые на фоне стандартной терапии принимали инворил и вазокардин, уровень ФНО- $\alpha$  снизился на 57 %, ИЛ-1 $\beta$  — на 37 % и ИЛ-6 — на 36 %. Эффективность лечения больных группы С была ниже,

Таблица 1. Показатели системы цитокинов у больных с ХСН до лечения, пг/мл

Цитокин	Группа			
	контрольная	1-я	2-я	3-я
ФНО- $\alpha$	42,12 $\pm$ 5,50	173,17 $\pm$ 49,07 <sup>#</sup>	233,42 $\pm$ 51,14 <sup>#</sup>	257,27 $\pm$ 67,91 <sup>#</sup>
ИЛ-1 $\beta$	36,65 $\pm$ 3,45	143,35 $\pm$ 20,88 <sup>#</sup>	174,45 $\pm$ 19,78 <sup>#</sup>	269,14 $\pm$ 53,30 <sup>#*</sup>
ИЛ-6	16,54 $\pm$ 3,35	125,06 $\pm$ 24,35 <sup>#</sup>	133,65 $\pm$ 18,33 <sup>#</sup>	162,65 $\pm$ 28,65 <sup>#</sup>
ИЛ-10	58,71 $\pm$ 5,13	19,6 $\pm$ 4,3 <sup>#*</sup>	7,46 $\pm$ 3,80 <sup>#</sup>	5,1 $\pm$ 1,7 <sup>#</sup>

Примечание.  $p < 0,05$  по сравнению с показателем: \* у больных 2-й группы; # в контрольной группе.

ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином, его основное свойство — подавление выработки провоспалительных цитокинов, таких, как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  [3]. Нами проанализирован уровень активности ИЛ-10 в сыворотке крови больных и выявлено, что он достоверно отличался от такового в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Достоверные различия отмечены при анализе активности ИЛ-10 по группам наблюдения только у лиц I ФК ХСН, но определялась тенденция к его снижению по мере увеличения

чем в предыдущих группах. Так, концентрация ФНО- $\alpha$  уменьшилась на 40 %, ИЛ-1 $\beta$  — на 18 % и ИЛ-6 — на 33 % от исходных данных.

Анализа уровня ИЛ-10 по группам наблюдения в зависимости от вида терапии не проводилось, так как после лечения данный показатель достоверно не изменился, но была отмечена тенденция к его увеличению.

Так, динамика концентрации ИЛ-10 (пг/мл) под влиянием терапии иАПФ и  $\beta$ -адреноблокаторами была следующей:

Таблица 2. Показатели системы цитокинов у больных ХСН на фоне различных схем лечения, пг/мл

Цитокин	Группы наблюдения			
	А	В	С	
ФНО- $\alpha$	до лечения	141,21 $\pm$ 33,10	155,34 $\pm$ 40,96	279,05 $\pm$ 43,26
	после лечения	61,10 $\pm$ 13,52*	43,94 $\pm$ 15,80*	167,19 $\pm$ 35,50*
ИЛ-1	до лечения	173,18 $\pm$ 20,68	208,17 $\pm$ 37,57	163,96 $\pm$ 25,80
	после лечения	108,69 $\pm$ 22,66*	82,20 $\pm$ 14,31*	134,70 $\pm$ 30,63
ИЛ-6	до лечения	142,36 $\pm$ 19,06	110,77 $\pm$ 14,43	153,21 $\pm$ 20,73
	после лечения	91,80 $\pm$ 12,67*	53,50 $\pm$ 2,10*	102,18 $\pm$ 8,73*

Группа наблюдения	До лечения	После лечения
1-я	19,6±4,3	19,98±4,54
2-я	7,46±3,80	11,23±4,43
3-я	5,1±1,7	17,30±7,34

Гиперпродукция провоспалительных цитокинов у больных с ХСН объясняется, вероятно, высокой активностью симпатико-адреналовой системы. В литературе представлены данные, касающиеся изменения уровня катехоламинов на различных стадиях прогрессирования ХСН, причем уровень циркулирующих медиаторов симпатико-адреналовой системы прямо пропорционален тяжести ХСН [4]. Известно, что норадреналин совместно с ангиотензином II стимулирует активацию синтеза цитокинов. Этот факт объясняет высокий уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у наблюдаемых нами больных и эффективность применения в схеме терапии β-адреноблокаторов. Относительно низкий эффект вазокардина в нашем исследовании можно объяснить более длительным сроком, необходимым для подбора эффективной поддерживающей дозы β-адреноблокаторов.

Также более эффективное влияние иАПФ на снижение уровня провоспалительных цитокинов можно объяснить способностью этой группы препаратов положительно воздействовать на иммунную систему организма. Некоторыми исследователями на культуре клеток моноцитов был показан иммуномодулирующий

эффект таких иАПФ, как каптоприл, периндоприл, беназеприл, эналаприл и фозиноприл [5, 6]. Этот факт позволяет утверждать, что иАПФ способны снижать уровень провоспалительных цитокинов не только благодаря гемодинамической разгрузке миокарда и снижению диастолического стресса, но и вследствие подавления синтеза цитокинов воспаления как в кардиомиоцитах, так и в других источниках. Антицитокиновый эффект иАПФ, скорее всего, опосредован снижением синтеза ангиотензина II, стимулирующего выработку ФНО-α [7].

Таким образом, высокая эффективность иАПФ у больных с ХСН может быть обусловлена не только модулирующим нейрогуморальным влиянием, но и частично противовоспалительным.

### Выводы

1. Прогрессирование хронической сердечной недостаточности сопровождается увеличением содержания провоспалительных цитокинов и снижением — противовоспалительных в сыворотке крови.

2. Курс стандартной терапии, включавшей в себя иАПФ инворил и/или β-адреноблокатор вазокардин, способствует уменьшению содержания фактора некроза опухолей α, интерлейкинов 1β и 6 и увеличению уровня интерлейкина 10 в сыворотке крови больных с хронической сердечной недостаточностью.

### Список литературы

1. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б., Маркин С.С. Фактор некроза опухолей в плазме крови и морфофункциональные параметры сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца под влиянием лечения. Тер. архив 2003; 2: 54–58.
2. Anker S.D., Chua T.P., Ponikowski P. et al. Hormonal changes and metabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. Circulation 1997; 96: 526–534.
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа: Учеб.-метод. пособие. М., 2001. 160 с.
4. Murray D.R., Prabhu S.D., Chandrasecar B. Chronic β-adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokines expression. Circulation 2000; 101: 2338–2346.
5. Samsonov M., Nasonov E., Werner-Felmayer G. et al. Captopril and the effect of interferon gamma on monocytes. Arch. Intern. Med. 1993; 153: 1138–1142.
6. Liu L., Zhao S.-P. The changes of circulating tumor necrosis factor levels in patients with congestive heart failure influenced by therapy. Intern. J. Cardiol. 1999; 69: 77–82.
7. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при СН: новая теория старого заболевания? Серд. недостаточность 2000; 1, 4: 7–12.

### ДИНАМІКА РІВНЯ ПРО-І ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ β-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ ТА ІНГІБІТОРАМИ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ

*Н.О. Алексєнко*

Вивчено рівень фактора некрозу пухлин α, інтерлейкінів 1β, 6 та 10 у сироватці крові хворих з хронічною серцевою недостатністю при застосуванні метопрололу тартрату і еналаприлу малеату. У всіх хворих до лікування були відмічені підвищені рівні фактора некрозу пухлин α, інтерлейкінів 1β і 6 і знижений рівень протизапального цитокіну — інтерлейкіну 10. Через 2 міс лікування відмічено достовірне зниження рівня прозапальних цитокінів і тенденція до збільшення рівня інтерлейкіну-10. При цьому зниження рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові на тлі застосування еналаприлу малеату було більш значуще, ніж на тлі застосування метопрололу тартрату.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, цитокини, метопрололу тартрат, еналаприлу малеат.

**DYNAMICS OF PRO- AND ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES LEVEL IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AFTER TREATMENT BY  $\beta$ -ADRENOBLOCKERS AND ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS***N.A. Alekseenko*

The level of pro- and antiinflammatory cytokines in the blood serum have been studied at patients with chronic heart failure after treatment by metoprolol and/or enalapril. It's established that all patients had high levels of such proinflammatory cytokines as TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and low levels of such anti-inflammatory cytokine as IL-10 in the serum before beginning of treatment. The levels of proinflammatory cytokines were significantly lowered and we established the tendency of increase IL-10 after two month of treatment. The enalapril reduced the levels of proinflammatory cytokines in the serum more effectively than metoprolol.

**Key words:** *chronic heart failure, cytokines, metoprolol, enalapril.*

Поступила 20.11.03

**РОЛЬ СИМВАСТАТИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ***К.Р. Абидова**Институт терапии АМН Украины, г. Харьков*

Исучено влияние симвастатина при остром коронарном синдроме на выраженность ишемии миокарда и липидный профиль пациентов. По данным Холтеровского ЭКГ уже через 3 нед применения симвастатина отмечено достоверное снижение частоты эпизодов «немой» и болевой ишемии миокарда. К концу первой недели терапии симвастатином обнаружены благоприятные изменения в липидном спектре плазмы крови. Установлено, что применение симвастатина при остром коронарном синдроме целесообразно для коррекции нарушений липидного обмена и миокардиальной ишемии.

**Ключевые слова:** *острый коронарный синдром, ишемия миокарда, липиды крови, симвастатин.*

По результатам крупных рандомизированных исследований конца XX в., в которых профилактическое действие статинов изучалось в сравнении с плацебо, и по данным наблюдения за большими группами пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2], установлено, что одно из важнейших мест во вторичной профилактике ИБС принадлежит ингибиторам 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ КоА) — редуктазы-статином. Однако до последнего времени по различным причинам статины используются только у небольшого количества больных ИБС из числа тех, кому они, безусловно, показаны [3]. Считается, что одним из путей расширения количества больных, принимающих статины, является их назначение в период госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) — нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q [4–6]. Однако конкретных исследований различных эффектов статинов, назначенных при обострении ИБС, до недавнего времени не было.

Цель настоящей работы состояла в клинической оценке эффективности применения одного из хорошо известных статинов — симвастатина — у больных, экстренно госпитализированных в клинику по поводу ОКС.

**Материал и методы.** В исследование было включено 72 больных с ОКС без подъемов ST сегмента на ЭКГ и с нормальными и умеренно повышенными уровнями липидов: уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) — от 2,5 до 5,8 ммоль/л. У 32 (44,4 %) больных имелось указание на перенесенный инфаркт миокарда. Всем пациентам в первые 24 ч госпитализации назначали препарат «Вазилип» («Симвастатин») производства фирмы KRKA (Словения) в суточной дозе 20 мг 1 раз в сутки в вечернее время. На 7-е сутки проводили коррекцию дозы на основании повторного определения уровня ХС ЛПНП. Целевым уровнем ХС ЛПНП при подборе дозы была концентрация в 2,6 ммоль/л.

Сопутствующая стандартная терапия включала в себя также антиангинальные препараты (нитраты, бета-адреноблокаторы), аспирин (325 мг в первые сутки при отсутствии противопоказаний, в дальнейшем 100 мг в сутки), фраксипарин подкожно. Основную терапию антиангинальными препаратами по возможности в течение периода наблюдения не изменяли.

Контрольную группу составили 24 пациента с ОКС, которым в ранние сроки заболевания не назначали гиполипидемические препараты.

При сравнении двух групп больных такие показатели, как наличие факторов риска в анамнезе (в том числе артериальную гипертензию, сахарный диабет и др.), характеристику настоящего обострения ИБС, а именно: длительность периода нестабильности течения заболевания, время от приступа стенокардии, послужившего поводом к госпитализации до момента включения в исследование, — статистически значимо не различались.

Кровь для биохимического исследования брали из локтевой вены после 12 ч голодания. Показатели липидного обмена — общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) — определяли ферментативным методом на анализаторе «Corona» (Швеция) с использованием наборов фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия). Содержание в плазме ХС ЛПНП рассчитывали по формуле

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/5).$$

Все исследования проводили при поступлении в клинику (что соответствовало 1-му дню приема симвастатина), а также на 7-й, 21-й день пребывания в стационаре.

Суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ) по методу Холтера осуществляли с использованием монитора ЭКГ фирмы «Kontron system». Критериями переходящей ишемии миокарда считали горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST, а также его подъем на 1 мм и более через 0,08 с после точки продолжительностью не менее 1 мин, сопровождавшиеся (болевая) или не сопровождавшиеся (безболевая) ангинозным синдромом или его эквивалентами. Повторные мониторирования ЭКГ проводили на 4, 7 и 21-е сутки.

Статистическую обработку материала производили с использованием программы статистического анализа Statistica (StatSoft Inc, США). При этом вычисляли критерий Стьюдента для оценки достоверности различий между попарно связанными вариантами и независимыми выборками.

**Результаты.** До лечения средняя частота приступов стенокардии у пациентов основной группы составляла  $(14,4 \pm 1,1)$  в неделю. Для купирования этих состояний был необходим прием  $(19,3 \pm 2,1)$  таблетки нитроглицерина в неделю.

Согласно данным СМ ЭКГ в основной группе в 1-е сутки заболевания преобладала переходящая безболевая ишемия миокарда (ББИМ). Эпизоды переходящей болевой ишемии миокарда (БИМ) были выявлены по данным СМ ЭКГ у 64 (88,9 %) больных с ОКС. В контрольной группе результаты были сходными (табл. 1).

На 4-е сутки лечения в основной группе отмечено достоверное снижение частоты приступов стенокардии на 27 % [ $(3,6 \pm 1,1)$  до  $(1,1 \pm 0,6)$  приступов в день,  $p < 0,05$ ], количества употребляемого нитроглицерина [ $(8,4 \pm 2,2)$  до  $(2,3 \pm 1,0)$  таблетки в сутки ( $p < 0,05$ ). Кроме того, проводимая терапия (и в основной, и в контрольной группе) способствовала снижению как количества, так и суммарной продолжительности эпизодов БИМ уже на 4-е сутки, что может быть объяснено проводимой антиишемической и антикоагулянтной терапией. В последующем длительность БИМ уменьшалась только в основной группе. К концу 3-й недели приема симвастатина продолжительность таких эпизодов в сравнении с исходным уровнем значительно сократилась — до  $(3,0 \pm 1,2)$  мин ( $p < 0,001$ ).

Согласно данным СМ ЭКГ суммарная продолжительность и количество эпизодов «немой» ишемии уменьшались не столь быстро. Так, только через 7 сут уменьшилась суммарная продолжительность таких эпизодов, а через 21 сут — и их количество.

В целом антиангинальный эффект был хорошим у 58 (80 %) больных. Эти пациенты отмечали уменьшение количества, интенсивности и длительности приступов стенокардии в 2 раза и более, снижение потребности в нитроглицерине не менее чем на 50 %. 38 (53 %) больных с прогрессирующей стенокардией напряжения,

Таблица 1. Показатели СМ ЭКГ у больных ОКС основной и контрольной группы ( $M \pm t$ )

Показатель СМ ЭКГ	Группа	1-е сутки	4-е сутки	7-е сутки	21-е сутки
Количество эпизодов БИМ	Основная	$4,0 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,8^*$	$1,9 \pm 1,1$	$1,5 \pm 1,2$
	Контрольная	$4,2 \pm 1,0$	$1,6 \pm 0,7^*$	$1,8 \pm 1,2$	$1,5 \pm 1,0$
Суммарная продолжительность БИМ, мин	Основная	$11,9 \pm 2,2$	$4,8 \pm 2,4^*$	$6,8 \pm 1,4$	$3,0 \pm 1,2^\#$
	Контрольная	$13,1 \pm 1,8$	$7,8 \pm 1,7^*$	$10,0 \pm 2,2$	$8,4 \pm 2,0$
Количество эпизодов ББИМ	Основная	$10,2 \pm 1,5$	$8,8 \pm 1,7$	$7,2 \pm 1,3$	$4,2 \pm 1,1^*$
	Контрольная	$9,8 \pm 2,0$	$8,6 \pm 1,9$	$7,0 \pm 1,9$	$5,8 \pm 1,6$
Суммарная продолжительность ББИМ, мин	Основная	$49,7 \pm 14,1$	$41,0 \pm 10,2$	$17,4 \pm 7,0^*$	$13,2 \pm 7,8^*$
	Контрольная	$38,6 \pm 14,5$	$43,4 \pm 12,1$	$28,9 \pm 10,1$	$27,4 \pm 9,5$

Примечание. Достоверность различий показателя до и в процессе лечения: \* $p < 0,05$ ; #  $p < 0,01$ .

постоянно принимавших антиангинальные препараты (нитраты пролонгированного действия), перешли на эпизодический их прием. У 14 (20 %) больных на фоне приема симвастатина заметного урежения приступов стенокардии и эпизодов ББИМ не наблюдалось.

У больных, получавших симвастатин, происходило быстрое (начиная с 7-х суток) и достоверное снижение ОХС и ХС ЛПНП, которое достигало максимальных значений на 21-й день (табл. 2).

Таблица 2. Влияние курсовой терапии симвастатином на показатели липидного обмена у больных ОКС, ( $M \pm m$ ) мг/дл

Показатель липидного обмена	Исходный уровень	7-е сутки	21-е сутки
Общий ХС	193,9±8,7	170,1±7,7*	161,7±9,6*
ХС ЛПВП	38,4±1,2	35,8±1,3	42,2±1,4*
ТГ	148,8±7,8	156,8±6,6	151±9,1
ХС ЛПНП	125,6±8,6	101,3±6,2*	89,3±8,0*

\*  $p < 0,05$  при сравнении показателя до и после лечения.

В динамике лечения отмечается благоприятное воздействие препарата на уровень ХС ЛПВП, характеризующееся его достоверным повышением на 9,8 % к концу 3-й недели. Причем в основной группе прослеживалась четкая корреляция между конечной концентрацией ХС ЛПВП и исходным уровнем этого показателя в плазме крови ( $r=0,507$ ;  $p < 0,05$ ). Гипохолестеринемический эффект симвастатина у больных с ОКС проявился существенным снижением уровня ХС ЛПНП на 28,9 % ( $p < 0,01$ ) и уменьшением содержания ОХС на 16,6 % ( $p < 0,05$ ). Уровень ТГ под влиянием проведенного лечения достоверно не изменялся. Нормализация уровня ХС ЛПВП отмечена к 21-му дню лечения у 34 (44 %) больных ОКС. Достоверных изменений показателей липидного обмена в контрольной группе не наблюдалось.

Клиническое улучшение состояния больных (уменьшение количества приступов стенокардии в течение первых 2–4 сут) сочеталось с благоприятными изменениями в липидном спектре плазмы. У этих лиц снижался уровень ОХС, ТГ, ХС ЛПНП. У больных с недостаточным клиническим эффектом подобных благоприятных изменений в липидном спектре крови не наблюдалось, наоборот, через 21 день приема симвастатина отмечался незначительный прирост содержания ОХС и ХС ЛПНП ( $p > 0,05$ ).

С увеличением содержания ОХС в крови увеличивалась также и длительность ББИМ. Так, у больных с нормальным уровнем ОХС длительность ББИМ составила ( $11,1 \pm 2,3$ ) мин. У больных с умеренной гиперхолестеринемией (уровень ХС ЛПНП — 3,3–4,1 ммоль/л) ее про-

должительность была примерно в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), а с выраженной гиперхолестеринемией (уровень ХС ЛПНП — более 4,1 ммоль/л) — в 3 раза больше, чем у пациентов с нормальным уровнем ОХС. У больных с сочетанием повышенного содержания ОХС и ТГ длительность ББИМ была максимальной — ( $27,8 \pm 4,8$ ) мин.

**Обсуждение.** Направления и методы профилактики обострений ИБС определяются возможными патогенетическими механизмами возникновения ОКС. Среди этих механиз-

мов выделяют: ослабление оболочки богатой липидами бляшки и ее разрыв, воспалительная и иммунная реакции в бляшке, выделение тканевого фактора из бляшки, повышенная агрегационная способность тромбоцитов, дисфункция эндотелия, как локальная, так и генерализованная, сопутствующая атеросклеротическому процессу и гиперлипидемии [2, 7, 8]. Меры профилактики дестабилизации течения ИБС должны быть направлены на один или все перечисленные факторы в целях предупреждения разрыва бляшки и тромбообразования. В исследованиях [4, 7] оцениваются такие уже подтвержденные или предполагаемые свойства статинов: влияние на процессы, способствующие стабилизации атеросклеротической бляшки, улучшение функционального состояния эндотелия, антитромботические эффекты и действие на вязкость крови.

Улучшение (восстановление) эндотелий-зависимых дилататорных реакций, возможно, является именно тем эффектом статинов, которым можно объяснить опережение клинического эффекта по отношению к анатомическим изменениям в коронарной артерии. Полученные в данном исследовании результаты позволяют предполагать, что уменьшение продолжительности болевой ишемии к исходу 3-й недели терапии симвастатином может быть обусловлено улучшением функции эндотелия благодаря снижению уровня ОХС и ХС ЛПНП. Согласно полученным данным уже на 7-е сутки лечения статинами отмечались положительные изменения в липидном спектре крови при ОКС (уменьшение содержания ОХС и ХС ЛПНП). Столь раннее и выраженное проявление гипохолестеринемического действия

при применении статинов в лечении лиц с нестабильной стенокардией уже отмечалось в [4]. Подтверждением этой гипотезы служит и то, что по мере увеличения содержания ОХС увеличивалась частота и длительность эпизодов ББИМ. В то же время у пациентов с проходящей болевой ишемией миокарда подобной зависимости не обнаружено. Кроме того, функциональное состояние эндотелия может продолжать улучшаться при пролонгировании приема гиполипидемического препарата, несмотря на то, что дальнейшего снижения уровня ХС ЛПНП не происходит [5, 9, 10].

Следует признать, что какие-либо вмешательства, направленные на перечисленные механизмы возникновения «повреждения» бляшки, до конца не изучены. В этой связи не-

сомненный интерес представляет изучение роли других (возможно, новых) патогенетических механизмов возникновения ОКС.

#### Выводы

1. Через 21 сут приема симвастатина при остром коронарном синдроме (по данным суточного мониторирования ЭКГ) отмечается уменьшение как болевой, так и «немой» ишемии миокарда.

2. Применение симвастатина в средних терапевтических дозах у больных острым коронарным синдромом приводит к быстрому снижению атерогенных показателей липидного спектра крови (общий холестерин и холестерин липопротеидов низкой плотности) уже к концу 1-й недели.

#### Список литературы

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
2. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром. III. Предупреждение обострений ишемической болезни сердца. Статины и антибиотики. *Кардиология* 1997; 11: 4–17.
3. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск. *Рус. мед. журн.* 2001; 9 (9): 352–357.
4. Ваулин Н.А., Грацианский Н.А., Славина Н.Н., Аверков О.В. Нестабильная стенокардия: влияние правастатина на липиды и агрегацию тромбоцитов. *Кардиология* 1999; 8: 42–50.
5. Van Nieuw Amerongen G.P., Vermeer M.A., Negre-Aminou P., Lankelma J., Emeis J.J., van Hinsbergh V.W. Simvastatin improves disturbed endothelial barrier function. *Circulation* 2000; 102 (23): 2803–2809.
6. Вермель А.Е. Применение статинов в клинической практике. *Клин. медицина* 2002; 5: 8–13.
7. Шляхто Е.В., Баженова Е.А., Беркович О.А., Волкова Е.В., Толстова И.А., Алугишвили М.З. Влияние гиполипидемической терапии на эндотелиальную дисфункцию у больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте. *Тер. архив* 2001; 9: 46–50.
8. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899–1906.
9. O'Driscoll G., Green D., Taylor R.R. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95: 1126–1131.
10. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. For the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 1996; 1, 335: 1001–1009.

#### РОЛЬ СИМВАСТАТИНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ

**К.Р. Абідова**

Вивчено вплив симвастатину при гострому коронарному синдромі на вираженість ішемії міокарда та ліпідний профіль пацієнтів. За даними Холтерівського ЕКГ вже через 3 тиж застосування симвастатину відмічалось достовірне зниження частоти епізодів «німої» та больової ішемії міокарда. К кінцю першого тижня терапії симвастатином виявлено благоприємні зміни в ліпідному спектрі плазми крові. Встановлено, що застосування симвастатину при гострому коронарному синдромі доцільно для корекції порушень ліпідного обміну та міокардальної ішемії.

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром, ішемія міокарда, ліпіди крові, симвастатин.

#### THE ROLE OF SIMVASTATIN IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

**K.R. Abidova**

The influence of simvastatin application in acute coronary syndrome on expressiveness of myocardial ischemia and lipid profile has been studied. The data of ECG Holter monitoring show that after three weeks of simvastatin administration in acute coronary syndrome the frequency of silent myocardial ischemia as well as episodes accompanied by chest pain is really decreased. Favourable changes in plasma lipid profile have been revealed by the end of first week of therapy by simvastatin. It was determined, that simvastatin use during acute coronary syndrome is worth while for correction of dyslipidemia and myocardial ischemia.

**Key words:** acute coronary syndrome, myocardial ischemia, blood lipids, simvastatin.

Поступила 21.11.03

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СТАТИНОВ И ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*И.М. Смолкин*

*Институт терапии АМН Украины, г. Харьков*

Проведен сравнительный анализ гиполипидемических и антитромботических эффектов заместительной гормональной терапии и статинов у женщин с верифицированной ишемической болезнью сердца. Установлено, что 3-месячный прием фемостона или симвастатина в период постменопаузы сопровождается благоприятными изменениями липидного профиля (снижение уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности), а также улучшением показателей эндотелиальной дисфункции и агрегации тромбоцитов.

**Ключевые слова:** заместительная гормональная терапия, статины, эндотелиальная дисфункция, липиды.

Согласно эпидемиологическим данным Американской ассоциации кардиологов, почти половина всех смертельных случаев в мире у женщин обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Несмотря на это, женщин на протяжении многих лет не включали в большинство исследований, посвященных изучению этой проблемы. При этом диагностика и течение сердечно-сосудистых заболеваний у женщин имеет особенности, отличные от имеющих у мужчин [2]. Так, ИБС у женщин развивается в среднем на 7–15 лет позже, чем у мужчин, протекает тяжелее и с большим количеством осложнений [3]. Эту разницу объясняет высказанная в 50-х годах XX в. теория о кардиопротекторном и антисклеротическом действии эстрогенов. В ходе многочисленных лабораторных исследований установлено негативное влияние возрастной гипоэстрогемии на липидный обмен, показатели гемостаза, функцию эндотелия [4–7]. С наступлением менопаузы повышается риск возникновения гипертензии, увеличивается индекс массы тела, появляются нарушения углеводного обмена, гиперфибриногенемия. Эти факты привели к мысли о применении заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в качестве профилактического средства при сердечно-сосудистых заболеваниях, особенно при ИБС [8–11]. Результаты исследований [12, 13] указывают на благоприятное воздействие ЗГТ на гемостаз и эндотелиальную дисфункцию. Кроме того, по результатам многоцентрового исследования WHI выявлено увеличение количества венозных эмболий и тромбозов [13].

С учетом сказанного представляется важной сравнительная оценка влияния ЗГТ и ста-

тинов на липидный обмен, агрегацию тромбоцитов, показатели эндотелиальной дисфункции (эндотелин, простагландин, тромбоксан) у женщин с ИБС.

Целью настоящей работы явился сравнительный анализ влияния ЗГТ (фемостон) и статинов (симвастатин) у женщин с верифицированной ИБС на гемостаз, эндотелиальную дисфункцию и показатели липидного обмена.

**Материал и методы.** В исследовании принимало участие 40 женщин в возрасте от 50 до 60 лет [средний возраст — (54,2±4,0) года]. Время, прошедшее после последней менструации, составило в среднем 25,4 мес. Все женщины, включенные в исследование, страдали ИБС: 15 пациенток перенесли инфаркт миокарда, у остальных диагноз ИБС был подтвержден пробами с дозированными физическими нагрузками.

Было выделено две группы: 1-я — 22 пациентки, получавшие симвастатин; 2-я — 18 пациенток, получавших фемостон (17β-эстрадиол 2 мг + дидрогестерон 10 мг). В обеих группах базовую терапию проводили атенололом в суточной дозе 25–50 мг, аспирином в суточной дозе 100 мг.

Обследование проводили на 1-й и 90-й день терапии. Оценивали показатели агрегации, липидного обмена, эндотелина, простаглана, тромбоксана.

**Результаты.** Проанализировав показатели активности тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, мы установили позитивное влияние терапии в обеих группах, но степень выраженности изменений была в пользу 1-й группы (табл. 1).

Статистически значимо изменились степень и индекс агрегации тромбоцитов: заре-

Таблица 1. Агрегационная способность тромбоцитов в динамике лечения

Показатель	1-я группа (n=22)		2-я группа (n=18)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Время агрегации, мин	5,2±0,4	4,8±0,5 <sup>#</sup>	5,4±0,6	5,2±0,5 <sup>#</sup>
Скорость агрегации, ед./мин	26,5±0,5	24,5±0,4 <sup>#</sup>	26,1±0,5	23,4±0,3 <sup>#</sup>
Степень агрегации, %	60,5±4,2	52,9±3,9*	62,6±4,6	51,7±3,9*
Скорость дезагрегации, ед./мин	38,4±4,8	43,3±7,7	39,4±5,6	42,3±6,1
Индекс агрегации, %	78,1±5,2	59,2±7,7*	76,6±5,7	64,7±6,5*

Примечание. Здесь и в табл. 2 достоверность при сравнении с показателем до лечения: \* p<0,05; <sup>#</sup> p<0,1.

гистрирована существенная динамика по этому показателю в 1-й группе (p=0,01) и менее выраженные результаты — во 2-й (p<0,05). Снижение средних значений скорости агрегации в процессе лечения не было достоверным.

Исходный уровень общего холестерина (ОХС) сыворотки превышал 5,5 ммоль/л: в 1-й группе составил (6,29±0,62) ммоль/л, во 2-й — (6,17±0,73) ммоль/л. Динамика липидограммы представлена в табл. 2.

(p<0,05), а также приблизились к нормальным значениям уровни ХС ЛПНП, ОХС, ХС ЛПВП.

Таким образом, и симвастатин, и фемостон оказывают положительное влияние на липидный обмен у пациенток с ИБС, однако более полное и более выраженное действие оказывает симвастатин.

Влияние гипострогенемии на функцию эндотелия в обеих группах до лечения выразилось в том, что средний уровень эндотелина-1

Таблица 2. Содержание липидов и липопротеидов в динамике лечения, ммоль/л

Показатель	1-я группа (n=22)		2-я группа (n=18)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОХС	6,31±0,52	5,15±0,25*	6,17±0,42	5,52±0,13*
ХС ЛПОНП	0,86±0,09	0,64±0,09	0,82±0,19	0,76±0,25
ХС ЛПНП	4,26±0,36	3,19±0,14*	4,43±0,42	3,68±0,27*
ХС ЛПВП	1,19±0,04	1,32±0,03*	0,92±0,07	1,08±0,11*
ТГ	1,93±0,11	1,43±0,18*	1,83±0,13	2,12±0,1 <sup>#</sup>

Гиполипидемический эффект проводимой терапии отмечен в обеих группах, хотя степень изменения показателей была различной. Через 3 мес приема фемостона наблюдалось статистически значимое снижение содержания ОХС, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Кроме того, при оценке изменений содержания триглицеридов (ТГ) отмечена отчетливая тенденция к повышению среднего значения. В отличие от 2-й группы в 1-й отмечалась выраженная положительная динамика: существенно уменьшился уровень ТГ

был исходно выше нормы (табл. 3). В динамике лечения отмечалась тенденция к снижению среднего содержания эндотелина-1 как в группе лиц, принимавших фемостон, так и в группе больных, принимавших симвастатин.

Средний уровень простаглицлина повысился к завершению наблюдения, а уровень тромбоксана незначительно снизился. Различия между исходными показателями и их содержанием к концу исследования были статистически значимыми в обеих группах.

**Обсуждение.** Одной из ранних важных детерминант атеросклеротического процесса является дисфункция эндотелия. Влияние эст-

Таблица 3. Показатели функции эндотелия в динамике лечения, пг/мл

Показатель	1-я группа (n=22)		2-я группа (n=18)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Эндотелин-1	12,8±1,3	9,6±1,9*	13,1±1,4	8,8±1,7*
Простаглицлин-1α	72,6±6,4	86,4±5,1*	71,1±3,8	90,6±5,2*
Тромбоксан-β <sub>2</sub>	151,4±10,8	138,6±9,4*	154,0±11,2	133,8±10,7

\* p<0,05 по сравнению с показателем до лечения.

рогенов на сосудистую стенку осуществляется двумя путями. Первый путь — геномное влияние, через связывание со специфическими эстрогеновыми рецепторами, второй — быстрое, негеномное чрезмембранное влияние, включающее в себя активацию ферментов, связанных с мембраной, или изменение проницаемости последней для ионов.

Эндотелин-1 является активным вазоконстрикторным пептидом. Его содержание положительно коррелирует с уровнем ХС в плазме крови и выше у женщин в постменопаузе. В исследовании [14] было показано снижение уровня эндотелина-1 после ЗГТ. Тот же эффект был замечен и в нашем исследовании.

Важную роль в поддержании нормально функционирующего эндотелия играет простаглицлин. Его синтез клетками эндотелия снижается с началом менопаузы, т. е. с появлением дефицита эстрогенов. Уровень тромбоксана- $\alpha_2$  — сильного вазоконстриктора, стимулятора агрегации тромбоцитов повышается. В исследованиях *in vitro* [15] показано повышение синтеза простаглицлина в культуре клеток эндотелия человека после добавления крови на фоне приема ЗГТ. Также происходило повышение соотношения простаглицлин-тромбоксан. Таким образом, воздействуя на эти факторы, эстрогены снижают активацию тромбоцитов, тормозят выделение из последних адгезивной молекулы Р-селектина. Последний, в свою очередь, снижает активацию и склеивание моноцитов, уменьшая тем самым их проникновение в стенку сосуда, а значит, и тормозя атерогенез. Возможно, эти механизмы лежат в основе положительного воздействия ЗГТ на предотвращение сердечно-сосудистых заболеваний.

### Список литературы

1. Special writing group. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; 88: 1999–2009.
2. Волков В.И., Строна В.И. Особенности липидного обмена у женщин в постменопаузе. *Новая медицина* 2003; 4 (9): 45–49.
3. Bush T.L. Evidence for primary and secondary prevention of coronary artery disease in women taking oestrogen replacement therapy. *Eur. Heart J.* 1996; 17, D: 9–14.
4. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. *Consilium medicum* 2002; экстравып.: 3–6.
5. Martina V., Bruno G.A., Origlia C., Gaia D., Trucco F., Pescarmona G. Transdermal oestradiol replacement therapy enhances platelet constitutive nitric oxide synthase activity in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2002; 57 (3): 371–375.
6. Norris L.A., Joyce M., O’Keefe N., Sheppard B.L., Bonnar J. Haemostatic risk factors in healthy postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Maturitas* 2002; 43 (2): 125–133.
7. Repina M.A., Korzo T.M., Zinina T.A. Effect of hormone replacement therapy with femoston on hemostasis in peri- and postmenopausal women. *Med. Sci. Monit.* 2002; 8 (9): 178–184.
8. Грацианский Н.А. Заместительная терапия эстрогенами в менопаузе: реальный метод первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или только интересная тема для обсуждения? *Клин. фармакология и терапия* 1994; 3: 30–39.
9. American College of Physicians. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 1038–1041.
10. Andersson B., Mattsson L.A., Hahn L. et al. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 638–643.

Большое значение в увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний играет вовлечение в атеро- и тромбогенез гемостатических и гемореологических факторов. Наступление менопаузы оказывает разнообразное влияние на гемостаз. По данным авторов [7], она является пусковым моментом для активации тромбо- и атерогенеза у здоровых женщин. В [3] исследователи указывают на то, что гипоэстрогения прежде всего оказывает влияние на судисто-тромбоцитарное звено гемостаза. Установлено, что уже в перименопаузе наряду с тенденцией к увеличению числа тромбоцитов значительно возрастает их адгезивно-агрегационная активность.

Кроме того, изменения эндотелиальной дисфункции и гемостаза в целом могут быть связаны с улучшением показателей липидного обмена. Последнее наиболее приемлемо для объяснения выявленных нами изменений показателей агрегации тромбоцитов, указывающих на снижение их агрегационной способности.

### Выводы

У женщин с ишемической болезнью сердца в период постменопаузы трехмесячный прием как фемостона, так и симвастатина сопровождается благоприятными изменениями липидного профиля (снижением уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности), а также улучшением показателей эндотелиальной дисфункции и агрегации тромбоцитов. Результаты нашего исследования показали, что стандартная гиполипидемическая терапия статинами эффективнее. Но при наличии показаний со стороны других органов и систем заместительная гормональная терапия может быть рекомендована в терапии ишемической болезни сердца.

11. *Belchetz P.E.* Hormonal treatment of postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1062–1071.
12. *Gu J., Yang D., Wang L., Yin S., Kuang J.* Effects of hormone replacement therapy on platelet activation in postmenopausal women. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2003; 116 (8): 1134–1136.
13. Risks and Benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative (WHI). Randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288, 3: 321–333.
14. The Writing group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen. Progestin Investigations (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199–209.
15. *Mikkola T., Rauta V., Orpana A. et al.* *Fertil. Steril.* 1996; 66: 389–393.

#### ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ СТАТИНІВ ТА ЗАМІСНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЕНДОТЕЛІАЛЬНУ ДИСФУНКЦІЮ У ЖІНОК З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

*I.M. Smolkin*

Проведено порівняльний аналіз гіполіпідемічних і антитромботичних ефектів замісної гормональної терапії та статинів у жінок з верифікованою ішемічною хворобою серця. Встановлено, що 3-місячний прийом фемостону або симвастатину у період постменопаузи супроводжується сприятливими змінами ліпідного профілю (зниженням рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності), а також поліпшенням показників ендотеліальної дисфункції й агрегації тромбоцитів.

**Ключові слова:** *замісна гормональна терапія, статини, ендотеліальна дисфункція, ліпіди.*

#### COMPARATIVE ASSESSMENT OF INFLUENCE OF STATINS AND HORMONE REPLACEMENT THERAPY ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT WOMEN WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

*I.M. Smolkin*

The comparative analysis of hypolipidemic and antithrombotic effects of hormone replacement therapy and statins at women with ischemic heart disease has been put. It was determined, that in postmenopausal period 3 month of treatment with femoston or simvastatin brings a favourable changes of lipid profile (decrease of common cholesterol, cholesterol of lipoproteins of low dense levels) and improvement of endothelial dysfunction and thrombocytes aggregation quotients.

**Key words:** *hormone replacement therapy, statins, endothelial dysfunction, lipids.*

*Поступила 02.12.03*

## КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ САРТАНАМИ И БЕТА-БЛОКАТОРАМИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

*В.И. Целуйко, К.Ю. Киношенко, И.А. Литвинова\*,  
Мухамед Аль-Нахала*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования  
\*Городская клиническая больница № 8, г. Харьков*

Обследовано 18 больных гипертрофической кардиомиопатией в возрасте от 20 до 72 лет. Изучено влияние сочетанной терапии сартанами и  $\beta$ -блокаторами на динамику ишемии миокарда и состояние диастолической функции левого желудочка у больных гипертрофической кардиомиопатией. Все больные получали апровель в дозе 75 мг/сут, большинство пациентов — локрен в дозе 5 мг/сут. Установлено, что использование комбинированной терапии сартанами и  $\beta$ -блокаторами в лечении данных пациентов способствует улучшению клинического течения заболевания (уменьшение частоты коронарного синдрома и его эквивалентов, достоверное снижение количества эпизодов ишемии и их продолжительности), а также положительно влияет на диастолическую функцию левого желудочка преимущественно у лиц с рестриктивным и гипертрофическим типом диастолической функции.

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, ишемия миокарда, суточное мониторирование ЭКГ, Tei-index, сартаны,  $\beta$ -блокаторы.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является генетически детерминированным заболеванием [1–4], характеризующимся локальной или симметричной гипертрофией левого или правого желудочка [5, 6]. Для ГКМП характерны следующие клинические проявления: синдром стенокардии, диастолический вариант развития сердечной недостаточности, склонность к фатальным аритмиям и обморокам, внезапная смерть [3, 6, 7].

Согласно современным представлениям, в лечении больных с неструктурной ГКМП наиболее часто используются  $\beta$ -блокаторы и недегидропериодиновые антагонисты кальция [1, 4, 8]. Однако, несмотря на клиническую эффективность, достоверного положительного влияния на прогноз и прогрессирование заболевания данная медикаментозная терапия не оказывает. В связи с этим весьма актуальным является поиск новых подходов к терапии, направленных на замедление прогрессирования гипертрофии миокарда, а в идеале — на ее обратное развитие [9].

Весьма перспективным является использование у больных ГКМП ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), уменьшающих стимулирующее влияние ангиотензина II (АТ II) на процессы гипертрофии и пролиферации [1, 10, 11]. Но, как известно, у этого контингента больных довольно часто имеется DD-генотип, который характеризуется увеличением синтеза и активности АПФ, избыточным образованием АТ II по альтернативным, «неАПФ-опосредованным» путям

вследствие преимущественной активации локальных тканевых ренин-ангиотензин-альдостероновых систем (РААС). Следовательно, использование ингибиторов АПФ не может в полной мере обеспечить блокаду негативного влияния гиперактивности РААС. В этих условиях более выраженный эффект можно ожидать от использования блокаторов рецепторов АТ II, положительное влияние которых не зависит от пути образования АТ II [12, 13]. Теоретически применение блокаторов рецепторов АТ II (сартанов) может оказать благоприятное воздействие на регрессию гипертрофии ЛЖ как патоморфологического субстрата ГКМП. Блокаторы рецепторов АТ II не только угнетают факторы роста, но и стимулируют синтез АТ<sup>2</sup>-рецепторов, замедляя гиперплазию гладких мышц сосудов и эндотелиальных клеток, подавляют синтез коллагена и, следовательно, уменьшают предпосылки для развития ишемии миокарда. В дальнейшем может происходить улучшение диастолического перфузионного давления, снижение гипертензии в малом круге кровообращения, что, несомненно, является ценным для больных ГКМП [13].

В связи с этим целью данной работы явилось изучение влияния сочетанной терапии  $\beta$ -блокаторами и сартанами на ишемию миокарда у больных ГКМП по данным суточного мониторирования и показатели диастолической функции (ДФ) ЛЖ.

**Материал и методы.** Обследовано 18 больных ГКМП (15 муж. и 3 жен.), находившихся на стационарном лечении в ГКБ № 8 г. Харь-

кова. Возраст пациентов колебался от 20 до 72 лет [средний возраст —  $(43,40 \pm 3,15)$  лет].

У обследованных была различная степень выраженности гипертрофии: 55,5 % больных имели I степень [гипертрофия —  $(1,74 \pm 0,09)$  см], 33,3 % — II степень [гипертрофия составила  $(2,28 \pm 0,07)$  см] и 11,1 % — III степень [гипертрофия — 2,8 см]. Среди обследованных больных было 5 (27,7 %) пациентов с обструкцией выносящего тракта ЛЖ — все мужчины.

Диагноз ГКМП устанавливали на основании эхокардиографического (ЭХО-КГ) исследования двумя независимыми специалистами с учетом рекомендаций В.И. Марон [6, 14]. Критерием постановки диагноза было наличие гипертрофии участка сердечной мышцы, толщина которого в 1,3 раза больше толщины задней стенки ЛЖ (при асимметричной форме ГКМП), или наличие гипертрофии более 1,5 см при отсутствии причин для ее развития (артериальной гипертензии, поражения клапанов аорты ревматического или атеросклеротического генеза, первично-легочной гипертензии и т. д.) — при симметричной форме ГКМП.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили на аппарате «Cardio Tens» (Венгрия) в двух биполярных отведениях. При анализе суточного мониторирования оценивали следующие параметры: количество эпизодов ишемии миокарда, их продолжительность, площадь ишемии. Учитывали также субъективный аспект ишемии (жалобы больных). Для оценки ДФ ЛЖ проводили доплер-ЭХО-КГ-исследование на аппарате «Aloka ECHOCAMERA SSD-650». Как известно, для отражения состояния ДФ ЛЖ классически используются следующие показатели [5, 15–17]:

Е — пиковая скорость раннего диастолического потока;

А — пиковая скорость предсердной систолы; соотношение Е/А;

IVRT — время изоволюметрического расслабления;

IVCT — время изоволюметрического сокращения.

Однако в последнее время большое внимание уделяется значению Tei-index, который является отражением глобальной сердечной дисфункции, включающей в себя систолические и диастолические временные интервалы [14, 18]. Кроме того, в доступной литературе мы не нашли работ, посвященных изучению Tei-index при ГКМП, поэтому мы сочли целесообразным показать динамику этого значения в нашем исследовании. Допплер-ЭХО-КГ-индекс (Tei-index) вычисляли по формуле

$$\text{Tei-index} = (\text{IVCT} + \text{IVRT}) / \text{ET},$$

где в числителе сумма времени изоволюметрического сокращения и времени изоволюметри-

ческого расслабления, а в знаменателе — время выброса ET, представляющее собой разницу между временем кардиоцикла и суммой IVCT, IVRT, MF (MF — время трансмитрального кровотока) [14, 18]. В норме Tei-index составляет  $(0,39 \pm 0,10)$ . Оценку параметров суточного мониторирования и Tei-index проводили до и после лечения через 3 мес. Также учитывали показатель минутного объема крови (МОК). Средняя величина его составила  $(4,36 \pm 0,42)$  л/мин.

На аппарате «TI MODEL 628A» в секторальном и М-режимах проводили ультразвуковое исследование сердца. При этом оценивали наличие или отсутствие обструкции выходного тракта ЛЖ, размер левого предсердия, толщину межжелудочковой перегородки, толщину задней стенки ЛЖ, массу миокарда, фракцию выброса.

Как известно, диастолическая дисфункция гипертрофированного ЛЖ при ГКМП является одним из наиболее ранних факторов развития сердечной недостаточности, связанных с повышением конечно-диастолического давления ЛЖ, способствующих развитию венозной легочной гипертензии и снижению конечного диастолического объема (КДО ЛЖ), а значит, и уменьшению сердечного выброса и, следовательно, повышающих риск развития острой левожелудочковой недостаточности. Кроме того, КДО ЛЖ менее 60 мл/м<sup>2</sup> является одним из предикторов синкопальных состояний при ГКМП. Исходя из изложенного, мы посчитали целесообразным отразить динамику этого показателя на фоне комбинированной терапии β-блокаторами и сартанами. КДО ЛЖ вычисляли по формуле

$$\text{Teichholz V (мл)} = 7 \cdot D^3 / 2,4 + D,$$

где D — конечный диастолический размер ЛЖ (см).

Все больные получали апровель («Sanofi Synthelabo») в дозе 75 мг/сут. К терапии сартанами был добавлен β-блокатор локрен (бетаксолол). Препарат назначали с индивидуальным подбором дозы (средняя доза составила 5 мг/сут). У 4 (22,2 %) пациентов локрен не был добавлен к терапии по разным причинам: у одного — из-за сопутствующей патологии — синдрома Рейно, у 3 — из-за склонности к синусовой брадикардии.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Excel, вычисления t-критерия Стьюдента, коэффициента корреляции; для непарных показателей использованы непараметрические методы (критерий Манна–Уитни–Вилкоксона).

**Результаты и их обсуждение.** Данные суточного мониторирования ЭКГ показали, что у больных ГКМП имеется высокая распространенность и большая вариабельность эпи-

зодов ишемии — в 94,5 % случаев. При этом частота их варьировала от 2 до 106 [в среднем (43,9±7,4) эпизода]. 17 (94,4 %) человек предъявляли жалобы на боли в области сердца в виде кардиалгий, коронарного синдрома или одышки, и лишь у одного пациента заболевание протекало асимптомно. Количество эпизодов ишемии, продолжительность ее в течение суток в некоторой степени зависели от характера нарушения ДФ ЛЖ. Так, наибольшее количество эпизодов ишемии — от 60 до 106 длительностью до 14 ч — зафиксировано преимущественно у больных с обструктивной формой ГКМП (3 человека), рестриктивным типом нарушения диастолы и укорочением значения Tei-index (0,24±0,03). Это сочеталось с жалобами на головокружения, у 2 больных в анамнезе были синкопальные состояния, отмечались боли в сердце давяще-сжимающего характера, периодические эпизоды сердцебиения, чувство нехватки воздуха, возникающее вне связи с физической нагрузкой. В этой группе больных выявлена высокая обратная корреляция между количеством эпизодов ишемии и Tei-index ( $r=-0,9$ ;  $p<0,01$ ) и умеренная прямая зависимость между количеством эпизодов ишемии и МОК ( $r=0,36$ ;  $p<0,05$ ).

У лиц с необструктивной формой ГКМП и рестриктивным типом нарушения ДФ ЛЖ не установлено каких-либо корреляционных связей между Tei-index, МОК и количеством эпизодов ишемии. У 10 (55,5 %) больных выявлены тенденция к удлинению показателя Tei-index и гипертрофический тип нарушения диастолы, отмечена заметная обратная корреляция между количеством эпизодов ишемии и Tei-index ( $r=-0,43$ ;  $p<0,05$ ).

У 9 (50 %) больных ГКМП с гипертрофическим типом среднее значение Tei-index со-

ставляло (0,53±0,06). В этой группе отмечена умеренная обратная корреляция только между Tei-index и количеством эпизодов ишемии ( $r=-0,41$ ;  $p<0,05$ ).

Таким образом, наиболее выраженная взаимосвязь между МОК, количеством эпизодов ишемии и Tei-index отмечено у больных ГКМП с рестриктивным и «псевдонормальным» типами нарушения диастолы, что, возможно, указывает на более существенное снижение податливости камер ЛЖ и значительное нарушение расслабления миокарда у этого контингента больных.

В динамике на фоне проведения сочетанной терапии  $\beta$ -блокаторами и сартанами практически у всех больных субъективно отмечалось улучшение самочувствия: у 14 (77,7 %) пациентов значительно уменьшились головокружения, у всех больных с обструктивной формой ГКМП исчезли обмороки, эквиваленты стенокардии и чувство нехватки воздуха сохранялись у 3 (16,6 %) человек, эпизоды сердцебиения и перебои в работе сердца — лишь у 2 (11,1 %). Это подтвердилось достоверной положительной динамикой показателей Холтеровского мониторирования ЭКГ в виде улучшения коронарного кровообращения — уменьшения количества эпизодов ишемии, ее общей площади и продолжительности (табл. 1).

По показателям значений ЭХО-КГ-исследования сердца у больных ГКМП критерий достоверности достигнут не был.

При анализе динамики ДФ ЛЖ определено, что комбинированная терапия сартанами и  $\beta$ -блокаторами оказала наиболее значимое влияние при рестриктивном типе нарушения ДФ: встречаемость его снизилась в 1,6 раза; у одного больного произошла нормализация ДФ ЛЖ (табл. 2).

Таблица 1. Влияние терапии на показатели суточного мониторирования ЭКГ у больных ГКМП

Показатель	До лечения	После лечения
Количество эпизодов ишемии	43,9±7,4	16,9±4,5*
Продолжительность ишемии, мин	399,0±47,3	132,5±49,5*
Общая площадь ишемии, мВ·мин/день	59,21±32,70	17,44±8,87*

\*  $p<0,001$ .

Таблица 2. Распределение больных ГКМП по типу нарушения ДФ ЛЖ

Тип нарушения ДФ	До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс.	%
Гипертрофический	9 чел.	50	10 чел.	55,5
Рестриктивный	8 чел.	44,4	5 чел.	27,7
Псевдонормальный	1 чел.	5,55	1 чел.	5,55
Норма	—	—	2 чел.	11,1*

\* нормализация ДФ ЛЖ, наблюдающаяся у одного больного с исходным рестриктивным типом и у одного — с гипертрофическим.

Одной из особенностей ГКМП является склонность к различным аритмиям. Длительно существующая гипертрофия потенцирует развитие фиброза и ишемии миокарда, вследствие чего нарушается нормальный ход волны де- и реполяризации. Совокупность этих факторов способствует появлению различных эктопических очагов аритмии. Так, в нашем исследовании суправентрикулярные нарушения ритма отмечались у 12 (66,6 %) больных, пароксизмы мерцательной тахикардии — у 2 (11 %) пациентов, у одного из них в сочетании с «псевдонормальным» типом нарушения ДФ ЛЖ. Такая высокая распространенность предсердных аритмий может быть обусловлена тенденцией к дилатации левого предсердия у этого контингента больных. На фоне комбинированной терапии апроверелом и локреном пароксизмы фибрилляции предсердий не рецидивировали, эпизодов суправентрикулярной тахикардии и экстрасистолии во время суточного мониторирования не было.

Таким образом, использование комбинированной терапии блокаторов рецепторов АТ II и  $\beta$ -блокаторов способствует улучшению клинического течения заболевания, проявляющегося в виде снижения частоты коронарного синдрома и его эквивалентов, уменьшения аритмий, а следовательно, и улучшения ДФ ЛЖ, что позволяет рекомендовать такую терапию в качестве антиишемической у больных ГКМП.

### Список литературы

1. Амосова Е.Н. Кардиомиопатии. К.: Книга-плюс, 1999. 425 с.
2. Целуйко В.И., Ковалевская О.С. Гипертрофическая кардиомиопатия. Харьков: Гриф, 1999: 45–47, 93–94.
3. Кнышов Г.В., Распутняк О.В., Залевский В.П. и др. Проблема гипертрофической кардиомиопатии: шаги к пониманию и решению. Междунар. мед. журн. 2002; 1–2: 11–20.
4. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. Некоронарогенные болезни сердца: Практик. руководство. К.: Морион, 2001: 386–388.
5. Charron Ph., Dubourg O., Desnos M. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in genotyped children. Eur. Heart J. 1998; 19: 1377–1382.
6. Maron B.J., Gross B.J., Stark S.I. Extreme left ventricular hypertrophy. Circulation 1995; 92: 2748.
7. Betocchi S. Myocardial Collagen Turnover in Hypertrophic Healthy Subjects. Supplement to J. of the Amer. College of Cardiology. 2002, March; 39, 5: A.
8. Simon F. Shacar. Ventilatory response to exercise in heart failure patients treated with beta-blockers is a better predictor of survival than peak oxygen consumption. Supplement to J. of the Amer. College of Cardiology 2002, March; 39, 5: A.
9. Seiler C., Hess O.M., Schoenbeck M. et al. Long-term follow-up of medical Versus surgical therapy for Hypertrophic Cardiomyopathy: a retrospective study. J. of the Amer. College of Cardiology 1991; 17: 634–642.
10. Raizada Mohan K. Targeting of the rennin-angiotensin system by antisense gene therapy: a possible strategy for the long-term control of hypertension. J. of Hypertension 2000; 18: 353–362.
11. Sleight P. The rennin-angiotensin system: a review of trials with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blocking agents. Eur. Heart J. 2000; A: A53–A57.
12. Мареев В.Ю. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II в клинической практике в начале XXI века — яркий свет в конце длинного тоннеля. Сердечная недостаточность 2001; 3, 2: 14–23.
13. Свищенко Е.П., Безродная Л.В., Мищенко Л.А., Матова Е.А. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в кардиологии: Метод. рекомендации. К., 2002: 7–8, 15.
14. Корнеев Н.В., Кузнецов Л.М., Рыбакова М.К. и др. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Видар, 1998; 5: 127.
15. Барац С.С., Закроева А.Г. Диастолическая дисфункция сердца по показателям трансмитрального кровотока и потока в легочных венах: дискуссионные вопросы патогенеза, терминологии и классификации. Кардиология 1998; 5: 69–73.

### Выводы

1. Для больных гипертрофической кардиомиопатией характерна большая распространенность и вариабельность эпизодов ишемии.

2. Сочетанная терапия сартанами и  $\beta$ -блокаторами способствует улучшению клинического течения заболевания у больных как с необструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии, так и с обструкцией выходного тракта левого желудочка. Это проявляется в виде уменьшения частоты коронарного синдрома и его эквивалентов и аритмии, а также благоприятно влияет на улучшение диастолической функции левого желудочка у больных гипертрофической кардиомиопатией преимущественно с рестриктивным и гипертрофическим типом диастолической функции.

3. В результате проведенной терапии сартанами и  $\beta$ -блокаторами существенно уменьшаются частота, продолжительность эпизодов ишемии, их площадь, что подтверждается данными Холтеровского мониторирования ЭКГ.

4. Результаты исследования позволяют рекомендовать комбинированную терапию сартанами и  $\beta$ -блокаторами у больных гипертрофической кардиомиопатией в качестве антиишемической терапии и нормализующей или корригирующей нарушения диастолической функции левого желудочка.

16. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Методические аспекты применения Допплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка. Сердечная недостаточность 2000; 1, 2: 1–11.

17. Lombardi R., Betocchi S., Maria A. Losi, Carlo G. Toccetti. Effect of High Degree of Hypertrophy on Left Ventricular Diastolic Function in patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. Supplement to J. of the Amer. College of Cardiology 2002, March; 39, 5: A.

18. Bruch C. Tei-index and mild-to-moderate Congestive Heart Failure. Eur. Heart J. 2000, November; 21, 22: 1890–1893.

#### КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ САРТАНАМИ ТА БЕТА-БЛОКАТОРАМИ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТРОФІЧНУ КАРДІОМІОПАТІЮ

*В.Й. Целуйко, К.Ю. Кіношенко, І.О. Літвінова, Мухамед Аль-Нахала*

Обстежено 18 хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію у віці від 20 до 72 років. Вивчено вплив поєднаної терапії сартанами та β-блокаторами на динаміку ішемії міокарда та стан діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію. Усі хворі отримували апровель у дозі 75 мг на добу, більшість пацієнтів — локрен у дозі 5 мг на добу. Встановлено, що використання комбінованої терапії сартанами та β-блокаторами у лікуванні даних пацієнтів сприяє поліпшенню клінічного перебігу захворювання (зменшення частоти коронарного синдрому та його еквівалентів, вірогідне зниження кількості епізодів ішемії та її тривалості), а також позитивно впливає на діастолічну функцію лівого шлуночка переважно у осіб з рестриктивним та гіпертрофічним типом діастолічної функції.

**Ключові слова:** гіпертрофічна кардіоміопатія, ішемія міокарда, добуве моніторування ЕКГ, Tei-index, сартани, β-блокатори.

#### THE COMBINED THERAPY BY SARTANS AND BETA-BLOCKERS AT PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

*V.I. Tseluyko, K.Yu. Kinoshenko, I.A. Litvinova, Mochamed Al-Nachala*

Eighteen patients with hypertrophic cardiomyopathy aged 20–72 years have been examined. The influence of combined therapy with sartans and β-blockers on the dynamics of myocardial ischemia and left ventricle diastolic function condition in the patients with hypertrophic cardiomyopathy have been studied. All patients got Aprovel in dosage 75 mg per 24 hours, most patients got Lokren in dosage 5 mg per 24 hours. It was determined, that the application of the combined therapy with sartans and β-blockers at the treatment of these patients favours the improvement of the clinical course of the disease (reduced frequency of coronary syndrome and its equivalents, verified reduction of the number of ischemic episodes and their duration) and impacts positively on the left ventricle diastolic function mostly in the individuals with restrictive and hypertrophic diastolic function.

**Key words:** hypertrophic cardiomyopathy, myocardial ischemia, 24 hour ECG monitoring, Tei-index, sartans, β-blockers.

Поступила 02.12.03

## КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

*С.Г. Шубенкин*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучены частота встречаемости жалоб у больных с пролапсом митрального клапана, их сочетание, зависимость от величины пролабирования, характеристика сердечного выброса и нарушения ритма сердца при регистрации ЭКГ и ее суточном мониторинге.

**Ключевые слова:** *первичный пролапс митрального клапана, нарушение сердечного выброса, Холтеровское мониторирование ЭКГ.*

Пролапс митрального клапана (ПМК) относится к весьма распространенной, но недостаточно изученной патологии клапанного аппарата сердца. Частота встречаемости пролапса в популяции — от 3 до 17 % [1, 2], а среди лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями — до 30 %. Диагностика ПМК представляет трудности. Между тем выявление ПМК имеет важное значение, так как эта патология может быть основой формирования сердечной недостаточности, сложных аритмий, а в некоторых случаях — маркером аномальных путей проведения [1–5].

Пролапс митрального клапана — синдром, характеризующийся провисанием одной или обеих створок митрального клапана в фазу систолы левого желудочка в полость левого предсердия выше уровня митрального кольца.

Различают первичный (идиопатический) ПМК (ИПМК), развивающийся на почве врожденной патологии соединительной ткани и не связанный ни с каким-либо системным заболеванием этой ткани, ни с заболеваниями сердца, и вторичный (ВПМК), возникающий вследствие разнообразных причин (заболеваний сердца, нейроэндокринных, психоэмоциональных и метаболических нарушений, системных поражений соединительной ткани) [1, 6, 7].

Клинические проявления ИПМК многочисленны и разнообразны, иногда непосредственно не связаны с нарушениями в митральном аппарате. Описания клинической картины ПМК в литературе противоречивы [4, 7, 8]. Большинство исследователей указывает на полиморфизм клинической картины, однако спорными остаются вопросы частоты встречаемости различных симптомов, влияния степени пролабирования на выраженность клиники при данном заболевании, а также частоты бессимптомного течения [9–12]. Следовательно, изучение клиники ПМК является актуальным, что и определило цель нашего исследования.

**Материал и методы.** В исследовании были включены 50 больных с ИПМК (30 муж. и

20 жен.) в возрасте от 16 до 23 лет (средний возраст — 18 лет), которые проходили стационарное лечение в 27-й городской больнице г. Харькова. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц.

Всем больным проводили комплексное клиничко-инструментальное исследование, включавшее в себя стандартную ЭКГ Холтеровским мониторированием (СМ ЭКГ), а также Эхо-КГ в М- и В-режимах. По выраженности пролабирования створок ПМК больные были разделены на три группы [7]:

1-я — с 1-й степенью пролабирования створки (от 3 до 6 мм);

2-я — со 2-й степенью пролабирования створки (от 6 до 9 мм);

3-я — с 3-й степенью пролабирования створки (от 9 до 12 мм).

**Результаты и их обсуждение.** При поступлении в стационар большинство больных [42 (83,6 %) лиц] предъявляло жалобы на различные проявления астеноневротического синдрома, 39 (79,5 %) человек — на кардиалгии, 25 (50 %) человек — на головные боли. Среди субъективных ощущений отмечались также перебои в работе сердца — 26 (51,6 %) случаев, головокружения — 22 (44,3 %) случаев, одышка — 22 (44,3 %). Все перечисленные жалобы у больных с ПМК встречались значительно чаще, чем у здоровых.

Степень проявления астеноневротического синдрома варьировала от повышенной утомляемости до четкой выраженности, сопровождающейся нарушениями сна, повышенной раздражительностью, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности.

Кардиалгии отличались разнообразием: колющие, ноющие, сжимающие боли, ощущение дискомфорта в области сердца без четкой локализации и иррадиации, чаще локализующиеся в прекардиальной области или носящие разлитой характер. Продолжительность их варьировала от нескольких секунд до нескольких часов. Боли проходили или само-

стоятельно, или после приема настойки валерианы, валокордина, корвалола. Наиболее часто кардиалгии возникали вследствие физической нагрузки.

Головные боли наблюдались как у больных с ПМК, так и у здоровых. Среди причин появления головных болей пациенты с ИМПК называли психоэмоциональные напряжения, перемену метеоусловий. Среди лиц контрольной группы данная жалоба носила значительно более редкий характер, хотя головные боли возникали одинаково часто — 2 (10 %) случаев — как при изменении метеоусловий, так и при психоэмоциональных напряжениях.

Перебои в работе сердца — достаточно частая жалоба больных с ПМК. Степень выраженности данного симптома варьировала от периодически возникающих перебоев в работе сердца после значительной физической нагрузки или психоэмоционального стресса до частых перебоев в работе сердца, появляющихся при малейшем волнении.

При анализе результатов было выявлено, что у больных наблюдалось сочетание сразу нескольких симптомов. Сопоставив эти данные с данными Эхо-КГ, мы обнаружили, что наличие одновременно большого количества жалоб встречалось у лиц, имеющих большую степень пролабирования (табл. 1).

*Таблица 1. Частота встречаемости сочетаний клинических симптомов у больных с различной степенью пролабирования МК и здоровых лиц*

Кол-во симптомов	Контрольная группа (n=20)		Группа больных с ПМК			
			1-я (n=30)		2-я (n=20)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	13	65	2	6,6	1	5
1-2	7	35	20	66,7	3	27,5
2-3	0	0	5	16,7	7	35
3 и более	0	0	3	10	9	45

Как следует из табл. 1, лиц, имеющих одновременно более 3 симптомов, больше во 2-й группе больных с ПМК — 9 (45 %) [в 1-й группе — 3 (10 %)]. Одновременно 2-3 симптома наблюдались у 5 (16,7 %) пациентов 1-й группы и у 7 (35 %) — 2-й. Малосимптомное течение ПМК (1-2 симптома) отмечено у 2 (6,6 %) больных 1-й группы, у 1 (5 %) — 2-й и у 7 (35 %) — контрольной. Бессимптомное течение ПМК наблюдалось у 3 больных: у 2 (6,6 %) 1-й группы и 1 (5 %) — 2-й, а также у 13 (65 %) практически здоровых лиц.

По данным Эхо-КГ выявлено, что у 11 (22 %) больных с ПМК была увеличена фракция выброса до 70-75 % при норме 64-65 %.

Проанализировав ЭКГ и результаты суточного мониторирования, получили следующие результаты: наиболее часто встречались наджелудочковые (69,42 %) и желудочковые экстрасистолы (ЭС) (30,58 %). Наряду с этим были выявлены признаки дисфункции САУ (миграция водителя ритма по предсердиям — в 20,83 %; синусовая тахикардия — в 25,56 %; синусовая брадикардия — в 23,61 %).

Желудочковые ЭС, выявленные при СМ ЭКГ, имеют важное клиническое значение, так как могут вызывать внезапную смерть.

Выявленные по данным электрокардиографического мониторирования желудочковые аритмии могут быть разделены на пять градаций [13]:

0 — отсутствие аритмии;

I — редкие (менее 30 в час);

II — частые (более 30 в час);

IIIА — политопные;

IIIВ — бигеминия;

IVА — сливные желудочковые ЭС;

IVВ — залп желудочковых ЭС (более трех последовательных циклов);

V — ранние желудочковые ЭС (ЭС типа R на T).

К опасным для жизни («предупреждающим») относятся аритмии III-V градаций.

Сводные данные, касающиеся частоты желудочковых аритмий при синдроме ПМК по данным СМ ЭКГ, представлены в табл. 2.

*Таблица 2. Частота желудочковых аритмий при синдроме ПМК по данным суточного мониторирования электрокардиограммы, %*

Градация	Данные		
	Kavey R. [14]	Maciejewska M.	собственных наблюдений
0	62,1	50,9	54,2
I	33,9	11,3	25,6
II	—	20,7	14,8
III-V	3,8	16,9	5,2

Как видно из табл. 2, наиболее часто определяются неопасные для жизни желудочковые аритмии и лишь в 5,2 % случаев — жизнеугрожающие.

#### Выводы

1. Наиболее частыми вариантами клинического течения пролапса митрального клапана являются астеноневротический и кардиалгический.

2. Полученные данные свидетельствуют о значительном влиянии величины степени пролабирования митрального клапана на проявление и степень выраженности клинических симптомов. Существенное значение имеет и тот факт, что степень пролабирования

коррелирует с количеством предъявляемых больными жалоб.

3. При анализе Эхо-КГ у 11 (22 %) человек выявлено увеличение фракции выброса до 70–75 % (гиперкинетический тип) при норме 64–65 %.

4. Наиболее часто встречаемыми нарушениями ритма сердца при пролапсе митрального клапана являются наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы. В то же время среди желудочковых экстрасистол наиболее часто встречаются неопасные для жизни.

#### Список литературы

1. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. СПб.: Политекс, 1998: 94.
2. Фрид М., Грайнс С. Кардиология в таблицах и схемах; Пер. с англ.; Под ред. М.А. Осипова, Н.Н. Алипова. М.: Практика, 1996. 733 с.
3. Мухарлямов Н.М., Мареев Е.С. и др. Особенности клиники и диагностики пролабирования митрального клапана. Тер. архив 1979; 51, 10: 9–17.
4. Миллер О.Н., Бондарева З.Г. Предикторы возникновения желудочковых тахикардий у больных с пролапсом митрального клапана. Клини. медицина 2000; 7: 40–42.
5. Babuty D., Cosnay P., Breuillac J.C. et al. Ventricular arrhythmia factors in mitral valve prolapse. PACE 1994; 17, 4: 1090–1099.
6. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Синдром дисплазии соединительной ткани (по материалам XV–XVIII конгрессов Европейского общества кардиологов). Клини. медицина 1997; 9: 74–76.
7. Мартынов А.И., Поляков Ю.Ф., Николаева В.В. и др. Моделирование эмоциональной нагрузки у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Кардиология 1999; 11: 51–56.
8. Манизер Е.Д., Автандилов А.Г. Физическая работоспособность и гемодинамическое обеспечение физической нагрузки у подростков с пролапсом митрального клапана. Тез. докл. Рос. нац. конгресса кардиологов «Кардиология, основанная на доказательствах». М.: ВНОК, 2000: 189.
9. Бобров В.О., Чубучний В.М., Дзяк В.Г. та ін. Дослідження варіабельності серцевого ритму у кардіологічній практиці: Метод. рекомендації. К., 1999. 24 с.
10. Мачерет Е.Л., Мурашко Н.К., Писарук А.В. Методы диагностики вегетативной дисфункции. Укр. мед. часопис 2000; 2 (16): 89–94.
11. Немцова В.Д. Клінічні та нейрогуморальні аспекти пролабування митрального клапана: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків, 2000. 20 с.
12. Heart rate variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. Circulation 1996; 93: 1043–1065.
13. Lown B., Verrier B.L. Neural activity and ventricular fibrillation. N. Engl. J. Med. 1976; 294: 1165–1170.
14. Kavey R., Blackman M.S., Sondheimer H.M., Byrum C.J. Ventricular arrhythmias and mitral valve prolapse in childhood. J. PEDIATR. St.-Louis, 1984; 105, 6: 885–890.

#### КЛІНІЧНІ ВАРІАНТИ ПРОЛАПСУ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

##### С.Г. Шубенкін

Вивчено частоту зустрічальності скарг у хворих з пролапсом митрального клапана, їхнє сполучення, залежність від величини пролабування, характеристику серцевого викиду і порушення ритму серця при реєстрації ЕКГ та її добовому моніторингу.

**Ключові слова:** первинний пролапс митрального клапана, порушення серцевого викиду, Холтерівське моніторування ЕКГ.

#### CLINICAL VARIANTS OF MITRAL VALVE PROLAPSE

##### S. Shubenkin

The frequency of occurrence of complaints at patients with the mitral valve prolapse, their combination, dependence from size of prolapse, the characteristics of cardiac discharge and violation of a heart rhythm at ECG registration and its day monitoring have been investigated.

**Key words:** primary mitral valve prolapse, violation of a heart discharge, ECG Holter monitoring.

Поступила 27.11.03

## МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ ГЛІКЕМІЧНИХ РЕАКЦІЙ: ГЕТЕРОГЕННІСТЬ НОРМОГЛІКЕМІЇ

*В.М. Хворостінка, С.В. Герасименко\*, С.П. Шкляр, О.М. Кривоносова*

*Харківський державний медичний університет*

*\*Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна*

З позицій класичних досліджень глікемічного гомеостазу розглянута гліколітична функція печінки, частота та характер глікемічних реакцій у 110 здорових та 85 осіб з відсутністю секреції інсуліну. Запропоновано універсальну класифікацію глікемічних реакцій. Показано значення гліколітичної функції печінки у механізмах регуляції глікемічного гомеостазу.

**Ключові слова:** глікемічні реакції, глікемічний гомеостаз, глікемія, цукровий діабет, механізми регуляції.

Механізми глікемії частково досліджувалися вченими — представниками різних наукових напрямків біології, фізіології, гігієни та медицини: загальної фізіології [1], фізіології ендокринної системи [2], біологічної хімії [3, 4], трофології [5], гігієни харчування [1] та клінічної ендокринології [6, 7]. Новим наповненням в останні роки характеризуються лабораторні технології оцінки глікемічного гомеостазу (від методів оцінки глікемічного профілю до методів автоконтролю глікемії) [8, 9]. Такий міждисциплінарний характер публікацій, в яких розглядаються питання вивчення та оцінки механізмів глікемії, підтверджує інтегральне значення вказаних механізмів для комплексної гігієнічної оцінки глікемічного гомеостазу як здорових, так і хворих на ювенільний діабет [7, 10, 11].

Метою вивчення були фізіологічні механізми глікемічних реакцій здорових та хворих на ювенільний діабет.

Досягнення мети дослідження реалізовано виконанням таких задач:

- контент-аналіз публікацій, що стосуються питань периферичного надходження глюкози внаслідок печінкового глікогену;
- вивчення частоти та характеру глікемічних реакцій у здорових осіб та осіб з відсутністю секреції інсуліну;
- вивчення можливих варіантів та типів нормоглікемічних реакцій у здорових осіб;
- опрацювання універсальної класифікаційної схеми глікемічних реакцій.

**Матеріал і методи.** Виконано проблемно-цільовий аналіз фахової літератури з питань вивчення механізмів формування та класифікації глікемічних реакцій (теоретична частина) та вивчення частоти і характеру глікемічних реакцій у здорових (експериментальна частина).

Для розробки системи оцінки механізму глікемії застосовано методи аналізу глікемічних реакцій здорових осіб та результати вивчення варіантів глікемічного профілю осіб з відсутністю секреції інсуліну — хворих на цукровий діабет (ЦД) I типу.

До групи хворих (фізіологічна модель відсутності базальної секреції інсуліну) належало 85 пацієнтів з ЦД I типу, які знаходились на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та загальносоматичних відділеннях Харківської обласної клінічної лікарні та були комплексно обстежені впродовж 2002–2003 рр. в обсязі Національної програми «Цукровий діабет» [12] кафедрою факультетської терапії Харківського державного медичного університету (завідувач — професор В.М. Хворостінка). Одночасно у даних хворих проведена клініко-лабораторна верифікація.

Критерієм оцінки була наявність фізіологічної глікемічної реакції у здорових та реакція на введення вранішнього інсуліну — у хворих на ЦД I типу. У здорових осіб та осіб з відсутністю базальної секреції інсуліну глікемічні реакції виявлялися в зміні глікемії (зменшення або збільшення глікемії на вживання цукру у здорових; зменшення або збільшення глікемії на введення вранішнього короткотермінового інсуліну — у хворих), що пов'язували з вихідними значеннями глікемії натщесерце.

Матеріалом дослідження стали опубліковані дані, які стосуються глікемічного профілю здорових осіб (проведено контент-аналіз публікацій), та результати 220 глікемічних проб, які становили 85 глікемічних профілів хворих на ювенільний діабет (як групи порівняння з теоретичною відсутністю секреції інсуліну).

До групи здорових належало 110 осіб віком 19–20 років, які обстежені (визначення глікемії натщесерце та через 5–7 хв після аліментарного навантаження 10 г цукру) впродовж 1996–1997 рр. з метою вивчення спрямованості нормоглікемічних реакцій. До цієї групи були відібрані особи з нормальною масою тіла, не обтяженою спадковістю по цукровому діабету, не зловживаючих алкогольними напоями та без гепатобіліарної, сечостатевої та серцево-судинної патології. Для отримання даних використано першоджерела про стан здоров'я (табл. 1), що дозволило із 623 комплексно обстежених відібрати лише 110 осіб для проведення цукрового навантаження.

глюкози внаслідок діяльності фізіологічного механізму «внутрішньої секреції» печінкою глюкози із глікогену.

Останнім шляхом надходження глюкози вважають механізм гліколізу (який експериментально описав ще в кінці XIX ст. К. Бернар), а багатофакторність цього механізму з точки зору пускових та потенціюючих факторів і дотепер залишається маловивченою, в тому числі й у осіб з відсутньою базальною секрецією інсуліну. Однак саме вказаний (третій) шлях надходження глюкози у кров має надзвичайно важливе, а на думку автора теорії адекватного харчування А.М. Уголева, — центральне положення в механізмах гомео-

Таблиця 1. Результати відбору здорових осіб для обстеження

Джерело інформації про стан здоров'я обстежених	Стать	Кількість осіб		
		які приймали участь у відборі	які залишилися після відбору	яким проведено цукр. навантаження
Лікарський консультативний висновок (ф. 086/о)	Чол.	373	98	61
	Жін.	250	113	49
Карта результатів комплексного медичного огляду	Чол.	373	67	61
	Жін.	250	58	49
Карта клініко-анамнестичного обстеження	Чол.	373	61	61
	Жін.	250	53	49
Поштовий опитник батьків	Чол.	373	63	61
	Жін.	250	49	49
Всього		623	110	110

**Результати та їх обговорення.** Основи фізіологічного вивчення механізмів глікемії пов'язані з іменем видатного французького вченого Клода Бернара, який першим експериментально показав залежність надходження глюкози до кровоносного русла від нейрорефлекторних факторів (подразнення дна IV шлуночка) та узагальнив ці закономірності при викладанні курсу лекцій [13].

В подальшому саме експериментальні роботи К. Бернара, М. Сеченова реалізувалися у становленні фізіології ендокринної системи, в межах якої традиційно вивчаються механізми вуглеводного обміну при різноманітних фізіологічних та патологічних станах [4, 6, 7]. Сучасні уявлення про вуглеводний обмін, зокрема про шляхи надходження глюкози у кровоносне русло, ґрунтуються на багаторічних фундаментальних дослідженнях Д. Теппермен та Х. Теппермен [2], якими доведено існування трьох шляхів (механізмів) надходження глюкози у кровоносне русло: «нефізіологічний» — внутрішньосудинне або введення глюкози іншим парентеральним способом; традиційний — всмоктування глюкози через шлунково-кишковий тракт; надходження

стазу [14]. Саме А.М. Уголевім описана специфічно-динамічна дія їжі (СДД) у разі перехідних режимів: від голоду до насичення і навпаки [1, 8, 14], а також взаємозв'язок між рівнем основного обміну та синхронністю перехідних станів. Одним з основних проявів СДД їжі є підвищення рівня глікемії безпосередньо після приймання їжі та до початку всмоктування харчових речовин.

Таким чином, сучасні уявлення про СДД їжі у здорових осіб ґрунтуються на активізації гліколізу [8]. Крім того, саме це явище застосовується у сучасних технологіях фізіолого-гігієнічного обґрунтування раціонального харчування, зокрема в аспекті оцінки термогенного впливу їжі (СДД) [9]. Зменшення глікемії до початку всмоктування харчових речовин фізіологи та клініцисти-ендокринолози пояснюють різними фізіологічними механізмами: перші — внаслідок СДД їжі [1, 8, 9], інші — випереджаючим надходженням інсуліну до портальної системи (посталіментарною глікемією) [2].

Звичайно, механізми глюкозо- та інсулінозабезпечення у здорових осіб характеризуються низкою глікемічних реакцій, узагаль-

нення яких дозволяє робити висновок про наявність двох основних варіантів: підвищення або зниження вмісту глюкози [1, 8, 14] у відповідь на СДД їжі. Аналогічно (з підвищенням або зниженням показників глікемії) можуть розвиватися фізіологічні реакції у осіб з відсутньою базальною секрецією інсуліну у разі фізіологічно-адекватного екзогенного забезпечення інсуліном [2, 7]. Однак у спеціальній літературі відсутні дані досліджень та обговорення концептуально-важливого питання про вплив вихідного рівня глікемії у осіб з відсутньою секрецією інсуліну на формування у них різних варіантів глікемічних реакцій [2]. Крім вказаного, як досить справедливо зазначається фахівцями [8, 15], не вивчена роль гліколізу у формуванні варіантів глікемічних реакцій як у здорових осіб, так і у осіб з порушенням базальної секреції інсуліну. Саме вказана проблема є центральною у наближенні позицій гігієністів (фізіологів) та клініцистів у поглядах на причинно-наслідковий взаємозв'язок гліколізу, СДД їжі та посталіментарної гіпоглікемії як у здорових, так і у осіб з порушеною базальною секрецією інсуліну.

У вивчених нами фундаментальних дослідженнях проблеми глікемічних реакцій наведені фактичні дані без урахування результатів у перші 5–7–10 хв при глюкагонових пробах [15], навантаженні цукром [7, 15] та при інших пробах [1, 15]. Отже, рівень глікемії у перші 10 хв не вивчали, а фізіологічні механізми глікемії в результаті СДД їжі [1, 8, 14] та випереджаючого надходження інсуліну до портальної системи (посталіментарної глікемії) [2, 7] не знайшли вичерпного пояснення з точки зору їхнього фізіологічного значення та у якості фізіолого-гігієнічного критерію оцінки глікемічних реакцій.

З використанням класичної схеми дворазового навантаження цукром показано, що в нормі у дорослого після другого навантаження цукром досяжний максимум глікемії нижче, ніж рівень глікемії при першому навантаженні (позитивний ефект Штауба–Трауготта). Саме тому дворазове навантаження цукром визнається як більш специфічна проба на

ЦД [16, 17]. Проведення цієї проби передбачає її виконання впродовж 180 хв та відсутність контролю глікемії у перші 5–7–10 хв після навантаження цукром, що не дає відповіді на питання про діагностичну значущість глікемічних реакцій у ранній період (5–7 хв), але демонструє фізіологічний постулат (згідно з яким повтор на подразнення підшлункової залози дає менш виразну глікемічну реакцію у здорових).

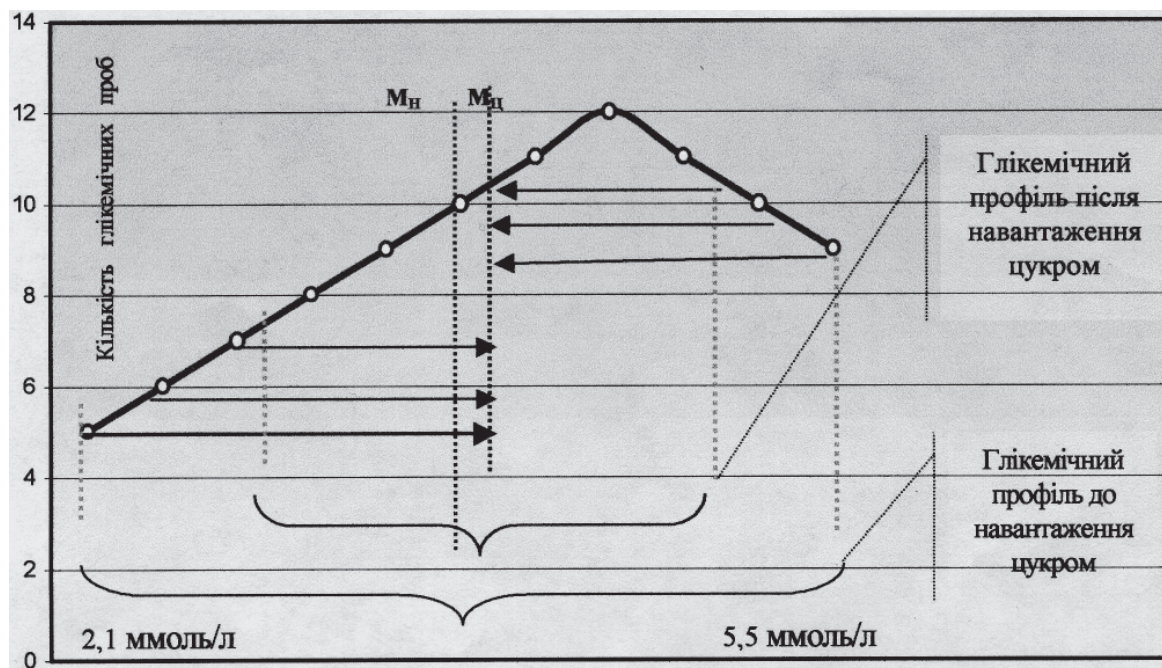
Саме цей ефект лежить в основі оцінки фізіологічності глікемічної реакції та діагностики ЦД (негативний ефект Штауба–Трауготта) [16, 17]. Таким чином, класичні дослідження глікемічних реакцій у здорових та хворих на ЦД не відбивають «глікогенолітичного резерву», наявність якого і є визначальною при діагностиці ЦД, а оцінка цього «резерву» можлива за умов аналізу глікемії на 5–7–10 хв.

Нами проведено аналіз результатів рівня глікемії здорових осіб натщесерце та через 5–7 хв після вживання 15 г цукру. Як показано у табл. 2 і в узагальненому вигляді на рисунку, середній рівень глікемії у здорових натщесерце  $[(3,80 \pm 0,48) \text{ ммоль/л}]$  та через 5–7 хв після вживання 15 г цукру  $[(3,90 \pm 0,21) \text{ ммоль/л}]$  достовірно не відрізняється ( $p > 0,05$ ). Відповідно до класифікації рівня глікемії ВООЗ, проведена стратифікація обстежених за рівнем глікемії натщесерце: глікемія понад 4,0 ммоль/л зареєстрована у  $(52,7 \pm 4,8) \%$  здорових,  $(3,0-4,0) \text{ ммоль/л}$  — у  $(31,8 \pm 4,4) \%$ , а нижче 3,0 ммоль/л — у  $(15,5 \pm 3,4) \%$ .

З метою детального аналізу фізіолого-гігієнічних варіантів глікемії у відповідь на навантаження цукром вивчено компонентну характеристику нормоглікемії (NGR) залежно від її вихідного рівня. Так, у осіб з вихідними значеннями глікемії  $(4,90 \pm 0,12) \text{ ммоль/л}$  через 5–7 хв після вживання 15 г цукру зареєстровано достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення глікемії, яка в середньому становить  $(4,10 \pm 0,13) \text{ ммоль/л}$ . Поряд з кількісною нами також вивчена якісна характеристика глікемічної реакції на вживання цукру, що дозволило зареєструвати у абсолютній більшості проб гомогенний їх варіант (NGR↓).

Таблиця 2. Рівні глікемії у здорових осіб до та після вживання цукру

Група здорових в залежності від рівня глікемії натщесерце	Середнє значення рівня глікемії		p	Варіант нормоглікемічної реакції
	натщесерце	через 5–7 хв		
Особи з рівнем глікемії				
понад 4 ммоль/л (n=58)	4,90±0,12	4,10±0,13	<0,05	NGR↓
3–4 ммоль/л (n=35)	3,70±0,11	3,90±0,19	–	NGR↑↓
менше 3 ммоль/л (n=17)	2,40±0,14	3,7±0,1	<0,05	NGR↑
Всього (n=110)	3,80±0,48	3,90±0,21	–	–



Напрямки нормоглікемічних реакцій (показані стрілками)

У осіб з вихідними значеннями глікемії ( $3,70 \pm 0,11$ ) ммоль/л через 5–7 хв після вживання 15 г цукру зареєстровано глікемію на рівні ( $3,90 \pm 0,19$ ) ммоль/л за варіантом гетерогенних глікемічних реакцій  $NGR \uparrow \downarrow$ . У осіб з вихідними значеннями глікемії ( $2,40 \pm 0,14$ ) ммоль/л через 5–7 хв після вживання 15 г цукру зареєстровано достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення глікемії, яка в середньому становить ( $3,7 \pm 0,1$ ) ммоль/л, за варіантом гомогенних глікемічних реакцій  $NGR \uparrow$ .

Отже, у обстежених здорових через 5–7 хв після вживання 15 г цукру залежно від вихідного рівня глікемії нами з'ясована наявність двох варіантів (гомо- і гетерогенний) та чотири типів нормоглікемічних реакції (гіпер-нормо, нормо-гіпер та нормо-гіпо, гіпо-нормо). Вказана закономірність дозволила обґрунтовано класифікувати глікемічні реакції (табл. 3).

На рисунку за даними вивчення рівня глікемії у 110 здорових наведено варіаційний розподіл результатів вимірів рівня глюкози у периферичній крові до навантаження цукром (середньогрупове значення глікемії становить  $M_H = 3,80 \pm 0,48$  ммоль/л), який характеризується правостороннім зміщенням та коливанням значення глікемії у межах 2,1–5,5 ммоль/л. Однак, як видно з розподілу, глікемічні проби здорових містять поряд з середніми значеннями і досить значну кількість значень верхньої та нижньої межі норми, тобто здорові характеризуються неоднорідними показниками глікемії.

Показники глікемії після проведення навантаження цукром в усіх пробах знаходилися у межах фізіологічної норми та в цілому досто-

Таблиця 3. Клініко-фізіологічна класифікація глікемічних реакцій

Кінцевий рівень глікемії	Вихідний рівень глікемії		
	гіпоглікемія	нормоглікемія	гіперглікемія
Гіпоглікемія	$\downarrow GR_{\downarrow}$	${}^N GR_{\downarrow}$	$\uparrow GR_{\downarrow}$
Нормоглікемія	$\downarrow GR_N$	$NGR$	$\uparrow GR_N$
Гіперглікемія	$\downarrow GR_{\uparrow}$	$\uparrow GR_N$	$\uparrow GR_{\uparrow}$

*Примітка.* Варіанти глікемічних реакцій:  $\downarrow GR_{\downarrow}$  — гіпо-гіпоглікемічна;  ${}^N GR_{\downarrow}$  — нормо-гіпоглікемічна;  $\uparrow GR_{\downarrow}$  — гіпер-гіпоглікемічна;  $\downarrow GR_N$  — гіпо-нормоглікемічна;  $\uparrow GR_N$  — гіпер-нормоглікемічна;  $\downarrow GR_{\uparrow}$  — гіпо-гіперглікемічна;  ${}^N GR_{\uparrow}$  — нормо-гіперглікемічна;  $\uparrow GR_{\uparrow}$  — гіпер-гіперглікемічна;  $NGR$  — нормоглікемічна.

вірно не змінилися ( $M_{\Pi} = 3,90 \pm 0,21$  ммоль/л). Однак відмічена менша варіаційність показників глікемії та спрямованість глікемічних реакцій, які в залежності від вихідного рівня глікемії характеризувалися зазначеними типами.

#### Висновки

1. Розподіл здорових у межах нормальних значень глікемії — асиметричний. Він характеризується глікемією понад 4,0 ммоль/л у ( $52,7 \pm 4,8$ ) % обстежених, 3,0–4,0 ммоль/л — у ( $31,8 \pm 4,4$ ) %, а нижче 3,0 ммоль/л — у ( $15,5 \pm 3,4$ ) %.

2. Відповідно до вихідного рівня глікемії з'ясовано два варіанти (гомо- і гетерогенний) та чотири типи нормоглікемічних реакцій (гіпер-нормо, нормо-гіпер та нормо-гіпо, гіпо-нормо) у здорових осіб.

3. Підвищення або зниження вмісту глюкози на 5–7 хв після навантаження цукром

може бути підтвердженням участі гліколітичної функції печінки у механізмах регуляції гомеостазу (гіпо-нормоглікемічні реакції).

4. Аліментарний фактор як найбільш ке- рований фізіологічний механізм адаптації та

профілактичного впливу потребує подальшо- го гігієнічного та клініко-фізіологічного ви- вчення для наукового обґрунтування ціль- ових програм первинної та вторинної алімен- тарної профілактики.

#### Список літератури

1. *Смоляр В.И.* Рациональное питание. К.: Наукова думка, 1991. 368 с.
2. *Теппермен Д., Теппермен Х.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир, 1989. 656 с.
3. *Лейтес С.М.* Внепанкреатическая инсулиновая недостаточность и некоторые вопросы патологии обмена веществ при сахарном диабете; Современные вопросы эндокринологии. М.: Медицина, 1960: 191–220.
4. *Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф.* Биологическая химия: Учебник; Под ред. С.С. Дебова. М.: Медицина, 1990. 228 с.
5. *Уголев А.М.* Теория адекватного питания и трофологии. Л.: Наука, 1991. 272 с.
6. *Балаболкин М.И.* Диабетология. М.: Медицина, 2000. 672 с.
7. *Касаткина Э.П.* Сахарный диабет у детей. М.: Медицина, 1990. 272 с.
8. *Смоляр В.И.* Современная концепция адекватного углеводного питания. *Вопр. рационального питания*. Вильнюс, 1988: 116–117.
9. *Дунаевский Е.А., Карпенко П.И.* Специфически-динамическое действие сырых растительных продуктов. *Физиология человека* 1989; 1: 162–166.
10. Пат. України 53481А. Спосіб оцінки постгіпоглікемічної гіперглікемії у хворих на ювенільний діабет. Кривонос М.В., Герасименко С.В., Мілікідзе М.С., Шкляр С.П. Опубл. 15.01.03, бюл. 1.
11. Пат. України 53480А. Спосіб оцінки нічної інсулінемії у хворих на ювенільний діабет. Кривонос М.В., Герасименко С.В., Мілікідзе М.С., Шкляр С.П. Опубл. 15.01.03, бюл. 1.
12. Про затвердження Національної програми «Цукровий діабет». Указ Президента України від 21.05.99 № 545: Законодавчо-нормативне забезпечення діяльності у галузі охорони здоров'я: Зб. законодавчо-правових актів. К.: Юрінком, 2002: 175–184.
13. *Bernard C.* Lecons sur le diabete et la glycogenese animale. Paris, 1877. 254 p.
14. *Уголев А.М.* Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Л.: Наука, 1985. 543 с.
15. *Тодоров Й.* Клинические лабораторные исследования в педиатрии. София: Медицина и физкультура, 1968. 1060 с.
16. *Staub H.* Zschr. Klin. Med. 1921; 91: 44–52.
17. *Traugott K.* Klin. Wschr. 1922; 1: 892–897.

#### МЕХАНИЗМИ ФОРМИРОВАНИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ: ГЕТЕРОГЕННОСТЬ НОРМОГЛИКЕМИИ

*В.Н. Хворостинка, С.В. Герасименко, С.П. Шкляр, Е.М. Кривоносова*

С позиций классических исследований гликемического гомеостаза рассмотрена гликолитическая функция печени, частота и характер гликемических реакций у 110 здоровых и 85 лиц с отсутствием секреции инсулина. Предложена универсальная классификация гликемических реакций. Показано значение гликолитической функции печени в механизмах регуляции гликемического гомеостаза.

**Ключевые слова:** гликемические реакции, гликемический гомеостаз, гликемия, сахарный диабет, механизмы регуляции.

#### MECHANISMS OF FORMING AND CLASSIFICATION OF GLYCHEMIC REACTIONS: HETEROGENEITY OF NORMOGLUCEMIA

*V.M. Hovorostinka, S.V. Gerasimenko, S.P. Shklyar, O.M. Krivonosova*

Glycolytic function of liver, frequency and nature of glychemic reactions have been considered at 110 healthy and 85 persons with absence of insulin secretion with positions of classical investigation of glychemic homeostasis. Universal classification of glychemic reactions has been proposed. Importance of glycolytic function of liver at mechanisms of glychemic homeostasis regulation has been revealed.

**Key words:** glychemic reactions, glychemic homeostasis, diabetes mellitus, mechanisms of regulation.

Поступила 24.09.03

## ВЛИЯНИЕ ХОФИТОЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БЕСКАМЕННЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ В САНАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

*А.Е. Степанов*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Определена эффективность применения хофитола при хронических холециститах со смешанной дискинезией желчного пузыря и желчевыделительных протоков в санаторных условиях, что проявлялось восстановлением функционального состояния билиарного тракта и улучшением биохимического состава желчи.

**Ключевые слова:** *хронический бескаменный холецистит, дискинезия билиарного тракта, хофитол.*

Хронический холецистит характеризуется большой распространенностью, встречается преимущественно у лиц трудоспособного возраста, имеет прогрессирующее течение и нередко сопровождается временной утратой трудоспособности [1, 2].

Значительно усовершенствована диагностика хронических холециститов: определены виды дискинезии желчного пузыря и желчевыделительных протоков, установлен биохимический состав желчи, изучена роль иммунной реактивности организма, функционального состояния печени и активности гормонов у данных больных [3, 4]. Разработано немало лечебных мероприятий при заболеваниях желчного пузыря, которые применяются в стационарных, амбулаторных и санаторных условиях [5–7]. Наряду с этим лечение больных хроническим холециститом не всегда эффективно, нередко наблюдаются рецидивы заболевания, что требует повышения эффективности лечебных и усовершенствованных реабилитационных мероприятий в санаторных условиях.

Цель работы — повысить эффективность лечения больных хроническим бескаменным холециститом в санаторных условиях путем применения хофитола в комбинации с физиотерапевтическими методами.

**Материал и методы.** В гастроэнтерологическом отделении санатория «Березовские минеральные воды» обследовано 36 больных хроническим холециститом со смешанной дискинезией желчного пузыря (ДЖП) и желчевыделительных протоков (ЖВП) в возрасте от 20 до 60 лет с давностью заболевания от 1 до 10 лет и более. Наиболее часто среди жалоб больные отмечали болевую, диспептический и астеновегетативный синдромы. При

объективном исследовании больных преобладали симптомы правостороннего реактивного ирритативно-вегетативного синдрома (Харитонов, Йонаша, Лапинского), а также ирритативные непосредственные (Мерфи, Кера, Лепене–Василенко) или опосредованные (Ортнера–Грекова) симптомы.

Верификацию диагноза осуществляли с помощью лабораторных, биохимических и инструментальных методов исследования. Инструментальные методы включали в себя рентгенологическое (холецистография) и эхосонографическое исследования. Всем больным с диагностической целью производили многомоментное дуоденальное зондирование в модификации В.А. Максимова. При этом выделяли пять фаз и производили забор дуоденального содержимого. Полученную желчь подвергали биохимическому исследованию с определением содержания билирубина, белка, холестерина, желчных кислот, холатохолестеринового коэффициента в пузырной и печеночной порциях желчи в динамике лечения.

В зависимости от способа лечения больные хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) с гипотонически-гиперкинетической дискинезией билиарного тракта были разделены на две группы (по 18 больных каждая). Лечебные мероприятия у больных ХБХ первой и второй групп включали в себя санаторно-курортный режим, лечебное питание (стол № 5), применение березовской гидрокарбонатно-кальциево-магниевой маломинерализованной воды, использование тюбажей, магнитотерапии, ЛФК. Наряду с этим больные первой группы принимали настой из смеси трав (трава чистотела — 10,0; корень одуванчика — 10,0; трава душицы — 20,0; цветки ромашки — 20,0; тысячелистник — 30,0) по

1/4 стакана 2–3 раза в день до еды. Больные второй группы дополнительно принимали хофитол по 1 таблетке (0,2 г) 3 раза в день до еды в течение 3 нед.

**Результаты и их обсуждение.** Под влиянием проводимых лечебных мероприятий в обеих группах больных ХБХ наблюдался положительный лечебный эффект, но с различной степенью выраженности. Уменьшение или исчезновение болевого и диспептического синдромов у больных ХБХ первой группы отмечалось на 9–10-й и 12–14-й день лечения. У больных ХБХ второй группы исчезновение или уменьшение подобных симптомов наблюдалось на 7–8-й и 10–11-й день лечения соответственно. Улучшение субъективного состояния больных ХБХ сопровождалось исчезновением желчнопузырных симптомов, уменьшением астеноневротического и вегетативно-дистонического синдромов с восстановлением функционального состояния пищеварительного и билиарного тракта.

Под влиянием проводимых лечебных мероприятий у больных ХБХ обеих групп установлены положительные изменения показателей многомоментного дуоденального зондирования, но с различной степенью выраженности в каждой группе (табл. 1). У больных ХБХ первой группы отмечено достоверное снижение времени желчеотделения и объема желчи в период холедоховой фазы, уменьшение тонуса сфинктера Одди во второй фазе, времени желчеотделения и объема желчи в период пузырной и печеночной фаз.

Скорость выделения пузырной желчи составляла 1,7 мл/мин, печеночной — 1,6 мл/мин. У больных ХБХ второй группы установлено достоверное уменьшение времени желчеотделения

и объема желчи в первой фазе, периодов закрытого и открытого сфинктера Одди, времени желчеотделения и объема желчи в периоды пузырной и печеночной фаз. Однако восстановление отмеченных показателей было достоверно более выражено у больных ХБХ второй группы по сравнению с идентичными показателями у больных первой группы. Следовательно, проводимые лечебные мероприятия у больных ХБХ способствовали уменьшению застойных явлений в желчевыделительной системе, улучшению ритмичности и скорости желчеотделения, уменьшению тонуса сфинктера Одди, повышению сократительной и эвакуаторной способности желчного пузыря.

Восстановление функционального состояния билиарного тракта сопровождалось улучшением биохимических свойств желчи у больных ХБХ обеих групп (табл. 2). У больных ХБХ первой группы под влиянием проводимого лечения отмечалось достоверное снижение содержания холестерина, С-реактивного протеина, рН, сиаловой кислоты в пузырной желчи и С-реактивного протеина — в печеночной, а также повышение показателей холато-холестеринового коэффициента в пузырной желчи. Кроме того, наблюдалась тенденция к повышению содержания билирубина, общих желчных кислот и снижению белка в пузырной желчи, однако достоверного восстановления этих показателей не отмечалось. Применяемое лечение, как видно, вызывало снижение литогенности желчи, воспалительных явлений в желчном пузыре, улучшение коллоидных свойств желчи, но полной стабилизации мицеллярных и биохимических свойств желчи не наблюдалось.

Таблица 1. Показатели многомоментного дуоденального зондирования у больных ХБХ с ДЖП смешанного типа в динамике лечения ( $M \pm t$ )

Фаза	Показатель	1-я группа (n=18)		2-я группа (n=18)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Холедоховая	t, мин	29,00±0,68	19,80±0,28*	31,00±0,69	18,80±0,27*
	V <sub>желчи</sub> , мл	32,00±0,73	25,00±0,29*	34,00±0,74	23,00±0,29* <sup>#</sup>
Закрытого сфинктера Одди	t, мин	8,90±0,35	7,00±0,25*	8,70±0,33	6,50±0,23*
	V <sub>желчи</sub> , мл	0	0	0	0
Открытого сфинктера Одди	t, мин	7,40±0,24	6,30±0,12	7,60±0,26	5,80±0,11*
	V <sub>желчи</sub> , мл	7,70±0,26	6,70±0,21	7,90±0,28	6,40±0,12
Пузырная	t, мин	42,00±0,62	33,00±0,49*	44,00±0,64	29,00±0,48* <sup>#</sup>
	V <sub>желчи</sub> , мл	101,00±1,71	56,00±0,68*	103,00±0,73	48,00±0,75* <sup>#</sup>
Печеночная	t, мин	23,00±0,34	17,60±0,37*	25,00±0,36	13,80±0,22* <sup>#</sup>
	V <sub>желчи</sub> , мл	36,00±0,65	28,00±0,46*	38,00±0,67	25,00±0,44* <sup>#</sup>

Примечания: 1.  $p < 0,05$  при сравнении: \* идентичных показателей в группах; <sup>#</sup> показателей после лечения между группами.

2. Объем желчи в период закрытого сфинктера Одди не изменился.

Таблица 2. Показатели биохимических свойств желчи у больных ХБХ с дискинезией ЖВП смешанного типа в динамике лечения ( $M \pm t$ )

Показатель	Порция	1-я группа (n=18)		2-я группа (n=18)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Билирубин, мкмоль/л	В	546,0±13,0	586,0±10,0	550,0±15,0	622,0±11,0*
	С	275,0±13,0	285,0±8,0	273,0±11,0	292,0±8,0
Холестерин, ммоль/л	В	4,93±0,20	4,11±0,12*	4,91±0,18	3,99±0,12*
	С	0,98±0,10	0,96±0,09	0,99±0,10	0,95±0,09
Желчные кислоты, ммоль/л	В	31,70±1,37	33,20±1,06	31,50±1,35	38,20±1,08*#
	С	8,22±0,35	8,30±0,36	8,20±0,33	8,32±0,37
Холатохолестериновый коэффициент	В	6,43±0,24	8,08±0,32*	6,43±0,24	9,57±0,41*#
	С	8,39±0,26	8,65±0,27	8,28±0,25	8,76±0,28
Белок, г/л	В	4,51±0,11	4,12±0,14	4,53±0,13	4,05±0,14
	С	3,94±0,21	3,48±0,13	3,96±0,21	3,31±0,13
С-реактивный протеин, г/л	В	0,160±0,009	0,090±0,003*	0,180±0,009	0,060±0,003*
	С	0,060±0,007	0,040±0,002*	0,060±0,007	0,020±0,002*#
рН, Ед.	В	6,37±0,11	7,22±0,10*	6,39±0,13	7,51±0,11*
	С	7,17±0,12	7,08±0,09	7,19±0,14	7,10±0,09
Сиаловые кислоты, мкмоль/л	В	2,63±0,13	1,96±0,10*	2,61±0,11	1,91±0,10*
	С	1,72±0,15	1,35±0,13	1,74±0,17	1,30±0,13

Примечания: 1. В — пузырная желчь; С — печеночная.

2.  $p < 0,05$  при сравнении: \* идентичных показателей в группах; # показателей после лечения между группами.

Наряду с этим применение лечебных мероприятий у больных ХБХ второй группы вызвало достоверное повышение содержания билирубина, желчных кислот, показателей холатохолестеринового коэффициента и снижение С-реактивного протеина, рН, сиаловых кислот в пузырной желчи и С-реактивного протеина — в печеночной. Восстановление содержания общих желчных кислот, показателей холатохолестеринового коэффициента в пузырной желчи и С-реактивного протеина — в печеночной у больных второй группы было достоверно более выражено по сравнению с идентичными показателями у больных первой группы. Применение предложенного лечения у больных ХБХ второй группы вызвало более выраженный лечебный эффект с восстановлением мицеллярных и биохимических свойств желчи, устранением застойных явлений в билиарной системе и воспалительных явлений желчного пузыря.

#### Список литературы

1. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. М.: Медицина, 1996. 515 с.
2. Доценко А.П., Чинченко Е.И., Квелашивили Д.В. Бескаменный холецистит. К.: Здоров'я, 1990. 112 с.
3. Анохіна Г.А. Дискінезії жовчного міхура та сфінктерів жовчних шляхів. Укр. мед. часопис 1997; 1: 31–36.

#### Выводы

1. Применение хофитола с физиотерапевтическими методами лечения у больных хроническим бескаменным холециститом с гипотонически-гиперкинетической дискинезией желчного пузыря и желчевыделительных протоков в санаторных условиях вызывает выраженный лечебный эффект, проявляющийся восстановлением функционального состояния билиарного тракта и улучшением биохимического состава желчи.

2. Применение препарата «Хофитол» (0,2 г) в таблетках (сухой экстракт из сока свежих листьев артишока полевого) у больных хроническим бескаменным холециститом со смешанной дискинезией желчного пузыря и желчевыделительных протоков вызывает не только желчегонное, но и гепатопротекторное, мочегонное действие, улучшает обменные процессы вследствие содержания аскорбиновой кислоты, каротина, витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub>.

4. Максимов В.А., Чернышев Л.А., Тарасов К.М. Дуоденальное исследование. М.: Медицина, 1997. 23 с.
5. Методичні рекомендації з санаторно-курортного лікування; Під ред. М.В. Лободи. К.: Тамед, 1998. 672 с.
6. Самсон Е.И., Малюк Л.С. Патогенетическое обоснование восстановительного лечения при хроническом некаменном холецистите. Гастроэнтерология 1993; 25: 55–57.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей; Пер. с англ. М.: Геотар-Медицина, 1999. 859 с.

#### ВПЛИВ ХОФІТОЛУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БЕЗКАМ'ЯНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ЗА САНАТОРНИХ УМОВ

*А.Є. Степанов*

Встановлена ефективність застосування хофітолу при хронічних холециститах зі змішаною дискінезією жовчного міхура та жовчовидільних шляхів за санаторних умов, що виявлялось відновленням функціонального стану біліарного тракту та покращанням біохімічного складу жовчі.

**Ключові слова:** хронічний безкам'яний холецистит, дискінезія біліарного тракту, хофітол.

#### THE INFLUENCE OF CHOPHITOL ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE BILIARY SYSTEM AT PATIENTS WITH CHRONIC NONCALCULOUS CHOLECYSTITIS IN SANATORIUM CONDITIONS

*A.E. Stepanov*

Efficiency of Chophitol administration in chronic cholecystitis with mixed dyskinesia of the gallbladder and bile ducts in sanatorium conditions has been determined. It manifested by restoration of the functional state of the biliary tract and improvement of bile biochemical composition.

**Key words:** chronic noncalculous cholecystitis, biliary tract dyskinesia, Chophitol.

Поступила 07.11.03

## ВАРІАНТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КОЛІТ

*І.О. Фещенко, В.М. Хворостінка*

*Харківський державний медичний університет*

На підставі обстеження 81 хворого розглянуто варіанти патогенетичної терапії при хронічному коліті. Визначено клінічні прояви хронічного коліту та питання його сучасної діагностики. Доведено, що запропонований варіант лікування, що включає в себе комбінацію препарату «Хілак-форте» та настойки ехінацеї пурпурної в загальнотерапевтичних дозах, є більш ефективним в порівнянні із загальноприйнятною терапією та позитивно впливає на окремі ланки патогенезу захворювання. Визначено, що препарат «Хілак-форте» позитивно впливає на стан порожнинного травлення, мікробіоценоз кишечника, процеси ПОЛ та АОЗ, а настойка ехінацеї пурпурної сприяє підвищенню імунітету та позитивно впливає на загальний стан організму.

**Ключові слова:** хронічний коліт, варіанти патогенетичного лікування, хілак-форте, настойка ехінацеї пурпурної.

Останнім часом значно збільшилась частота патології кишечника, як органічної, так і функціональної. До 20 % населення розвинутих країн, в тому числі й України, за даними [1], страждають на хронічний коліт.

Найчастіше визначають такі головні причини розвитку хронічного коліту (ХК), як гострі кишкові інфекції, дисбактеріоз кишечника, безконтрольний прийом лікарських засобів, порушення режиму харчування, хронічні інфекції в анамнезі [2, 3]. Складним є і патогенез розвитку захворювання. Суттєву роль в ньому відіграють клітинно-молекулярні, імунологічні порушення та дисбактеріоз кишечника [4–7].

У зв'язку з цим лікування хворих на ХК повинно бути диференційованим та ком-

плексним. Запропоновано багато різних схем лікування хворих на ХК з урахуванням імунологічних, ферментативних порушень, а також ступеня тяжкості захворювання, віку хворих, фази дисбактеріозу, тривалості хвороби [8, 9].

В той же час не відпрацьована єдина схема лікування з урахуванням клітинно-молекулярних порушень, змін клітинного та гуморального імунітету, порушень мікробіоценозу кишечника, яка б попереджала ускладнення та призводила до стійкої ремісії захворювання.

Доцільно було б розглянути варіанти патогенетичної терапії хворих на ХК в залежності від визначених метаболічних та імунологічних порушень.

Мета роботи — підвищення ефективності лікування хворих на ХК шляхом диференційованого використання патогенетичної терапії з урахуванням метаболічних та імунологічних порушень.

**Матеріал і методи.** Під нашим наглядом в умовах гастроентерологічного відділення Харківської обласної клінічної лікарні (база кафедри факультетської терапії ХДМУ) знаходився 81 хворий з ХК (25 чол. та 56 жін.) віком від 20 до 60 років з тривалістю захворювання від 1 до 10 років та більше.

Верифікація діагнозу ґрунтувалася на результатах:

- комплексного клініко-лабораторного дослідження: порожнинне травлення — рівень ентерокинази та лужної фосфатази в кишковому вмісті та калі; білковий обмін — рівень загального білка, альбумінів,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -глобулінів, амінокислот та середньомолекулярних пептидів сироватки крові;

- біохімічного дослідження: ліпідний комплекс — загальні ліпіди, загальні фосфоліпіди, тригліцериди, загальний та вільний холестерин; дослідження стану системи ПОЛ та АОЗ — рівень малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові та еритроцитах, пероксидази, каталази та церулоплазмину;

- бактеріологічного дослідження: мікробіоценоз кишечника за даними дослідження калу;

- імунологічного дослідження стану клітинного (субпопуляції лімфоцитів) та гуморального (імуноглобуліни А, М, G) імунітету;

- інструментальних (ФГДС та ректороманоскопія з біопсією) методів дослідження.

Отримані результати оброблені статистично.

Для вивчення варіантів патогенетичної терапії ХК обстежені хворі були розподілені на чотири групи:

- 1-ша — 21 хворий, в лікуванні яких використовувалась базисна терапія, що включала в себе лікувальне харчування (стіл № 46), антибактеріальні, ферментні препарати, спазмолітики, лактобактерин по 2 дози на день,

при схильності до запорів — регулакс, фізіотерапевтичні процедури;

- 2-га — 20 хворих, в лікуванні яких поряд з базисною терапією замість лактобактерину використовували препарат «Хілак-форте» по 30–40 крапель 3 рази на день під час їжі;

- 3-тя — 20 хворих, в лікуванні яких поряд з базисною терапією використовували настійку ехінацеї пурпурної по 20 крапель 3 рази на день;

- 4-та — 20 хворих, які поряд з базисною терапією отримували комбінацію препарату «Хілак-форте» та настійки ехінацеї пурпурної в запропонованих дозах.

**Результати та їх обговорення.** При аналізі результатів дослідження виявлено позитивний лікувальний ефект у кожній групі хворих, але з різним ступенем вираженості.

У хворих на ХК 1-ї групи, що отримували базисну терапію, нормалізація випорожнення відмічена на (16,01±1,01) доби; у хворих 2-ї групи — на (14,41±1,07) доби; у хворих 3-ї групи — на (15,91±1,04) доби; у хворих 4-ї групи — на (13,04±1,01) доби. У пацієнтів з ХК відмічена позитивна динаміка диспептичного синдрому в такі терміни: 1-ша група — (14,01±1,02) доби; 2-га — (13,07±1,04) доби; 3-тя — (14,04±1,01) доби; 4-та — (12,03±1,07) доби. Зменшення або зникнення больового синдрому у обстежених хворих мало місце: в 1-й групі — на (10,03±1,07) доби; в 2-й — на (9,41±1,03) доби; в 3-й — на (10,07±1,07) доби і в 4-й — на (8,07±1,02) доби. Покращання загального стану хворих 1-ї групи відмічено на (8,31±1,08) доби; 2-ї — на (8,04±1,05) доби; 3-ї — на (7,02±1,01) доби; 4-ї — на (6,04±1,01) доби. При аналізі ступеня вираженості астено-невротичного синдрому виявлено, що в 1-й групі він зменшився на (13,04±1,02) доби, в 2-й — на (13,10±1,06) доби, в 3-й — на (12,04±1,03) доби і в 4-й — на (10,99±1,02) доби.

Таким чином, у хворих всіх груп була відмічена позитивна динаміка клінічних симптомів захворювання. Однак в залежності від

Таблиця 1. Концентрація ентерокинази та лужної фосфатази в кишковому вмісті та калі

Показник	1-ша група (n=21)		2-га група (n=20)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
	<i>В кишечному</i>			
Ентерокиназа	469,0±16,4	358,0±8,7*	457,0±16,9	314,0±7,6*
Лужна фосфатаза	58,2±5,5	37,4±3,4*	62,3±6,2	33,2±3,8*
	<i>В калі</i>			
Ентерокиназа	240,0±10,8	162,0±8,2*	241,0±11,2	143,1±7,3*
Лужна фосфатаза	124,7±7,9	82,0±6,7*	126,1±8,6	76,0±6,2*

Примітка.  $p < 0,05$  при порівнянні показників: \* в кожній групі; # після лікування у хворих

використання засобу лікування терміни коливались від (12,28±1,12) доби (1-ша група) до (10,03±1,03) доби (4-та). Отже, запропонований засіб лікування з використанням поєднання препарату «Хілак-форте» та настоянки ехінацеї пурпурної (4-та група) виявився більш ефективним та сприяв зменшенню проявів ХК в більш ранній термін.

При аналізі стану порожнинного травлення у хворих на ХК в 1-й і 3-й групах була відмічена тенденція до зниження показників лужної фосфатази та ентерокинази в кишечному вмісті та незначні зміни їх вмісту в калі. У хворих 2-ї групи спостерігалась вірогідна позитивна динаміка вказаних показників як в кишечному вмісті, так і у фекаліях. Найбільш показовими були зміни у вмісті лужної фосфатази та ентерокинази у хворих 4-ї групи, у яких була відмічена вірогідно виражена тенденція до нормалізації даних показників (табл. 1).

Таким чином, у хворих на ХК після закінчення курсу лікування з використанням як базисної терапії, так і запропонованих засобів відмічалась позитивна динаміка показників порожнинного травлення (вмісту лужної фосфатази та ентерокинази в кишечному вмісті та калі). Повної нормалізації даних показників не виявлено (табл. 1).

При аналізі білкового спектра крові у хворих на ХК як після базисної, так і після запропонованої терапії відмічалось достовірне підвищення вмісту загального білка та альбумінів в сироватці крові і зниження вмісту глобулінових фракцій. При цьому найбільш виражені зсуви — збільшення рівня альбумінів, зниження вмісту  $\alpha_1$ - та  $\gamma$ -глобулінів — були відмічені у хворих 4-ї групи, у яких вони практично нормалізувались ( $p < 0,05$ ).

При вивченні вмісту амінокислот в сироватці крові хворих на ХК 1-ї групи після використання базисної терапії відмічено достовірне підвищення рівней серину+гліцину, треоніну+глутаміну, у хворих 2-ї групи — лі-

зину, серину+гліцину і тирозину, а у хворих на ХК 3-ї та 4-ї групи відмічалось достовірне підвищення рівней всіх амінокислот, що досліджувались. При цьому у хворих 4-ї групи відмічені достовірно найбільш виражені зміни в порівнянні з хворими 1-ї групи ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів 1-ї групи після проведеної терапії відмічено достовірне зниження співвідношення середньомолекулярних пептидів/загального білка та фракцій D, E, а зміни інших фракцій, що мали місце, були недостовірні у хворих всіх груп. У хворих 2-ї групи були достовірно змінені показники співвідношення середньомолекулярних пептидів/загального білка і фракцій B1, D і E. Вірогідно найбільш вираженими були зміни співвідношення середньомолекулярних пептидів/загального білка та всіх фракцій (крім фракції C та G), а показники фракцій D та E наблизились до нормальних величин після проведеної терапії в 4-й групі хворих ( $p < 0,05$ ).

При аналізі вмісту SH-груп в сироватці крові у хворих на ХК різних груп відмічена вірогідна нормалізація цих показників, яка була найбільш виражена у хворих 4-ї групи ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, вірогідно найбільш позитивні зміни білкового спектра сироватки крові у хворих на ХК після лікування відмічені в 4-й групі і виявились нормалізацією показників загального білка, вираженим зменшенням диспротеїнемії, нормалізацією амінокислотного спектра крові та зменшенням рівня середньомолекулярних пептидів, а отримані дані динаміки SH-груп свідчили про зменшення явищ інтоксикації після проведеної терапії у даних хворих.

При дослідженні стану ліпідного обміну у хворих на ХК в динаміці лікування виявлена вірогідна нормалізація показників загальних ліпідів, загального холестерину і загальних фосфоліпідів у хворих всіх груп. Вміст загального холестерину вірогідно збільшився після запропонованої терапії ( $p < 0,05$ ). А динаміка показників загального холестерину в 1-й гру-

у хворих на ХК в динаміці лікування, ( $M \pm m$ ) Од./мл

3-тя група (n=20)		4-та група (n=20)	
до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
<i>вмісті</i>			
461,0±16,7	326,0±8,2*	465,0±16,8	285,0±6,7* <sup>#@</sup>
61,2±5,8	34,7±3,2*	59,7±6,1	27,8±3,4* <sup>#@</sup>
239,0±10,2	148,0±7,6*	243,0±11,4	64,0±5,8* <sup>#@</sup>
123,4±7,8	79,0±6,4*	126,5±8,8	57,0±5,5* <sup>#@</sup>

1-ї та 4-ї групи; @ після лікування у хворих 2-ї та 4-ї групи; ^ після лікування у хворих 3-ї та 4-ї групи.

пі, вільного холестерину — в 1–3-й та загальних фосфоліпідів — у всіх чотирьох групах була статистично невірогідна ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні ПОЛ та активності системи АОЗ у хворих на ХК після лікування у всіх групах відмічений вірогідно знижений рівень МДА еритроцитів, рівень МДА сироватки крові був вірогідно знижений у 2–4-й групах. Показники пероксидази вірогідно збільшилися у всіх групах, а каталази та церулоплазмину — тільки в 4-й. Необхідно відмітити, що тільки рівень пероксидази в 4-й

групі був вірогідно підвищеним в порівнянні з таким в 1-й групі хворих на ХК (табл. 2).

Вплив коригуючої терапії на стан імунологічної реактивності організму оцінювали за показниками клітинного і гуморального імунітету. Після проведеної терапії відмічено достовірне підвищення Т-лімфоцитів у хворих всіх груп та О-лімфоцитів — у групах, що використовували запропоновану терапію. Збільшення кількості Т-лімфоцитів та Т-супресорів, зниження рівня О-лімфоцитів та Т-хелперів були вірогідно найбільш вираженими у

Таблиця 2. Стан ПОЛ та АОЗ у хворих на ХК

Показник	1-ша група (n=21)		2-га група (n=20)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
МДА, мкмоль/л				
в сироватці	1,58±0,14	1,13±0,11	1,56±0,13	0,97±0,12*
в еритроцитах	14,80±1,18	10,10±0,64*	14,90±1,17	8,87±0,58*
Пероксидаза, ммоль/хв/л	128,4±12,3	213,2±8,4*	128,6±12,4	231,6±8,6*
Каталаза, мг	13,30±0,36	14,50±0,61	13,20±0,35	14,90±0,65
Церулоплазмін, мкмоль/л	1,26±0,12	1,52±0,11	1,28±0,14	1,55±0,11

Примітка.  $p < 0,05$  при порівнянні: \* ідентичних показників в кожній групі; # показників після

Таблиця 3. Показники імунітету у хворих на ХК

Показники	1-ша група (n=21)		2-га група (n=20)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Т-лімфоцити				
%	38,00±0,83	42,70±0,92*	38,10±0,84	46,50±0,94*
$\times 10^9$ /л	0,71±0,02	0,79±0,02*	0,71±0,02	0,87±0,03*
В-лімфоцити				
%	8,36±0,22	8,16±0,22	8,37±0,23	8,12±0,24
$\times 10^9$ /л	0,130±0,002	0,130±0,002	0,130±0,002	0,130±0,002
О-лімфоцити				
%	53,60±0,57	49,60±0,52	53,50±0,57	45,30±0,49*
$\times 10^9$ /л	1,06±0,03	0,97±0,02	1,06±0,03	0,89±0,02*
ТФР-лімфоцити (хелпери)				
%	48,4±0,7	46,80±0,48	48,50±0,71	46,40±0,47
$\times 10^9$ /л	0,94±0,02	0,91±0,01	0,94±0,02	0,90±0,01
ТФЧ-лімфоцити (супресори)				
%	12,20±0,23	13,10±0,24	12,30±0,23	13,30±0,25
$\times 10^9$ /л	0,230±0,007	0,246±0,006	0,230±0,007	0,250±0,006
ТФР/ТФЧ	3,97±0,13	3,57±0,11	3,94±0,12	3,48±0,11
IgA, г/л	1,86±0,24	2,35±0,23	1,85±0,23	2,78±0,27
IgM, г/л	1,44±0,16	1,81±0,17	1,42±0,14	1,89±0,18
IgG, г/л	9,86±0,71	13,00±0,65*	9,87±0,71	13,60±0,67*

Примітка.  $p < 0,05$  при порівнянні: \* ідентичних показників в кожній групі; # показників після

хворих 3-ї та 4-ї групи, що в комплексі запропонованої терапії отримували настойку ехінацеї пурпурної (табл. 3).

Результати вивчення стану гуморального імунітету після проведеного лікування вказували на достовірне збільшення рівня IgG у хворих всіх чотирьох груп, а рівня IgA та IgM — у хворих 3-ї та 4-ї групи. Динаміка цих показників в 1-й та 2-й групах була статистично невірогідною (табл. 3).

При аналізі стану мікробіоценозу кишечника хворих на ХК в чотирьох групах виявля-

но поліпшення стану мікрофлори кишечника, що виявилось позитивною динамікою складу мікрофлори, яка була найбільш вираженою в 2-й та 4-й групах хворих.

За результатами аналізу варіантів патогенетичного лікування у хворих на ХК встановлено, що як базисний, так і запропоновані методи терапії можуть бути використані для лікування даної категорії хворих. Крім того, варіант запропонованої терапії хворих на ХК, що включає в себе препарат «Хілак-форте» та настойку ехінацеї пурпурної, є найбільш ре-

в динаміці лікування ( $M \pm t$ )

3-тя група (n=20)		4-та група (n=20)	
до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1,56±0,13	0,94±0,11*	1,58±0,15	0,89±0,10*
14,70±1,17	8,74±0,56*	14,20±1,18	8,38±0,54*
128,3±12,3	242,2±8,9*	128,5±12,3	268,0±9,6* <sup>#</sup>
13,10±0,34	15,20±0,68	13,20±0,35	16,20±0,73*
1,27±0,13	1,61±0,12	1,26±0,12	1,78±0,13*

лікування у хворих 1-ї та 4-ї групи.

в динаміці лікування ( $M \pm t$ )

3-тя група (n=20)		4-та група (n=20)	
до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
38,00±0,83	48,80±1,16*	37,90±0,82	51,40±1,32* <sup>#@</sup>
0,71±0,02	0,91±0,03*	0,71±0,02	0,96±0,04* <sup>#</sup>
8,36±0,22	7,98±0,23	8,35±0,21	7,94±0,22
0,130±0,002	0,126±0,002	0,130±0,002	0,125±0,002
53,60±0,57	43,80±0,45*	53,50±0,56	40,60±0,41* <sup>#@</sup>
1,06±0,03	0,86±0,02*	1,06±0,03	0,80±0,02* <sup>#@</sup>
48,40±0,70	45,20±0,46*	48,30±0,69	44,50±0,45* <sup>#</sup>
0,94±0,02	0,88±0,01*	0,94±0,02	0,86±0,01* <sup>#</sup>
12,20±0,23	14,10±0,30*	12,10±0,22	14,30±0,31* <sup>#</sup>
0,230±0,007	0,265±0,006*	0,230±0,007	0,268±0,006*
3,97±0,13	3,20±0,11*	3,99±0,13	3,11±0,11* <sup>#</sup>
1,84±0,22	3,16±0,35*	1,85±0,23	3,48±0,42*
1,43±0,15	2,17±0,17*	1,43±0,15	2,41±0,23*
9,89±0,73	14,20±0,83*	9,88±0,72	14,60±0,66*

лікування у хворих 1-ї та 4-ї групи; <sup>@</sup> показників після лікування у хворих 2-ї та 4-ї групи.

зультативним та призводить до більш раннього зникнення клінічних симптомів захворювання, покращання біохімічних показників сироватки крові та стану клітинно-гуморального імунітету.

Таким чином, застосування препарату «Хілак-форте» та настойки ехінацеї пурпур-

ної в комбінації з антибактеріальними, ферментними та антиоксидантними препаратами у хворих на хронічний коліт викликає виражений лікувальний ефект з відновленням біоценозу товстого кишечника, а також його метаболічного, імунологічного та функціонального стану.

### Список літератури

1. Ткач С.М. Современные подходы к терминологии и диагностике заболеваний кишечника. Сучасна гастроентерологія 2003; 1: 22–24.
2. Гребенев А.Л., Мягкова Л.П. Болезни кишечника. М.: Медицина, 1994. 397 с.
3. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 1. Диагностика болезней органов пищеварения. М.: Мед. лит., 2002: 175–296.
4. Парфенов А.И., Осипов Г.А., Богомолов П.О. Новые подходы к диагностике и лечению дисбактериоза кишечника. Consilium medicum 2001; 3, 6: 270–273.
5. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин В.В. и др. Оценка иммунного статуса человека при массовых исследованиях: Метод. рекомендации, разработ. НИИ иммунологии МЗ России. Иммунология 1992; 5: 51–63.
6. Botan H.G. Innate immunity and the normal microflora. Immunol. Rev. 2000, Feb.; 173: 5–16.
7. Klaenhammer T.R., Kullen M.J. Selection and desing of probiotics. Int. J. Food. Microbiol. 1999, Sep.; 15, 50 (1–2): 45–57.
8. Родонезская Е. Хронический колит. Doctor 2002; 2: 34–39.
9. Опанасюк Н. Запоры: дифференциальная диагностика, современные подходы к лечению. Там же: 26–29.

### ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ КОЛИТОМ

*И.О. Фещенко, В.Н. Хворостинка*

На основе обследования 81 больного рассмотрены варианты патогенетической терапии при хроническом колите. Определены клинические проявления хронического колита и вопросы его современной диагностики. Установлено, что предложенный вариант лечения, включающий в себя комбинацию препаратов «Хилак-форте» и настойку эхинацеи пурпурной в общетерапевтических дозах, является более эффективным в сравнении с общепринятой терапией и положительно влияет на отдельные звенья патогенеза заболевания. Отмечено, что препарат «Хилак-форте» положительно влияет на состояние полости пищеварения, микробиоценоз кишечника, процессы ПОЛ и АОЗ, а настойка эхинацеи пурпурной способствует повышению иммунитета и положительно влияет на общее состояние организма.

**Ключевые слова:** хронический колит, варианты патогенетического лечения, хилак-форте, настойка эхинацеи пурпурной.

### FORMS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC COLITIS

*I.O. Feschenko, V.N. Chvorostinka*

The comparative estimation of pathogenic therapy in 81 patients with chronic colitis was examined. The clinical manifestation of chronic colitis and questions of modern diagnostic was considered. It was investigated that offer the scheme of therapy with Chilac-forte and Echinacea Tincture in therapeutically dosage are efficiency positive include on pathogenic mechanisms of disease. It was marked that Chilac-forte positive include to the state of cavities digestion, microbiocenosis of colon, state of POL and AOS. Echinacea Tincture are increased of immune state and positive include on common state of organism.

**Key words:** chronic colitis, forms of treatment of pathogenic therapy, Chilac-forte, Echinacea Tincture.

Поступила 13.10.03

## БИОХИМИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯНТЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ПСОРИАЗЕ

*Е.А. Броше, Г.И. Губина-Вакулик, Т.В. Горбач*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Обследовано 60 больных псориазом в период обострения и 20 здоровых людей. Определено содержание в крови молекул средней массы, гаптоглобина, церулоплазмينا, АКТГ и кортизола. Установлено, что у больных псориазом содержание в крови молекул средней массы увеличилось в 3 раза, а содержание гаптоглобина и церулоплазмينا неадекватно низкое, на уровне контроля. Средний уровень кортизолемии сниженный при увеличенном среднем уровне АКТГ-емии. Выявлено, что при значениях молекул средней массы 0,3 у. е. и выше наблюдается отрицательная умеренная корреляционная связь с уровнем церулоплазмينا ( $r=-0,59$ ) и АКТГ ( $r=-0,46$ ). Вероятно, у больных псориазом происходит снижение пластического обмена в печени (продукция гаптоглобина и церулоплазмينا) в связи с высоким дезинтоксикационным напряжением на нее, а также истощение коры надпочечников и часто адренокортикотропозитов гипофиза.

**Ключевые слова:** псориаз, гаптоглобин, церулоплазмин, АКТГ, кортизол, молекулы средней массы.

Псориаз — одно из самых распространенных рецидивирующих заболеваний кожи. Однако этиология и патогенез изучены недостаточно и лечение представляет собой трудную задачу [1]. По-видимому, гиперпролиферация эпидермиса с развитием воспалительной реакции в дерме является конечным результатом развивающихся в организме нарушений обмена веществ. Кроме того, наличие хронически протекающей воспалительной реакции с обострениями оказывает сильную нагрузку на все адаптационные системы. В частности, при псориазе наблюдается значительное увеличение содержания фибронектина, серотонина, свободных кининов, простагландина  $F_{2\alpha}$  в плазме крови [2, 3]. Выявлены нарушения в иммунном статусе больных псориазом, заключающиеся в увеличении концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов А и G с последующим отложением их в стенках сосудов [4]. В ранее проведенной нами работе отмечено тяжелое, на грани истощения состояние АКТГ–кортизол системы [5].

Целью данного исследования явилось изучение биохимических показателей, характе-

ризующих воспалительное повреждение, параллельно с показателями АКТГ- и кортизолемии.

**Материал и методы.** Обследовано 60 больных диссеминированным псориазом неосложненного течения в период обострения, находящимся на лечении в КВД № 4. Материалом для исследования служила венозная кровь, взятая до начала лечения. 20 практически здоровых людей (доноры) составили группу сравнения.

В крови определяли содержание молекул средней массы (МСМ) спектрофотометрически [6], церулоплазмينا по Равину [7], гаптоглобина (с помощью набора реактивов НПО «Реакомплекс», Чита, РФ), АКТГ и кортизола иммуноферментным методом (наборы реактивов Alkor Bio, С.-Петербург, РФ).

При статистической обработке результатов использованы методики вариационного и корреляционного анализов.

**Результаты.** Как видно из полученных данных (таблица), в среднем у больных псориазом до лечения значительно (в 3 раза) повышен уровень МСМ. Причем у большинства практически здоровых людей этот показатель

*Биохимические и гормональные показатели крови обследованных*

Показатель крови	Группа сравнения	Группа больных псориазом	p
МСМ, у. е.	0,125±0,017	0,394±0,041	<0,001
Церулоплазмин, мкмоль/л	2,50±0,09	2,46±0,11	>0,1
Гаптоглобин, г/л	1,56±0,12	1,50±0,06	>0,1
АКТГ, пкг/мл	10,22±0,95	16,08±2,32	<0,05
Кортизол, нмоль/л	319,2±53,7	272,5±46,4	>0,05

оказался не выше 0,10–0,12 у. е., но у 20 % обследованных — в диапазоне 0,18–0,28 у. е. Для больных псориазом характерны цифры МСМ от 0,2 до 0,8 у. е. с преобладанием случаев со значениями показателя 0,35–0,45 у. е. МСМ — это группа веществ с молекулярной массой 300–5000 Д, основную часть которых составляют пептиды, гликопептиды, продукты деградации фибриногена, тромбина, фрагменты коллагена, а также производные липидов. Данный показатель используется как маркер интоксикации различного генеза для определения тяжести патологического процесса. По данному биохимическому показателю можно предполагать, что у большинства больных в наличии воспалительный процесс средней степени тяжести, у небольшой части больных — легкий и тяжелый.

Церулоплазмин и гаптоглобин относятся к группе белков острой фазы, продуцируются печенью, особенно в больших количествах при инфекционных процессах, токсической и аутоиммунной реакциях. Гаптоглобин-О<sub>2</sub> — гликопротеид, связывающий гемоглобин из распадающихся эритроцитов, в норме его концентрация колеблется в диапазоне 0,4–1,4 г/л. Только у трех практически здоровых людей данный показатель был в указанных пределах, у остальных — выше, в пределах 2,0 г/л. При этом содержание гаптоглобина в крови больных псориазом в среднем оказалось аналогичным уровню гаптоглобина в группе сравнения, тогда как можно было бы ожидать существенное его повышение. Диапазон колебания данного показателя у псориазиков составляет 1,05–1,73 г/л.

Церулоплазмин — компонент фракции  $\alpha$ -глобулинов сывороточных белков — является медьтранспортирующим белком, который может вести себя как оксидаза, окисляя различные полиалкоголи, полифенолы и полиамины. Церулоплазмин окисляет двухвалентное железо до трехвалентного, тем самым ограничивая свободнорадикальные реакции. Увеличение содержания церулоплазмина наблюдается в острой фазе воспалительных заболеваний. В группе сравнения данный показатель колеблется в диапазоне 2,0–3,0 мкмоль/л, в группе больных псориазом разброс значений шире: 1,5–3,4 мкмоль/л, средние величины не различаются (таблица).

Отсутствие выраженного увеличения содержания гаптоглобина и церулоплазмина в плазме при высоком уровне МСМ у обследованных больных псориазом может свидетельствовать о низкой резистентности организма. Подтверждением этому может также служить наблюдаемый в данном исследовании сниженный уровень кортизола, отмеченный у больных псориазом в среднем (таблица). В группе срав-

нения колебания данного показателя составляют 124–708 нмоль/л, в группе больных — 117–954 нмоль/л. Из-за больших ошибок средних величин разница средних оказывается недостоверной. В группе сравнения АКТГ колеблется в пределах 7,11–13,40 пкг/мл, у больных псориазом — 8,47–42,14 пкг/мл.

Сниженный уровень кортизола при достоверно повышенном уровне АКТГ может свидетельствовать о недостаточности функции коры надпочечников.

Таким образом, у больных псориазом в период обострения происходят метаболические и гормональные изменения, которые можно расценить как неадекватные наличию и масштабам повреждения и предположительно объясняются «исчерпанностью» в морфофункциональном состоянии данных фрагментов метаболизма и регуляторных систем. Ранее обнаруживали истощение продукции пролактина, сомато- и тиреотропина [8] на фоне повышения суточной экскреции адреналина [9]. Состояние регуляторных систем у больного псориазом оценивается как фаза тревоги по Селье [10] при наличии дефектов в стресслимитирующей системе, в частности в содержании эндогенных опиоидных пептидов [11].

В ходе корреляционного анализа обнаружено, что у практически здоровых людей содержание гаптоглобина и церулоплазмина находится в состоянии отрицательной умеренной корреляции ( $r=-0,64$ ). Содержание в крови АКТГ и кортизола коррелируют положительно ( $r=+0,65$ ), что и свойственно системе гипофиз–надпочечники в компенсированном состоянии.

У больных псориазом данные определения коэффициентов корреляции различных показателей свидетельствуют о полном отсутствии каких-либо связей. Однако использование визуализации корреляционных связей на графике позволило обнаружить, что при небольших значениях МСМ (на уровне контроля несколько случаев) не отмечено корреляции с уровнем церулоплазмина, но при значениях МСМ 0,3 у. е. и больше этот показатель коррелирует с показателем церулоплазмина умеренно отрицательно ( $r=-0,59$ ). Из этого видно, что в условиях хронического заболевания с обострениями высокое содержание МСМ начинает «ограничивать» содержание церулоплазмина в плазме крови. Вероятно, увеличение уровня дезинтоксикационных процессов в печени приводит к снижению пластического обмена в органе. При существенной продолжительности заболевания происходит нарушение не только синтетической функции печени, но и поглотительно-выделительной [12]. Показатели гаптоглобина и церулоплазмина коррелируют слабоположительно ( $r=+0,38$ ), т. е.

параллельно отмечается и недостаточная, неадекватная продукция печенью гаптоглобина. Практически тот же уровень МСМ (0,3 у. е.) отграничивает область графика, где более высокие значения МСМ среднеотрицательно коррелируют с концентрацией кортизола в крови ( $r=-0,46$ ), что можно понимать как результат полной декомпенсации коры надпочечников у больных с ранее происходившей длительной их стимуляцией. В таких условиях корреляция между показателями кортизола и АКТГ отсутствует, так как декомпенсация соответствующих структур аденогипофиза происходит позже, чем декомпенсация коры надпочечников. В связи с этим при низком уровне кортизола в крови встречаются и повышенные значения АКТГ (результат отрицательной обратной связи при неисчерпанных адренокортикocyтах), и пониженные (декомпенсация как коры надпочечников, так и адренокортикocyтов). Случаи с более высоким, чем в группе сравнения, уровнем кортизола в крови единичны, при этом уровень АКТГ соответствует таковому в группе сравнения или

несколько выше. Факт декомпенсированного состояния системы АКТГ–кортизол у больных псориазом можно предположительно объяснить его гиперфункционированием до заболевания и на первых этапах заболевания.

#### Выводы

1. У больных псориазом в период обострения обнаружен высокий уровень молекул средней массы в плазме крови при неадекватно низком содержании в крови белков острой фазы воспаления — гаптоглобина и церулоплазмينا, что можно объяснить снижением пластического обмена в печени из-за высокой дезинтоксикационной нагрузки.

2. Состояние системы АКТГ–кортизол при этом также может быть оценено как декомпенсированное или предшествующее декомпенсации.

3. При повышенных уровнях молекул средней массы (0,3 у. е. и более) отмечается наличие умеренной отрицательной связи с уровнем кортизолемии, что свидетельствует об истощении коры надпочечников.

#### Список литературы

1. Мордовцев В.Н., Мумет Г.В., Амбатова В.Н. Псориаз. Кишинев: Штиинца, 1991. 186 с.
2. Броше Е.А. Содержание биогенных аминов в крови больных псориазом. Врач. практика 1998; 2–3: 73–75.
3. Дацук А.М., Питенько Н.Н. Псориаз как коллагеновая болезнь. Харьков: Основа, 1993. 167 с.
4. Короткий Н.Г. Иммунологические расстройства при псориазе и их коррекция гемоперфузионными и иммуноотерапевтическими методами: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988. 33 с.
5. Броше О.А. Кортизол та АКТГ у сироватці хворих на псориаз до лікування та в процесі його лікування. Укр. радіол. журн. 1998; 6, 2: 127–158.
6. Николайчик В.В., Кирковский В.В., Моис В.М. «Средние молекулы»: образование и способы определения. Лаб. дело 1989; 8: 31–33.
7. Мошков К.А. Определение ферментативной активности и иммунореактивности церулоплазмينا в сыворотке крови человека. Лаб. дело 1985; 7: 390–395.
8. Полканов В.С. Гормоны гипофиза при псориазической болезни. Вестн. дерматологии и венерологии 1992; 1: 26–28.
9. Кешилева З.Б., Броэр Б.А., Оразымбетова Д.А., Дах С.Я. Суточный ритм экскреции катехоламинов с мочой больных псориазом. Вестн. дерматологии и венерологии 1987; 7: 54–56.
10. Силина Л.В., Завьялова А.В., Жигулин В.А. О роли системных нарушений модальностей в патогенезе псориаза. Вестн. дерматологии и венерологии 1992; 9: 4–7.
11. Полканов В.С. Состояние эндогенной опийной системы при псориазе. Вестн. дерматологии и венерологии 1992; 6: 10–13.
12. Рахматов А.Б., Амефи Ф.Л. Биохимические показатели гепатобилиарной системы и поджелудочной железы у больных псориазом. Мед. журн. Узбекистана 1991; 2: 31–34.

#### БІОХІМІЧНІ КОРЕЛЯНТИ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ПСОРИАЗІ

*О.А. Броше, Г.І. Губіна-Вакулік, Т.В. Горбач*

Досліджено 60 хворих на псориаз в період загострення і 20 здорових людей. Визначено вміст в крові молекул середньої маси, гаптоглобіну, церулоплазміну, АКТГ та кортизолу. Встановлено, що у хворих на псориаз вміст в крові молекул середньої маси збільшився в 3 рази, але вміст гаптоглобіну та церулоплазміну був неадекватно низький, на рівні контролю. Середній рівень кортизолемії знижений при збільшеному середньому рівні АКТГ-емії. Виявлено, що при значеннях молекул середньої маси 0,3 ум. од. та вище спостерігається негативний помірний кореляційний зв'язок з рівнем церулоплазміну ( $r=-0,59$ ) і АКТГ ( $r=-0,46$ ). Вірогідно, у хворих на псориаз відбувається зниження пластичного обміну в печінці (продукція гаптоглобіну і церулоплазміну) у зв'язку з високим дезинтоксикаційним навантаженням на неї, а також виснаження кори наднирників і часто адренокортикотропоцитів гіпофіза.

**Ключові слова:** псориаз, гаптоглобін, церулоплазмін, АКТГ, кортизол, молекули середньої маси.

**THE BIOCHEMICAL CORRELANTS OF THE INFLAMMATORY PROCESS WITH PSORIASIS*****O.A. Broshe, G.I. Hubina-Vaculyck, T.V. Gorbach***

60 patients with psoriasis in an acute period and 20 health persons have been observed. Contains of the molecules of middle mass, haptoglobin, ceruloplasmin, АСТН, cortisol in the blood have been defined. Concentration of molecules of middle mass in the patients is increased about 3 times, but the ceruloplasmin and haptoglobin — proteins contains in acute phase of inflammation — are low (on the control level). Middle meaning of the cortisolemia is decreased with increased level of the АСТН-emia. Correlation analysis found: if level of molecules of middle mass is 0,3 conventional units and more it correlates negatively with level of ceruloplasmin ( $r=-0,59$ ) and cortisol ( $r=-0,46$ ). It is possible, that there are reduction of the plastic exchange in the psorias patient's liver (production of haptoglobin and ceruloplasmin) due to strong desintoxication load on the it, and exhaustion of the adrenal glands cortex and often adrenocorticotrophocytes in hypophysis.

***Key words:*** *psoriasis, haptoglobin, ceruloplasmin, АСТН, cortisol, molecules of middle mass.*

# ПЕДИАТРИЯ

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ L-ГЛУТАМИНОВОЙ АМИНОКИСЛОТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

*Ю.В. Одинец, В.Г. Чернуский, И.Л. Дикий, О.К. Андерс*

*Харьковский государственный медицинский университет*

На достаточных клинических исследованиях показаны антимикробные свойства L-глутаминовой аминокислоты в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, выделенных из бронхолегочного секрета детей, больных бронхиальной астмой, и выявлена фунгицидная способность этой аминокислоты в отношении грибов рода *Candida*.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, L-глутаминовая аминокислота, антимикробные и фунгицидные свойства.

Проблемы современной фармакотерапии бронхиальной астмы (БА) у детей во многом сводятся к созданию эффективных лекарственных форм, обеспечивающих элиминацию этиологических факторов, определяющих развитие БА у детей [1–3].

Многие исследователи, изучавшие проблемы БА у детей, убедительно доказали, что сопутствующие хронические бактериальные процессы в бронхолегочной системе имеют тесную связь между инфекцией и астматической реакцией. Повторные бактериальные инфекции приводят к развитию гиперреактивности бронхов и различным бактериальным антигенам через аллергический механизм. При каждом инфекционном процессе в дыхательных путях развивается сенсibilизация, которая может стать триггерным механизмом реакции в «гистине легочного ациноса» и зависит от особенностей действующего бактериального фактора. Бактериальные агенты могут приводить к развитию бронхообструкции через специфические и неспецифические механизмы. В первом случае они выступают как антигены, во втором — вызывают развитие аутоиммунных реакций как на мимикрирующие антигены, включенные в собственные структуры, так и на «секвестрированные» антигены бронхолегочной системы с последующим развитием аутоиммунного компонента. Надо отметить, что бактериальные антигены могут освобождать гистамин из базофилов как IgE-опосредованным, так и лектиновым путем, что и является одним из механизмов раз-

вития БА или ее повторных обострений у детей. Высвобождение медиаторов эффекторными клетками под действием микроорганизмов и их компонентов, таких, как пептидогликаны, тейхоевая кислота и эндотоксины бактерий, может усиливать в дыхательных путях специфический синтез иммунокомпетентными клетками ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-2, ИЛ-13, что приводит к утяжелению течения БА у детей.

Принимая во внимание изложенное и важность инфекционного фактора в этиопатогенезе БА у детей, мы со всей серьезностью рассматриваем необходимость антибактериальной терапии в лечении детей, страдающих БА.

В настоящее время нет ни одного антибактериального препарата, который мог бы эффективно использоваться в комплексной терапии БА у детей, не вызывая побочных эффектов, приводящих к развитию дисбиотических процессов в бронхолегочной системе и уже на новой этиологической основе вызывать рецидив заболевания.

Перспективным направлением в решении проблемы этиотропной терапии БА у детей является использование в качестве лекарственных форм препаратов, способных одновременно оказывать антибактериальный эффект, не приводить к усугублению дисбиотических процессов бронхолегочной системы и не вызывать аллергизации организма ребенка.

Целью настоящей работы явилось изучение антибактериальной активности препарата L-глутаминовой аминокислоты в комплексном лечении детей, больных БА.

**Материал и методы.** Нами проведена серия исследований по выявлению антимикробной активности у препарата L-глутаминовой аминокислоты по отношению к микроорганизмам, выделенным из бронхолегочного секрета у 114 детей с БА в периоде обострения в возрасте от 3 до 14 лет. Микропейзаж бронхолегочного секрета был представлен штаммами *S. aureus* (31,6 %), *S. pyogenes* (14,5 %), *E. coli* (15,5 %), *Pr. mirabilis* (15 %), *Ps. aeruginosa* (20,2 %), *C. albicans* (3,1 %).

Антимикробную активность препарата L-глутаминовой аминокислоты изучали методом двукратных серийных разведений с определением минимальной ингибирующей (МИК) и минимальной бактериостатической концентрации (МБК).

Для установления МИК и МБК микроорганизмов, выделенных из бронхолегочного секрета больных БА детей использовали метод серийных разведений. В качестве питательных сред использовали обогащенные питательные среды (Мюллера–Хинтона). В пробирках (обычно в восьми) готовили серию двойных разведений препарата на питательной среде. Концентрацию уменьшали соответственно с 128 до 0,06 мкг/мл (базовая концентрация варьировала в зависимости от активности препарата). Конечный объем среды в каждой пробирке составляет 1 мл. Контролем служила пробирка, содержащая чистую питательную среду. В каждую пробирку вносили по 0,05 мл физиологического раствора, содержащего  $10^6$  мл микробных клеток. Пробирки инкубировали 16–18 ч при температуре 37 °C (или до появления бактериального роста в контрольной пробирке). Результаты учитывали по изменению оптической плотности среды нефелометрически или визуально, по оценке задержки роста микроорганизмов в пробирках, содержащих соответствующее разведение препарата. Для оценки бактерицидных свойств препарата производили посевы из пробирок без видимого роста на плотную питательную среду.

**Результаты и их обсуждение.** Аминокислоты содержатся в свободном состоянии и в тканях, их основная часть входит в состав белков организма.

Различают три категории аминокислот:

- аминокислоты, обнаруживаемые в белковых гидролизатах и, следовательно, входящие в состав белков;
- аминокислоты, которые встречаются в гидролизатах белков, не включаются в них, а образуются из других аминокислот, но только после включения последних в белки;
- аминокислоты, обнаруживаемые в тканях организма ребенка не в составе белков и способные регулировать биохимические процессы в органах и системах.

К последней категории аминокислот относится и глутаминовая аминокислота, содержащая асимметричный атом углерода, определяющий ее оптическую активность. Она относится к L-ряду независимо от направления, в котором она вращает плоскость поляризации света. Обладая изомерными свойствами, глутаминовая кислота способна ускорять метаболические процессы в клетках, в том числе и микроорганизмов, или приводить к их ингибированию. Эти свойства глутаминовой аминокислоты нами использованы для изучения ингибирующей и бактериостатической активности в отношении микроорганизмов, выделенных из бронхолегочного секрета детей, больных БА.

Как следует из представленных результатов, глутаминовая аминокислота обладает антибактериальной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов рода *Candida*, выделенных из бронхолегочного секрета детей, больных БА. При этом обращает на себя внимание тот факт, что вне зависимости от видовой характеристики микроорганизмов глутаминовая аминокислота оказывает выраженное бактерицидное действие в дозе 5 мг/мл. Исключением является *Ps. aeruginosa*, обладающая более выраженной бактерицидной чувствительностью к данной аминокислоте. Следует отметить также и фунгицидную активность глутаминовой аминокислоты в отношении грибов *C. albicans*. Надо отметить тот факт, что один из механизмов антимикробной активности глутаминовой аминокислоты связан с тем, что она как дикарбоновая аминокислота имеет сложный цикл образования, в котором принимает участие щавелево-уксусная и кетоглутаровая кислоты, т. е. те, которые определяют цикл трикарбоновых кислот Кребса. Следовательно, можно допустить тот факт, что при ассимиляции микробной клеткой L-, а не D-глутаминовой аминокислоты, которую используют в своем метаболизме бактериальные клетки, происходит ингибция процессов метаболизма и ее дыхательной функции, тем самым обеспечивается проявление ее бактериостатической активности. При усвоении микробной клеткой глутаминовой аминокислоты происходит ее восстановление до альдегидов и органических перекисей, которые оказывают деструктивное действие на бактериальные белки и липиды. Это свидетельствует о преимущественном (избирательном) бактерицидном действии глутаминовой кислоты на микроорганизмы. Нельзя исключить и того, что проявление суммационной антимикробной активности обусловлено как ингибцией дыхания, так и деструкцией определенных компонентов структуры микробной клетки, т. е. обо-

ими механизмами антимикробного действия глутаминовой (дикарбоновой) аминокислоты.

Результаты проведенных исследований представлены в таблице.

*Антимикробная активность глутаминовой аминокислоты в отношении микрофлоры бронхолегочного секрета детей, больных БА*

Исследуемый штамм	Кол-во штаммов		МИК, (M±m) мкг/мл	МБК, (M±m) мкг/мл
	абс.	%		
<i>S. aureus</i>	61	31,6	4,90±0,52	5,30±0,23
<i>S. pyogenes</i>	28	14,5	5,10±0,89	5,40±0,56
<i>E. coli</i>	30	15,5	4,80±0,37	5,60±0,62
<i>Pr. mirabilis</i>	29	15	5,90±0,83	6,50±0,45
<i>Ps. aeruginosa</i>	39	20,2	2,60±0,47	3,20±0,71
<i>C. albicans</i>	6	3,1	4,90±0,21	6,30±0,61

Результаты исследования показали, что глутаминовая аминокислота обладает выраженным бактерицидным действием на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, а также проявляет фунгицидные свойства по отношению к грибам рода *Candida*. Глутаминовая аминокислота максимально совместима для организма ребенка по биофармацевтическим и фармакологическим показателям. Ее применение у детей не сопровождается побочными эффектами в виде токсических и аллергических реакций. Кроме того, биохимическая система организма ребенка обладает достаточными физиологическими механизмами регулирования аминокислотного обмена. В связи с этим применение дикарбоновой (глутаминовой) аминокислоты в возрастных дозировках не приводит к кумулированию ее в организме и органотропные и тератогенные эффекты не проявляются.

Все перечисленное дает основание для включения в комплексный протокол терапии БА дикарбоновой (глутаминовой) аминокислоты, особенно у детей с тяжелым течением

БА, на фоне применения высоких доз ингаляционных и пероральных глюкокортикостероидов, в целях усиления синергидного антимикробного эффекта эсктерицида и препаратов

$H_1$ -блокаторов гистамина первого поколения по отношению развития патогенной и условно-патогенной микрофлоры и грибов рода *Candida*, а также для нормализации окислительно-восстановительных процессов в организме детей, больных БА.

#### Выводы

1. Установлена антимикробная активность дикарбоновой (L-глутаминовой аминокислоты) по отношению к микроорганизмам, выделенным из бронхолегочного секрета детей, больных бронхиальной астмой.

2. L-глутаминовая аминокислота проявляет выраженный бактерицидный эффект на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы и фунгицидный эффект по отношению к грибам рода *Candida* в средней дозе 5 мг/мл.

3. L-глутаминовая аминокислота может использоваться в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей с усилением синергидного, антимикробного, антифунгального эффекта антимикробных препаратов.

#### Список литературы

1. *Oehling A.* Бактериальная инфекция в этиологии бронхиальной астмы. Патофизиология и эксперим. терапия 1999; 1: 6–11.
2. *Шевелёва Н.Е., Комиссаренко А.Н., Великая М.А.* Антимикробный эффект лекарственных препаратов различных фармакологических групп и его потенцирование растительными субстанциями: Междунар. сб. научн. тр. «Лекарства — человеку»; Т. XVI. Харьков, 2001: 526–531.
3. *Чернушенко Е.Ф.* Иммунология бронхиальной астмы. Практ. врач 1997; 4: 39–42.

#### АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ L-ГЛУТАМІНОВОЇ АМІНОКИСЛОТИ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

*Ю.В. Одиноць, В.Г. Чернуський, І.Л. Дикий, О.К. Андерс*

На достатніх клінічних дослідженнях показані антимікробні властивості L-глутамінової амінокислоти по відношенню до грампозитивних та грамнегативних бактерій, які виділені з бронхолегеневого секрету дітей, хворих на бронхіальну астму, і виявлена фунгіцидна властивість даної амінокислоти по відношенню до грибів роду *Candida*.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, L-глутамінова амінокислота, антимікробні та фунгіцидні властивості.

## ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF GLUTAMINIC AMINO ACID IN TREATMENT OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

*Yu. V. Odynets, V. G. Chernuskiy, I. L. Dicy, O. K. Anders*

Antimicrobial properties of the glutaminic amino acid against Gram-positive and Gram-negative bacteria isolated from the bronchopulmonary secret of pediatric patients with bronchial asthma are shown on sufficient clinical studies. Fungicidal ability of these amino acid towards *Candida* fungi is revealed.

**Key words:** bronchial asthma, L-glutaminic amino acid, antimicrobial and fungicide properties.

Поступила 05.09.03

## ВАРИАНТЫ ИЗМЕНЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

*О. В. Николаева**Харьковский государственный медицинский университет*

Изучено состояние вегетативного гомеостаза у 131 ребенка 6–14 лет с хроническими заболеваниями пищеварительной системы. В зависимости от соотношения активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы у детей выделены шесть вариантов изменения вегетативного гомеостаза. Выделение предложенных вариантов вегетативного гомеостаза способствует совершенствованию патогенетической терапии для коррекции вегетативных расстройств.

**Ключевые слова:** вегетативный гомеостаз, сочетанная патология пищеварительной системы, дети.

В структуре патологии детского возраста хронические заболевания пищеварительной системы занимают одно из ведущих мест, составляя 60–65 % всех заболеваний детского возраста. Наибольшая часть (70–75 %) поражений органов пищеварения приходится на хронические воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта [1]. Высшие центры висцеральной нервной системы многосторонне влияют на функции пищеварения через вегетативную нервную систему (ВНС) [2, 3]. Характер вегетативного гомеостаза (ВГ) определяется соотношением функциональной активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС [4]. Одним из объективных (количественных) методов исследования функционального уровня ВНС является кардиоинтервалография (КИГ) — метод математического анализа вариабельности ритма сердца. Сердечно-сосудистая система с ее многоуровневой регуляцией представляет собой функциональную систему, конечным результатом деятельности которой является обеспечение заданного уровня функционирования целостного организма. Зачастую реакция сердечно-сосудистой системы является показателем общей реакции организма [5]. Изложенное послужило основанием выбора метода КИГ для оценки вариантов изменения ВГ у наблюдаемых больных.

В работах, посвященных изучению функции ВНС у детей с патологией пищеварительной системы, авторы констатируют наличие

у больных симпатико-, парасимпатико- или амфотонии, однако детализация механизмов, лежащих в основе того или иного типа вегетативной дисфункции, не представлена [6, 7]. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение вариантов изменения вегетативного гомеостаза и механизмов, лежащих в их основе, у детей с хроническими заболеваниями пищеварительной системы.

**Материал и методы.** Обследован 131 больной 6–14 лет с сочетанной патологией пищеварительной системы. Среди обследованных детей мальчики составили 47,6 %; девочки — 53,3 %.

Верификация диагноза проведена на основании тщательного клинико-лабораторного и инструментального обследования больных. Для оценки функционального состояния ВНС использовали общепринятые методики. Изучали исходный вегетативный тонус (ИВТ) по таблице, разработанной в отделе вегетативной патологии I ММИ [8], вегетативную реактивность методом КИГ [9], вегетативное обеспечение функций методом клиноортостатической пробы [9]. Варианты изменения ВГ оценивали по данным КИГ. Изучали следующие показатели КИГ: амплитуду моды (АМо); вариационный размах ( $\Delta X$ ); индекс вегетативного равновесия (ИВР; АМо/ $\Delta X$ ); индекс напряжения (ИН) [5, 9].

Статистическая обработка проведена с помощью пакета анализа программы Microsoft Excel-97.

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенного исследования у всех больных была установлена сочетанная патология пищеварительной системы. У 35,9 % обследованных основным заболеванием был хронический гастрит, у 55,0 % — хронический гастроуденит, у 9,1 % — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

В результате изучения функционального состояния ВНС у наблюдаемых больных установлены нарушения вегетативного гомеостаза, характеризующиеся нарушением равновесия активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС с преобладающим влиянием одного из них. Так, у 49,6 % детей (I группа) наблюдалось преобладание тонуса парасимпатического отдела (ПО), а у 44,3 % (II группа) — симпатического (СО). Но функциональное преобладание одного из отделов ВНС (например, ПО) может быть связано как с повышенным тонусом нервных центров и периферических образований этого отдела, так и с пониженным тонусом другого (СО). Примерное равновесие тонуса СО и ПО ВНС (амфотония), установленное у 6,1 % наблюдаемых больных (III группа), также может возникать как при повышении активности обоих отделов, так и при нормальном уровне их функционирования. Таким образом, установление типа ИВТ не дает полного представления об уровне функционирования обоих отделов ВНС, а это очень важно знать при выборе терапевтической тактики.

Для выяснения механизмов, лежащих в основе различных типов ИВТ, проведено КИГ-исследование, результаты которого представлены в табл. 1. Установлено достоверное разли-

чие ИН в анализируемых группах больных, но каким именно образом происходит формирование этого интегрального показателя у больных не совсем ясно, поскольку во всех группах имеются похожие изменения ВГ — повышение активности СО ВНС (АМо), а в I и III группах — и ПО (ΔХ). В связи с этим был проведен внутрigrупповой анализ показателей КИГ и установлены различные варианты ВГ.

*Истинная субкомпенсированная парасимпатикотония.* У 48 детей (Ia группа) с парасимпатико-тоническим ИВТ выявлено одновременное повышение активности ПО (ΔХ) и СО (АМо) отделов с некоторым преобладанием тонуса первого (табл. 2). Известно, что оба отдела ВНС функционируют на основе «акцентированного антагонизма», когда усиление функционирования одного отдела в физиологических условиях ведет к компенсаторному напряжению и другого, что возвращает функциональную систему к гомеостатическим показателям [10], т. е. к возрастной эйтонии. В связи с этим вариант формирования ИН у больных Ia группы мы назвали истинной субкомпенсированной парасимпатикотонией.

*Истинная некомпенсированная парасимпатикотония.* У 11 детей (Iб группа) с парасимпатико-тоническим ИВТ установлено изолированное повышение активности ПО ВНС (ΔХ). Тонус СО (АМо) был ниже средневозрастного уровня и достоверно отличался от такового у больных Ia группы (табл. 2). Наглядно значительное преобладание тонуса ПО отражает существенное снижение ИВР. Указанные соотношения между симпатическим и парасимпатическим звеньями свидетельствуют о нарушении принципа «акцентированного

Таблица 1. Показатели КИГ при различных типах ИВТ, ( $M \pm m$ ) % от нормы

Показатель КИГ	I группа	II группа	III группа
ИН	55,2±2,3 <sup>#</sup>	265,9±22,9 <sup>@</sup> $p_1 < 0,001$	103,4±2,6* $p_1, p_2 < 0,001$
АМо	136,2±5,5 <sup>@</sup>	241,2±8,6 <sup>@</sup> $p_1 < 0,001$	198,6±15,3 <sup>@</sup> $p_1 < 0,001; p_2 < 0,05$
ΔХ	165,7±6,6 <sup>@</sup>	84,1±3,6* $p_1 < 0,001$	130,4±9,9* $p_1 < 0,01; p_2 < 0,001$
ИВР (АМо/ΔХ)	87,6±3,6*	331,6±25,9 <sup>@</sup> $p_1 < 0,001$	153,4±6,3 <sup>@</sup> $p_1, p_2 < 0,001$

*Примечание.* Достоверность различий показателя по сравнению с нормой: \*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,01$ ; @  $p < 0,001$ ; а также по сравнению с показателем:  $p_1$  — I группы;  $p_2$  — II группы.

Таблица 2. Показатели КИГ при различных вариантах парасимпатикотонии, ( $M \pm m$ ) % от нормы

Показатель КИГ	Ia группа (n=48)	Iб группа (n=11)	Iв группа (n=6)
ИН	60,1±2,2*	30,3±4,6 <sup>@</sup> $p_1 < 0,001$	56,8±3,9* $p_2 < 0,001$
АМо	155,5±4,5 <sup>@</sup>	85,9±5,8 $p_1 < 0,001$	73,5±4,4 <sup>@</sup> $p_1 < 0,001$
ΔХ	168,0±4,4 <sup>@</sup>	204,2±29**	90,8±6,2 $p_1, p_2 < 0,001$
ИВР (АМо/ΔХ)	96,4±3,6	49,9±7,1 <sup>@</sup> $p_1 < 0,001$	81,0±4,1* $p_1, p_2 < 0,001$

*Примечание.* Достоверность различий показателя по сравнению с нормой: \*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,01$ ; @  $p < 0,001$ ; а также по сравнению с показателем:  $p_1$  — Ia группы;  $p_2$  — Iб группы.

антагонизма», что манифестирует состояние вегетативной дисрегуляции ритма сердца.

*Относительная парасимпатикотония.* У 6 больных (Iв группа) парасимпатико-тонический ИВТ был обусловлен не повышением активности ПО ( $\Delta X$ ), как в первых двух группах, а значительной асимпатикотонией (снижением АМо) (табл. 2). Такие соотношения деятельности ПО и СО свидетельствуют о декомпенсации функции ВНС, которая заключается в истощении функциональных возможностей адренергической симпатической нервной системы.

*Истинная субкомпенсированная симпатикотония.* У 9 детей (IIа группа) с симпатико-тоническим ИВТ также, как и у больных Ia группы, установлено сочетанное повышение активности СО (АМо) и ПО ( $\Delta X$ ) ВНС. Но степень симпатикотонии выше, чем парасимпатикотонии, о чем свидетельствует высокий уровень показателя ИВР (табл. 3), т. е. активация парасимпатической нервной системы лишь частично компенсирует симпатикотонию.

*Истинная некомпенсированная симпатикотония.* У 49 детей (IIб группа) с симпатико-тоническим ИВТ значительное повышение активности СО происходило при отсутствии компенсаторной парасимпатикотонии (повышение АМо при нормальных или низких значениях  $\Delta X$ ). ИВР значительно отклонен в сторону симпатикотонии (табл. 3). Та-

сто повышение значений показателей, отражающих напряжение СО (АМо) и ПО ( $\Delta X$ ) ВНС. Следовательно, такой вариант вегетативного гомеостаза нельзя считать нормальным, т. е. таким, который свидетельствует об отсутствии вегетативной дисфункции. В этом случае эйтония обусловлена напряжением компенсаторных механизмов (компенсированная симпатико- или парасимпатикотония) и является признаком синдрома вегетативной дисфункции.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о неоднородности групп больных хроническими заболеваниями пищеварительной системы с парасимпатико- и симпатико-тоническим ИВТ. В зависимости от соотношения активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС у больных-ваготоников выделены три патологических варианта вегетативного гомеостаза (истинная субкомпенсированная парасимпатикотония, истинная некомпенсированная парасимпатикотония, относительная парасимпатикотония), у больных-симпатикотоников — два патологических варианта вегетативного гомеостаза (истинная субкомпенсированная симпатикотония, истинная некомпенсированная симпатикотония). Выделение предложенных вариантов вегетативного гомеостаза имеет не только теоретическое, но и практическое значение, поскольку позволяет обоснованно назначать патогенетическую терапию больным

Таблица 3. Показатели КИГ при различных вариантах симпатикотонии, ( $M \pm m$ ) % от нормы

Показатель КИГ	IIа группа (n=9)	IIб группа (n=49)
ИН	157,3±19,6*	286,1±26 <sup>@</sup> p <sub>1</sub> <0,001
АМо	259,4±12,3 <sup>@</sup>	240,8±9,7 <sup>@</sup>
Мо	97,7±6,8	99,7±1,6
$\Delta X$	131,4±6,8*	76,8±2,97 <sup>#</sup> p <sub>1</sub> <0,001
ИВР (АМо/ $\Delta X$ )	194,2±14,2*	356,8±29,3 <sup>@</sup> p <sub>1</sub> <0,001

*Примечание.* Достоверность различий показателя по сравнению с нормой: \* p<0,05; # p<0,01; @ p<0,001; а также: p<sub>1</sub> — по сравнению с показателем IIа группы.

кое соотношение функции симпатической и парасимпатической нервной системы, как и при истинной некомпенсированной парасимпатикотонии, свидетельствует о нарушении принципа «акцентированного антагонизма», что манифестирует состояние вегетативной дисрегуляции ритма сердца.

*Патологическая (дистоническая) эйтония.* У 8 детей (III группа) по величине ИН была установлена эйтония (табл. 1). Но при этом имело ме-

для коррекции вегетативных расстройств. Исследования вегетативного гомеостаза у детей с сочетанной патологией пищеварительной системы — перспективное направление современной педиатрии, поскольку коррекция вегетативной дисфункции является одной из важных составляющих, способствующих повышению эффективности терапии больных с хронической патологией пищеварительной системы.

### Список литературы

1. *Майданник В.Г.* Педиатрия: Учебник для студентов высших мед. учеб. заведений III–IV уровня аккредитации. Харьков: Фолио, 2002: 416.

2. Хаулике И. Вегетативная нервная система: Анатомия и физиология; Пер. с румын. Бухарест: Мед. изд-во, 1978: 178–192.
3. Рафф Г. Секреты физиологии; Пер. с англ. М.–СПб.: БИНОМ–Невский диалект, 2001. 448 с.
4. Баевский Р.М. Прогнозирование состояния на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 1979: 107–118.
5. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболевания. М.: Медицина, 1997. 236 с.
6. Устинова О.К., Аленченко Ю.С., Иванова И.И. Проявления вегетативной дисфункции у детей с хроническими гастроуденитами. Сб. мат. IX симпозиума «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». СПб., 2002: 96–97.
7. Эверт Л.С., Макарова М.В., Зайцева О.И. и др. Особенности вегетативной дисфункции у детей с хронической гастродуоденальной патологией. Мат. VII конгресса педиатров России «Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее». М., 2002: 351.
8. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика; Под ред. А.М. Вейна. М.: Мед. информ. агентство, 1998. 752 с.
9. Белокозь Н.А., Шеварков С.Б., Осокина Г.Г., Белозеров Ю.М. и др. Подходы к диагностике синдрома вегетососудистой дистонии у детей. Педиатрия 1986; 1: 37–41.
10. Levy M.N. Cardiovascular system dynamics. Cambridge, 1978: 365–370.

#### ВАРИАНТИ ЗМІНИ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ДІТЕЙ З ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ

*О.В. Ніколаєва*

Вивчено стан вегетативного гомеостазу у 131 дитини 6–14 років з хронічними захворюваннями травної системи. В залежності від співвідношення активності симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи у дітей виділено шість варіантів зміни вегетативного гомеостазу. Виділення запропонованих варіантів вегетативного гомеостазу сприяє вдосконаленню патогенетичної терапії для корекції вегетативних розладів.

**Ключові слова:** вегетативний гомеостаз, поєднана патологія травної системи, діти.

#### ABNORMAL TYPES OF THE VEGETATIVE HOMEOSTASIS IN CHILDREN WITH COMPINED PATHOLOGY OF THE DIGESTIVE SYSTEM

*O.V. Nikolaeva*

The vegetative homeostasis was studied in 131 children aged 6–14 years old with compined pathology of the digestive system. According to the relation between sympatic and parasymatic activity of the nervous system, we found out 6 pathological types of vegetative homeostasis. The detection of these types of vegetative homeostasis improves and modernizes pathogenic therapy for correction vegetative disturbance.

**Key words:** vegetative homeostasis, compined pathology of the digestive system, children.

Поступила 21.11.03

# НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И СОСТОЯНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

*И.А. Григорова, С.С. Дубовская, М.Б. Наврузов*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучено состояние оксидантно-антиоксидантной системы и активность некоторых ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах метаболизма, у 67 больных в остром периоде церебрального ишемического инсульта. Установлено, что нарушение активности плазменных ферментов проявляется преимущественно в гиперферментемии. Наибольшая активность ферментов выявлена у лиц с благоприятным исходом ишемического инсульта. Выявлено стойкое нарушение компенсаторных механизмов оксидантно-антиоксидантной системы и дисбаланс окислительного гомеостаза. Стимуляция свободнорадикального окисления липидов и накопление продуктов перекисного окисления липидов в организме приводят к угнетению антиоксидантной системы и развитию стойкого цитотоксического эффекта с нарушением клеточных мембран.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, оксидантно-антиоксидантная система, ферменты.

Среди сосудистых заболеваний мозга наиболее распространенным и тяжелым по своим последствиям является инсульт. В последние годы благодаря объединенным усилиям фундаментальных нейронаук и клинической неврологии раскрыты основные механизмы развития мозговых инсультов и в первую очередь ишемического повреждения ткани мозга [1, 2].

Вследствие углубления представлений о формировании ишемического повреждения мозга обоснованы новые взгляды на методы патогенетического лечения ишемического инсульта. При анализе динамики возникновения молекулярных и биохимических механизмов, «запускаемых» острой фокальной ишемией мозга, установлена четкая временная последовательность их «включения». В течение первых трех часов с момента острого нарушения мозгового кровообращения максимально отмечается энергетический дефицит в ишемизированной ткани; через 3–6 часов — глутаматная эксайтотоксичность, нарушение кальциевого гомеостаза и лактатацидоза, угасающие к концу первых суток. На 2–3-м часу начинают проявляться отдаленные последствия ишемии, через 12–36 часов достигают

максимума оксидантный стресс и локальное воспаление и на 2–3-и сутки — апоптоз, сохраняющийся длительно, в течение нескольких месяцев [3, 4].

С учетом выявленных характерных закономерностей предполагаются такие последовательные этапы ишемического каскада при острой церебральной ишемии, как снижение мозгового кровотока → глутаматная эксайтотоксичность → внутриклеточное накопление кальция → активация внутриклеточных ферментов → изменение синтеза NO и развитие оксидантного стресса → экспрессия генов раннего реагирования → отдаленные последствия ишемии (локальная воспалительная реакция, микроциркуляторные нарушения, повреждение гематоэнцефалического барьера) → апоптоз, которые, однако, требуют дальнейшего, более детального изучения [5].

На модели мозговой ишемии установлено, что при повреждении органов и тканей наблюдается активация свободнорадикального окисления (СРО) липидов, причем в раннем постшемическом периоде восстановления кровотока происходит дальнейшее усиление СРО с увеличением такого вида метаболизма

жиров, как перекисное окисление липидов (ПОЛ) [6–10]. Процесс ПОЛ протекает по спонтанному цепному свободнорадикальному механизму, который характерен для всех реакций окисления органических соединений. В этом случае окисление осуществляется непосредственно молекулярным кислородом, приводящим к аутоокислению [11, 12]. В результате аутоокисления ненасыщенных жирных кислот (ЖК) образуются свободные радикалы, а также диеновые конъюгаты и перекиси. Перекисные радикалы затем взаимодействуют с фосфолипидами ненасыщенных ЖК и их фосфолипидными комплексами, входящими в структуру мембран, что приводит к нарушению мембранных структур и функции. После дополнительного присоединения кислорода возникают «радикальные атаки», в результате которых образуются гидроперекиси липидов, кетоны, альдегиды, а также конечный продукт ПОЛ — малоновый диальдегид [13, 14].

Первичные продукты ПОЛ: свободные радикалы, перекиси, гидроперекиси, а также вторичные: кетоны и альдегиды — являются высокоактивными и токсичными веществами. Известно, что продукты ПОЛ ослабляют барьерную функцию клеточных мембран, увеличивая проницаемость различных ионов [15–17].

Современные данные указывают на то, что продуктам ПОЛ в организме противопоставлены биоантиокислители, препятствующие самопроизвольному аутоокислению в клетке. Антиоксидантная система тормозит ПОЛ за счет обменных реакций со свободными радикалами и перекисями, а также создает новую, более компактную структуру, которая уменьшает доступ кислорода к липидам мембран. В состав антиоксидантной системы входят биоантиоксиданты (витамины и их аналоги: альфа-токоферол, аскорбиновая кислота), ферменты, метаболизирующие радикалы и их предшественников (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза), реактивные SH-группы, глутатион [18–20].

Целью данного исследования явилось изучение состояния оксидантной и антиоксидантной систем и активности некоторых ферментов у больных в остром периоде церебрального ишемического инсульта, преимущественно атеросклеротического генеза.

**Материал и методы.** Обследовано 67 находящихся на лечении пациентов с ишемическим инсультом (45 муж. и 22 жен.) в возрасте 33–85 лет в динамике заболевания на 1, 7, 20-й день. Преимущественным этиологическим фактором ишемического инсульта был атеросклероз магистральных сосудов головного мозга или его сочетание с артериальной гипертонией.

Клинический диагноз «острое нарушение мозгового кровообращения по типу ишемического инсульта» устанавливали на основании клиничко-параклинических данных, используя стандартные схемы неврологического обследования, данных нейрофизиологических методов исследования: электро-, реоэнцефалографии, эхоэнцефалоскопии; нейровизуализационных методов исследования: магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии головного мозга; исследования мозговой гемодинамики: ультразвуковой доплерографии.

В сыворотке крови обследуемых больных определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), SH-групп, глутатиона, аскорбиновой кислоты, активность каталазы, пероксидазы. Уровень SH-групп и глутатиона в сыворотке крови определяли методом амперометрического титрования. Активность каталазы и пероксидазы устанавливали методами Баха и Зубковой. Уровень ДК, МДА, аскорбиновой кислоты определяли с использованием стандартных методик.

Активность таких мембранозависимых ферментов, как креатинфосфокиназа (КФК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТП) в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе «Screen Master Lab.» фирмы «Hospitex Diagnostics».

Все пациенты по тяжести течения и исходу заболевания были разделены на четыре клинические группы:

- 1-я — 10 больных в удовлетворительном состоянии;
- 2-я — 31 больной с состоянием средней тяжести;
- 3-я — 17 больных в тяжелом состоянии;
- 4-я — 9 больных в крайне тяжелом состоянии (умерших).

**Результаты и их обсуждение.** Полученные данные биохимических исследований свидетельствуют о том, что во все периоды исследования у больных в разной степени отмечалось изменение показателей оксидантно-антиоксидантной системы и содержания липидзависимых мембраносвязанных ферментов (таблица).

При анализе полученных данных выявлено повышение содержания ДК в сыворотке крови больных с острым церебральным ишемическим инсультом на 1, 7, 20-е сутки болезни на 13,5; 25,4; 12,7 % соответственно. Содержание ДК в сыворотке крови больных 1-й группы не отличалось от контроля, а у больных 2–4-й групп было повышенным.

У обследованных больных всех групп отмечена достоверно низкая концентрация SH-групп — на 8,2; 9,0; 30,9 % на 1, 7, 20-е сутки соответственно.

Показатели ПОЛ и ферментативной активности у больных  
в остром периоде церебрального ишемического инсульта ( $M \pm m$ )

Показатель	1-й день	7-й день	20-й день	Контроль
ДЖ	63,43±0,50	70,1±0,6	66,85±0,60	55,89±0,50
МДА	9,44±0,60*	9,23±0,60*	9,27±0,70*	8,10±1,06
Глутатион	0,98±0,04	0,88±0,04	0,94±0,04	0,515±0,010
Каталаза	3,07±0,10*	3,12±0,10*	3,27±0,10*	3,05±0,25
Пероксидаза	7,87±0,20	7,82±0,20	7,87±0,30	5,91±6,10
SH-группы	9,69±0,40*	9,6±0,6*	7,29±0,40	10,55±1,20
Аскорбиновая кислота	0,56±0,06*	0,55±0,06*	0,57±0,08*	0,70±0,01
КФК	0,77±0,04	0,73±0,04	0,67±0,04	0,37±0,01
ЛДГ	3,09±0,09	2,71±0,09	2,54±0,10	2,11±0,05
ЩФ	7,08±0,01	6,86±0,10	6,39±0,01*	5,17±0,10
ГГТП	0,33±0,01	0,310±0,001	0,31±0,02	0,250±0,007

\*  $p > 0,05$  в сравнении с контрольной группой.

Во все периоды наблюдения отмечалось увеличение содержания глутатиона на 1, 7, 20-е сутки заболевания на 89,0; 70,8; 78,6 % соответственно.

На протяжении всего периода наблюдения во всех группах обследованных больных отмечено, что содержание аскорбиновой кислоты и активность каталазы не отличались от контроля, а пероксидазная активность была повышена, так как по методике существует обратная пропорциональная связь между концентрацией сывороточной пероксидазы и степенью ее активности.

Таким образом, у обследованных в остром периоде ишемического инсульта нами выявлена стимуляция СРО липидов и накопление продуктов ПОЛ в организме, что приводит к угнетению антиоксидантной системы и развитию стойкого цитотоксического эффекта с нарушением клеточных мембран.

Для выявления состояния окислительно-восстановительных процессов и метаболических изменений основных энергетических и пластических материалов организма проанализирована активность ЛДГ, КФК, ЩФ и ГГТП.

Так, во все периоды исследования у больных с ишемическим инсультом отмечалось повышение активности ЛДГ на 46,4; 28,4; 20,4 % выше контроля, что является показателем тяжести ацидоза. Увеличение в плазме крови концентрации КФК на 108,1; 97,2; 81,1 % выше контроля может указывать на нарушение энергетического обмена и процесса деструкции мозговой ткани. ЩФ — чувствительный индикатор обратимого повреждения клетки, ее повышение на 36,9; 32,7; 23,6 % выше контроля подтверждало наличие ликворной дисциркуляции у обследованных. У больных обнаружено увеличение ГГТП на

31,8; 23,7; 23,7 % выше контроля, по выраженности которого можно судить о тяжести повреждения мозговой паренхимы.

При анализе активности изучаемых ферментов в зависимости от степени тяжести заболевания и исхода ишемического инсульта выявлено, что активность ЛДГ у обследованных с благоприятным течением заболевания была прямо пропорциональна степени тяжести заболевания во все сроки наблюдения. У больных 4-й группы отмечена самая низкая активность ЛДГ, что, очевидно, объясняется либо повышенным потреблением в зоне ишемии лактата, либо, возможно, увеличенной экстракцией его из крови мозгом.

При анализе активности КФК в зависимости от степени тяжести выявлена прямо пропорциональная зависимость в 1-й день исследования при сравнении с показателями больных всех групп на 7-й, 20-й день.

При определении активности ЩФ отмечена обратно пропорциональная зависимость между показателями в зависимости от тяжести заболевания и исхода ишемического инсульта.

Активность ГГТП на 1-е сутки во всех группах больных более высокая, чем в остальные периоды наблюдения (7-е, 20-е сутки).

#### Выводы

1. У больных в остром периоде церебрального ишемического инсульта выявлено стойкое нарушение компенсаторных механизмов оксидантно-антиоксидантной системы и дисбаланс окислительного гомеостаза. Стимуляция свободнорадикального окисления липидов и накопление продуктов перекисного окисления липидов в организме приводят к угнетению антиоксидантной системы и развитию стойкого цитотоксического эффекта с нарушением клеточных мембран.

2. Виявлено порушення активності мембранозависимих плазменних ферментів, проявляючись переважно в гіперферментемії, в більшій ступені креатинфосфокиназы, менше лактатдегідрогеназы, щелочної фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, зависящої від тяжкості течення і исходу захворювання. Найбільша активність ферментів виявлена у осіб з благоприємним исходом ішемічного інсульту. У хворих в крайньому тяжелому стані показники ферментативної активності були самими низкими. Це дає можливість передполагати, що активність ферментів, учасуючих в енергетич-

ском обміні, являється компенсаторною реакцією організму.

3. Виявлені порушення стану оксидантно-антиоксидантної системи і ферментативної активності дозволяють обґрунтувати включення в комплекс традиційних лікувально-реабілітаційних і реабілітаційних заходів, адекватних доз антиоксидантів (клексан, фраксипарин), антирадикальних (вітамін Е, С, еспа-ліпон, берлітрон), мембраностабілізуючих (актовегін, інстенон, серміон) і тривалий прийом препаратів, котрі нормалізують амінокислотний обмін у хворих з ішемічним інсультом.

### Список литературы

1. Віничук С.М. Судинні захворювання нервової системи. К.: Наукова думка, 1999. 27 с.
2. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб., 1999. 335 с.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. Вторичная нейропротекция. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2002; 6: 3–17.
4. Волошин П.В., Тайцлин В.И. Лечение сосудистых заболеваний головного мозга. М.: Медицина, 1999. 555 с.
5. Григорова И.А. Острый церебральный ишемический инсульт и плазменно-клеточные показатели липидного обмена. Укр. вісн. психоневрології 1996; 4, 2 (9): 276–280.
6. Григорова І.А. Стан оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на гострий ішемічний інсульт. Укр. радіол. журн. 1997; 5: 178–180.
7. Тіткова А.М. Нейробиологічні підходи до вивчення процесів саморегуляції функцій. Тез. доп. VIII з'їзду невропатології, психіатрів та наркологів СРСР. Харків, 1990: 430–431.
8. Меерсон Ц.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981. 278 с.
9. Журавлев А.И. Субстраты и механизмы эндогенной химической генерации возбужденных электронных состояний и сверхслабого свечения в тканях. Сверхслабое свечение в биологии. М., 1972: 17–31.
10. Меркулова Г.П. Про застосування вітаміну Е та диметилсульфоксиду в найгострішому періоді інфаркту мозку. Тез. доп. VIII з'їзду невропатологів, психіатрів та наркологів УРСР. Харків, 1990; 1: 430–431.
11. Агаджанова М.И. Перекисное окисление липидов в норме и патогенезе различных заболеваний. Ереван: Айастан, 1988. 220 с.
12. Мищенко В.П. Биоантиоксиданты и свободнорадикальная патология. Мат. конф. Полтава, 1989: 100–110.
13. Wei E.P., Christman C.W., Kontos H.A. Effects of oxygen radicals on cerebral arterioles. Amer. J. Physiol. 1985; 248: 156–163.
14. Counsell C., Warlow C., Sandercock P. The Eochvane Collaboration. Stroke Review Group 1995; 26: 498–502.
15. Schmidely J.W. Free radicals in central nervous system ischemia. Stroke 1990; 21: 1086–1090.
16. Davalos A., Fernandez-Real J.M., Ricard W. Iron-related damage in acute ischemic stroke. Stroke 1994; 24: 1543–1546.
17. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause or consequence. Lancet 1994; 344: 721–724.
18. Hasso A.N., Stringer W.A., Brown K.D. Oxygen radicals and cerebral ischemic disorders. Neuroimaging clinics of North America. Philadelphia, 1994; 4/4: 435–451.
19. De Bono D.P. Free radicals and antioxidants in vascular biology: the roles of reaction kinetics, environmental and substrate turnover. Quatern. J. Med. 1994; 87: 445–453.
20. Григорова И.А. Ишемический церебральный инсульт: современные представления о патогенезе и принципах лечения. Харьков. мед. журн. 1997; 2: 30–34.

### ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА СТАН ФЕРМЕНТАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ У ХВОРИХ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

І.А. Григорова, С.С. Дубівська, М.Б. Наврузов

Вивчено стан оксидантно-антиоксидантної системи та активність деяких ферментів, які беруть участь у окисно-відновних процесах метаболізму, у 67 хворих у гострому періоді церебрального ішемічного інсульту. Встановлено, що порушення активності плазмових ферментів виявляється переважно у гіперферментемії. Найбільша активність ферментів виявлена у осіб із сприятливим кінцем ішемічного інсульту. Виявлено стійке порушення компенсаторних механізмів оксидантно-антиоксидантної системи та дисбаланс окисного гомеостазу. Стимуляція вільнорадикального окиснення ліпідів та накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів в організмі призводять до пригнічення антиоксидантної системи та розвитку стійкого цитотоксичного ефекту з порушенням клітинних мембран.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, оксидантно-антиоксидантна система, ферменти.

## DYNAMICS OF OXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM'S PARAMETERS AND ENZYMATIC ACTIVITY'S CONDITION AT PATIENTS IN THE ACUTE PERIOD OF CEREBRAL ISCHEMIC INSULT

*I.A. Grigороva, S.S. Dubovskaja, M.B. Navruzov*

The condition of oxidant-antioxidant system and activity of some enzymes participating in oxidation-reduction processes of metabolism at 67 patients in the acute period of a cerebral ischemic insult have been studied. It is determined, that infringement of activity of plasma' enzymes, is shown, mainly, in hyperenzymemia. The greatest activity of enzymes is revealed at patients with favorable outcome of ischemic insult. Proof infringement of compensations mechanisms of oxidant-antioxidant system and dysbalance of oxidizing homeostasis is revealed. Stimulation of lipid's free-radical oxydation and accumulation of lipid peroxidation's products in organism, results to oppression of antioxidant system and to development proof cytotoxic effect with infringement of cellular membranes.

**Key words:** *ischemic insult, oxidant-antioxidant system, enzymes.*

*Поступила 11.06.03*

МОДЕЛИРОВАНИЕ ОЦЕНКИ  
КРАТКОСРОЧНОГО ВИТАЛЬНОГО ПРОГНОЗА  
ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ  
В КАРОТИДНОМ БАССЕЙНЕ*В.А. Яворская, Ю.В. Фломин*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Проанализированы клинические, инструментальные и лабораторные показатели у стационарных больных с острым ишемическим инсультом в каротидном бассейне. Математическими методами создано уравнение, позволяющее на основе исследуемых в течение первых дней лечения семи наиболее значимых предикторов (исходные уровень бодрствования, увеличение числа лейкоцитов и уровня фибриногена периферической крови, возраст, размер очага инфаркта мозга, а также пирексия в первые 72 часа после госпитализации и тяжелые системные осложнения) правильно предсказать наступление раннего летального исхода у 96,5 % больных.

**Ключевые слова:** *острый ишемический инсульт, прогноз, ранняя летальность.*

Широкое распространение и тяжесть последствий цереброваскулярных заболеваний, в частности их наиболее тяжелого проявления — инсультов, ставят проблему повышения эффективности их профилактики и лечения в ряд наиболее актуальных медико-социальных проблем [1, 2].

Насущной проблемой при лечении инсульта является медицинское прогнозирование, т. е. предсказание течения и исхода заболевания, основанное на знании закономерностей развития патобиологических процессов [3, 4]. Возможность дать достоверный индивидуальный прогноз уже на ранней стадии острых ишемических инсультов (ОИИ), которые составляют 80–90 % всех инсультов, позволит выбрать оптимальную лечебную тактику, предоставить надежную информацию больным и их родственникам, вернее определять сроки и интенсивность лечения и реабилитации, рациональнее использовать ограниченные ресурсы, более точно отбирать больных для исследований [5, 6]. К сожалению, современные практические врачи испытывают большие

трудности в определении прогноза жизни пациента и течения заболевания, поскольку очень мало известно о прогностической ценности различных предикторов смерти или тяжелой инвалидности при ОИИ в Украине и странах СНГ, а простой и точной модели прогнозирования исхода ОИИ еще не существует и в мировой практике [7, 8].

Целью настоящей работы явилась разработка модели для простого и надежного клинического прогнозирования 30-дневной выживаемости на основе оценки ограниченного набора данных клинических, инструментальных и лабораторных показателей, полученных в течение трех суток стационарного лечения больного с ОИИ в каротидном бассейне.

**Материал и методы.** Объектом исследования были пациенты в возрасте от 50 до 80 лет, находившиеся на стационарном лечении в городской клинической больнице № 7 г. Харькова в 2000–2002 гг. с клиническим и заключительным диагнозом ОИИ в каротидном бассейне. По исходу ОИИ все больные были отнесены в группу I (больные выписаны из стациона-

ра в плановом порядке) или группу II (ранний летальный исход — РЛИ — в течение 30 сут от начала ОИИ). В группе I диагноз ОИИ был подтвержден данными ядерно-магнитно-резонансной томографии (ЯМРТ) головы, а в группе II — данными ЯМРТ головы и аутопсии.

В соответствии с поставленной целью нами отобраны показатели, которые потенциально могут быть связаны с исходом у пациентов с ОИИ и в то же время доступны для исследования в условиях городской больницы. Они включали в себя медико-организационные: возраст, пол, сроки госпитализации от начала заболевания; неврологические: уровень нарушения сознания, неврологический статус; инструментально-томографические параметры: артериальное давление (АД), температура тела (ТТ), нарушения ритма сердца на электрокардиограмме (ЭКГ), ЯМРТ головы; факторы риска: сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), а также набор лабораторных тестов: маркеры иммуновоспалительного и метаболического острофазового ответа и креатинин — и возникшие в процессе лечения системные осложнения.

Уровни бодрствования были оценены и ранжированы для анализа по общепринятой классификации: 1 — ясное сознание; 2 — оглушение; 3 — сопор; 4 — кома. Нарушения глотания (дисфагии) выявляли путем оценки рвотного, кашлевого и глотательного рефлексов, а также теста «четыре пальца» [9].

Систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД соответственно, мм рт. ст.), исходные ТТ ( $T_{\text{исх}}$ , °С) и ЭКГ в 12 отведениях регистрировали всем больным в приемном отделении. На основании мониторинга ТТ устанавливали максимальную ТТ за 72 ч лечения ( $T_{\text{max}}$ , °С). ЯМРТ головы выполняли в течение первых дней заболевания. Сведения о факторах риска получали у больных, их родственников и/или сопутствующей меддокументации. Маркеры воспаления: концентрация фибриногена плазмы (г/л), число лейкоцитов периферической крови ( $\times 10^9/\text{л}$ ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч), — а также уровень глюкозы (ммоль/л) и креатинина сыворотки (мкмоль/л) были исследованы в течение первых трех часов с момента поступления. Возникшие тяжелые системные осложнения: респираторные (пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, респираторный дистресс-синдром), сердечно-сосудистые (острый инфаркт миокарда, венозный и артериальный тромбозы) и острые желудочно-кишечные кровотечения — фиксировали на основании соответствующих дополнительных исследований и записей в историях болезни. Все пациенты получали стандартное лечение: базисное и специфическое, включавшее в себя дезагреганты,

и по показаниям антикоагулянты, ноотропные препараты, стимуляторы метаболических процессов, антиоксиданты и другие препараты.

На основании формализованной истории болезни на каждого пациента была заполнена специально разработанная регистрационная форма, включавшая в себя все указанные сведения. Статистическую обработку полученных данных, состоящую из корреляционного анализа и бинарной логистической регрессии, производили с помощью пакета программ «Statistica» (StatSoft Inc, США) и SPSS.

**Результаты.** Группы I (156 пациентов; 60,4 %) и II (102 больных; 39,6 %) не имели достоверных различий по возрасту, полу, срокам госпитализации от начала заболевания и частоте поражения правого и левого полушария мозга.

В качестве прогнозируемого (зависимого) параметра-отклика у исследуемых пациентов был взят исход заболевания — выжил (выписан из стационара) или умер. В качестве анализируемых независимых показателей с предполагаемым влиянием на исход, определяемых у всех больных, взяты занесенные в регистрационную форму данные, представленные в виде номинальных и порядковых переменных. В исходную обучающую матрицу было включено 22 признака, суммированных у 258 пациентов (табл. 1). После оценки связей исходных данных с помощью корреляционного анализа для дальнейшего исследования в обучающую матрицу включено 15 признаков, которые имели сильную и умеренную ( $|r| > 0,2$ ) корреляционную связь с исходом ОИИ (выделены в табл. 1 жирным шрифтом).

Уравнение линейной регрессии при воздействии на исход нескольких факторов имеет следующий общий вид:

$$z = a + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_l \cdot x_l, \quad (1)$$

где  $a$  — константа;  $b$  — коэффициент, отображающий уровень значимости данного показателя;  $x$  — ранжированные значения показателя.

Решение задачи прогнозирования реализовано с помощью процедуры бинарной логистической регрессии пошаговым методом. При этом идет последовательное включение в уравнение признаков в порядке уменьшения их значимости, т. е. сначала самый значимый, затем менее значимый и так далее до наименее значимого признака. Качество приближения регрессионной модели оценивали с помощью функции подобия. Мерой правдоподобия служит отрицательное удвоенное значение логарифма этой функции ( $-2LL$ ). После добавления новой переменной при пошаговом методе значение  $-2LL$  снижалось, что означало улучшение качества приближения регрессионной модели к фактическим данным (табл. 2). В свод-

Таблица 1. Исходные показатели больных с ОИИ

Показатель	Кодировка	Коэффициент корреляции с летальным исходом r	Уровень значимости p
Пол	SEX	-0,066	0,228
Возраст, годы	AGE	0,251	0
День госпитализации от начала ОИИ	DOA	-0,019	0,725
Размер очага инфаркта мозга (по данным ЯМРТ), мм	ISZ	0,463	0
Пораженное полушарие	SIH	-0,025	0,649
Уровень бодрствования	LOC	0,484	0
Дисфагия	D	0,368	0
Анамнез СД	HOD	0,200	0
Анамнез ИБС	CHD	0,211	0
Уровень глюкозы крови, ммоль/л			
исходный	G1	0,253	0
на 2–3 сутки лечения в стационаре	G2	0,477	0
Аритмии по данным ЭКГ	ECG	0,234	0
САД, мм рт. ст.	SBP	-0,119	0,029
ДАД, мм рт. ст.	DBP	-0,136	0,004
ТТ <sub>исх</sub> , °С	ADT	0,236	0,009
ТТ <sub>мах</sub> , °С	MAXT	0,636	0
Фибриноген, г/л	IFIB	0,412	0
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	ILEU	0,404	0
СОЭ, мм/ч	IESR	0,227	0
Креатинин, мкмоль/л	ICRE	0,068	0,212
Тяжелые системные осложнения	C	0,897	0

Таблица 2. Сводная таблица модели

Шаг	-2LL	R <sup>2</sup> Cox & Snell	R <sup>2</sup> Nagelkerkes
1	116,646	0,589	0,798
2	108,954	0,601	0,814
3	103,716	0,609	0,825
4	97,795	0,618	0,837
5	92,165	0,627	0,848
6	83,943	0,638	0,864
7	77,482	0,647	0,876

ной таблице модели представлены меры определенности R<sup>2</sup> по Cox & Snell и Nagelkerkes, которые указывают на ту часть дисперсии, которую можно объяснить с помощью логистической регрессии. В нашем случае она наибольшая на шаге 7 и составляет 87,6 % по Nagelkerkes.

По итогам расчетов в модель включено семь признаков, обладающих статистической надежностью  $p < 0,05$ , т. е. не менее 96 % (табл. 3). Коэффициенты уравнения логистической регрессии определяли методом статистики Вальда, в

основу которой положен принцип максимизации вероятности соответствия прогнозируемых по моделям уровней параметра-отклика с наблюдавшимися значениями показателя в выборке. Проверку значимости отличия коэффициентов от нуля проводили с помощью показателя Вальда, использующего распределение  $\chi^2$ , которое представляет собой квадрат отношения соответствующего коэффициента к его стандартной ошибке.

Итоговое (шаг 7) регрессионное уравнение в нашем исследовании имеет вид

$$z = -110,478 + 0,11 \cdot \text{age} + 0,036 \cdot \text{ISZ} + 1,508 \cdot \text{LOC} + 2,574 \cdot \text{MAXT} + 0,496 \cdot \text{IFIB} + 0,312 \cdot \text{ILEU} + 4,764 \cdot \text{C}. \quad (2)$$

Полученное в уравнении (2) значение  $z$  используется в формуле расчета вероятности  $p$  наступления события:

$$p = \frac{1}{1 + \exp^{-z}}. \quad (3)$$

Оценка соответствия прогнозируемого исхода зарегистрированным исходам в анализируемой матрице представлена в табл. 4. Согласно данным табл. 4, из 156 выживших больных исход был правильно прогнозирован

Таблица 3. Факторы-переменные, включенные в уравнение линейной регрессии

Шаг	Показатель	Коэффициент	Стандартное отклонение	Показатель Вальда	Степень свободы	Значимость
1	С	5,586	0,587	90,668	1	0,000
	Константа	-3,576	0,507	49,781	1	0,000
2	ISZ	0,021	0,008	7,450	1	0,006
	С	5,308	0,597	79,011	1	0,000
	Константа	-4,744	0,725	42,821	1	0,000
3	ISZ	0,024	0,008	8,953	1	0,003
	IFIB	0,382	0,171	4,970	1	0,026
	С	5,005	0,608	67,755	1	0,000
	Константа	-6,819	1,278	28,476	1	0,000
4	ISZ	0,022	0,008	6,706	1	0,010
	MAXT	1,543	0,674	5,247	1	0,022
	IFIB	0,404	0,173	5,426	1	0,020
	С	4,220	0,656	41,329	1	0,000
	Константа	-63,285	24,820	6,501	1	0,011
5	ISZ	0,029	0,009	9,952	1	0,002
	LOC	0,899	0,386	5,427	1	0,020
	MAXT	1,941	0,695	7,794	1	0,005
	IFIB	0,458	0,184	6,193	1	0,013
	С	4,769	0,748	40,670	1	0,000
	Константа	-77,366	25,600	9,133	1	0,003
6	ISZ	0,036	0,010	12,800	1	0,000
	LOC	1,398	0,476	8,636	1	0,003
	MAXT	2,289	0,777	8,686	1	0,003
	IFIB	0,517	0,203	6,476	1	0,011
	ILEU	0,269	0,105	6,609	1	0,010
	С	4,643	0,806	33,143	1	0,000
	Константа	-92,553	28,750	10,363	1	0,001
7	AGE	0,110	0,045	5,954	1	0,015
	ISZ	0,036	0,011	11,438	1	0,001
	LOC	1,508	0,492	9,417	1	0,002
	MAXT	2,574	0,839	9,403	1	0,002
	IFIB	0,496	0,210	5,569	1	0,018
	ILEU	0,312	0,114	7,477	1	0,006
	С	4,764	0,862	30,583	1	0,000
	Константа	-110,478	31,909	11,988	1	0,001

у 152 (97,4 %), а из 102 умерших — у 97 (95,1 %). В обеих исследованных группах РЛИ правильно спрогнозировано у 96,5 % больных.

**Обсуждение.** Наиболее весомыми предикторами РЛИ в нашем исследовании явились

тяжелые системные осложнения ОИИ, что соответствует выводам исследователей [10, 11]. Пневмония — часто встречающееся и грозное осложнение ОИИ, значительно повышающее летальность и ухудшающее прогноз [12]. В нашем исследовании выявлена очень высокая

Таблица 4. Стратификация больных по признаку исхода с помощью логистической регрессионной модели в сравнении с наблюдавшимися в обучающей матрице

Фактический исход	Прогнозируемый исход		Процент корректных ответов
	выжил	умер	
Выжил	152	4	97,4
Умер	5	97	95,1
Всего в прогнозе	—	—	96,5

прогностическая значимость пневмонии. Меньшая значимость этого показателя в других работах может свидетельствовать о несовершенстве диагностики пневмонии у выживших исследованных нами больных или об особенностях течения ОИИ и более высоком уровне профилактических мероприятий у пациентов в г. Кливленд (США), данные о которых проанализированы I.L. Katzan с соавт. [13].

Очень большое внимание клиницистов привлекает к себе ТТ больных ОИИ. В метаанализе всех клинических исследований подытожено, что повышение ТТ имеет неблагоприятное воздействие на течение и исход ОИИ [14]. G. Boysen и H. Christensen показали, что ТТ при поступлении в стационар у больных, умерших в течение 7 сут, была достоверно ниже, чем у выживших (36,5 и 36,6 °C соответственно), но затем у больных с более тяжелым ОИИ отмечалось повышение ТТ, которое предвещало плохой исход [15]. K. Takagi и T. Fujimaki поддерживают эту точку зрения и утверждают, что не ТТ при поступлении, а ее динамика в первые дни ОИИ имеет прогностическое значение [16]. Наши данные также свидетельствуют о высокой прогностической ценности не ADT, а MAXT. Однако в других исследованиях, напротив, сделан вывод о том, что нормотермия при поступлении является независимым предиктором благоприятного течения и хорошего краткосрочного исхода, а повышение ADT — плохого исхода ОИИ [11, 17].

Показанная весомая связь возраста и исходного уровня бодрствования с РЛИ при ОИИ подкрепляет уже утвердившееся мнение о прогностической роли этих показателей [7, 18, 19].

Размеры инфаркта мозга, оцененные компьютерной томографией или ЯМРТ, связаны с клиникой, тяжестью и функциональным исходом ОИИ [20]. Результаты настоящего исследования подтверждают ценность томографии, однако данные ЯМРТ имели наименьшее влияние на исход ОИИ по сравнению с другими показателями уравнения (2). Наши результаты также согласуются с выводами о том, что уровень фибриногена в плазме прямо коррелирует с летальностью при ОИИ независимо

от причины смерти [21]. Но в недавнем сообщении P. Irimia et al. подтверждают достоверность связи уровня фибриногена лишь с объемом инфаркта, а не с исходом ОИИ [22].

Полученные нами данные, как и сведения других авторов, свидетельствуют о том, что лейкоцитоз, выявленный в первые сутки заболевания, связан с системным воспалением и является сильным предиктором прогрессирования и 30-дневной летальности при ОИИ [23]. Однако другие работы не подтверждают выводов о значимости лейкоцитоза для прогнозирования РЛИ при ОИИ [16].

Необходимы более масштабные исследования, которые позволят уточнить прогностическую значимость различных показателей при ОИИ и верифицировать надежность предложенной модели. Перспективным также является изучение прогностической ценности новых методов диагностики и разработка методов прогнозирования течения и функциональных исходов ОИИ, а также метода прогнозирования исхода на основе показателей, исследуемых в первые часы после поступления больного в стационар.

#### Выводы

1. На основе тщательного изучения потенциальных прогностических показателей создана матрица данных больных с острым ишемическим инсультом в каротидном бассейне.

2. Методом корреляционного анализа выявлены предикторы раннего летального исхода при остром ишемическом инсульте (возраст, размер очага инфаркта мозга, уровень бодрствования, наличие дисфагии, ишемической болезни сердца и сахарного диабета, гипергликемия, сердечные аритмии, повышение температуры тела исходной и в первые 72 ч после госпитализации, числа лейкоцитов и уровня фибриногена периферической крови, а также тяжелые системные осложнения, преимущественно пневмония).

3. Создано уравнение, позволяющее на основе исследуемых в течение первых дней лечения семи наиболее значимых показателей (возраст, размер очага инфаркта мозга, уровень бодрствования, увеличение температуры тела в первые 72 ч после госпитализации, числа лейкоцитов и уровня фибриногена периферической крови, а также тяжелые системные осложнения) прогнозировать вероятность наступления летального исхода в течение 30 дней от начала острого ишемического инсульта.

4. Данный способ позволяет правильно прогнозировать исход у 96,5 % больных острым ишемическим инсультом, что позволяет использовать его для клинической практики и в частности для разработки оптимальной лечебной тактики и изучения эффективности лечебных мероприятий.

## Список литературы

1. *Полищук Н.Е., Гуляев Д.В.* Что делать? Или необходимость организационных изменений в борьбе с инсультом в Украине. *Doctor: Журн. для практ. врачей* 2003; 3: 7–9.
2. *Волошин П.В., Мищенко Т.С.* К вопросу о классификации сосудистых заболеваний головного мозга. *Укр. вісн. психоневрології* 2002; 10, 2 (31): 12–17.
3. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Комплексные лечебные мероприятия при церебральном инсульте. *Doctor: Журн. для практ. врачей* 2003; 3: 11–13.
4. *Warlow S.P., Dennis M.S., van Gijn J. et al.* *Stroke: A practical guide to management.* Blackwell Science, 2002: 418–419.
5. *Кузнецова С.М.* Этиопатогенез инсульта. Клинические варианты. *Doctor: Журн. для практ. врачей* 2003; 3: 13–16.
6. *Counsell C., Dennis M., McDowall M., Warlow Ch.* Predicting Outcome After Acute and Subacute Stroke. *Stroke* 2002; 33: 1041–1047.
7. *Weimar Ch., Ziegler A., Konig I.R., Diener H.C.* Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J. Neurol.* 2002; 249 (7): 888–895.
8. *Williams G.R., Jiang J.G.* Development of an ischemic stroke survival score. *Stroke* 2000; 31 (10): 2414–2420.
9. *Белова А.Н.* Нейрореабилитация: Руководство для врачей. М.: Антидор, 2002: 265–269.
10. *Калматнов П.Р., Чугунов А.В., Спиридонов Ю.М., Сосна Л.П., Емелин Е.В., Сальникова Г.С.* Факторы, определяющие краткосрочный прогноз острого ишемического инсульта в системе сонных артерий. *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2003; прилож. «Инсульт», 9: 117.
11. *Wang Y., Lim L.-Y., Levi C., Heller R.F., Fischer J.* Influence of Admission Body Temperature on Stroke Mortality. *Stroke* 2000; 31: 404–408.
12. *Hilker R., Poetter C., Findeisen N., Sobesky J., Jacobs A., Neveling M., Heiss W.D.* Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke* 2003; 34 (4): 975–981.
13. *Katzan I.L., Cebul R.D., Husak S.H., Dawson N.V., Baker D.W.* The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. *Neurology* 2003; 60: 620–625.
14. *Hajat C., Hajat S., Sharma P.* Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000; 31: 410–414.
15. *Boysen G., Christensen H.* Stroke severity determines body temperature in acute stroke. *Stroke* 2001; 32: 413–417.
16. *Takagi K., Fujimaki T.* Does admission body temperature predict mortality after acute stroke? *Stroke* 2003; 34 (1): 5–6.
17. *Kammersgaard L.P., Jorgensen H.S., Rungby J.A., Reith J., Nakayama H., Weber U.J., Houth J., Olsen T.S.* Admission body temperature predicts long-term mortality after acute stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 2002; 33: 1759–1762.
18. *Johston K.C., Connors A.F., Wagner D.P., Haley E.C.* Predicting Outcome in Ischemic Stroke. *Stroke* 2003; 34 (1): 200–205.
19. *Bushnell C.D., Johnston D.C.C., Goldstein L.B.* Retrospective assessment of initial stroke severity. *Stroke* 2001; 32: 656–660.
20. *Sharma J.C., Fletcher S., Vassallo M., Ross I.* Prognostic value of CT scan features in acute ischemic stroke and relationship with clinical stroke syndromes. *Int. J. Clin. Pract.* 2000 Oct.; 54 (8): 514–518.
21. *Di Napoli M., Papa F., Bocola V.* Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32 (1): 133–138.
22. *Irimia P., Martinez-Vila E., Gallego J., Castillo J.* Serum levels of cytokines and adhesion molecules in the acute phase of ischemic stroke predicts infarct volume but not clinical outcome: Abstracts of 12<sup>th</sup> European Stroke Conference, Valencia, Spain, May 21–24 2003. Abstract: 167.
23. *Kazmierski R., Guzik P., Ambrosius W., Kozubski W.* Leukocytosis in the first day of acute ischemic stroke as a prognostic factor of disease progression. *Wiad Lek* 2001; 54 (3–4): 143–151.

**МОДЕЛЮВАННЯ ОЦІНКИ КОРОТКОТЕРМІНОВОГО ВІТАЛЬНОГО ПРОГНОЗУ ПРИ ГОСТРОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ У КАРОТИДНОМУ БАСЕЙНІ**

**В.О. Яворська, Ю.В. Фломін**

Проаналізовано клінічні, інструментальні та лабораторні показники у стаціонарних хворих з гострим ішемічним інсультом у каротидному басейні. Математичними засобами створено рівняння, яке дозволяє на основі семи найбільш значущих предикторів (вихідні рівень неспанья, збільшення кількості лейкоцитів та рівня фібриногену крові, вік, розмір вогнища інфаркту мозку, а також пірексія протягом перших 72 год перебування в лікарні та тяжкі системні ускладнення) вірно передбачити ранню летальність у 96,5 % хворих на гострий ішемічний інсульт.

**Ключові слова:** гострий ішемічний інсульт, прогноз, рання летальність.

**MODELLING OF SHORT-TERM SURVIVAL ESTIMATE IN ANTERIOR CIRCULATION ACUTE ISCHEMIC STROKE**

**V. Yavorskaya, Y. Flomin**

Clinical, ancillary studies and laboratory tests data have been investigated in hospital patients with acute ischemic stroke in anterior circulation. An equation, which allows on the basis of 7 most valuable

predictors (baseline level of consciousness, increased WBC count and fibrinogen, age, infarction size, pyrexia within 72 hours after admission and severe systemic complications) correctly predict early mortality in 96,5 % patients with anterior circulation acute ischemic stroke has been produced using means of mathematical analysis.

**Key words:** acute ischemic stroke, prognosis, early mortality.

Поступила 10.11.03

## ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И СПЕКТРА АПОЛИПОПРОТЕИНОВ У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

*Г.И. Кочуев, С.В. Краснокутский, М.А. Власенко*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Изучено влияние плазмафереза на содержание в плазме крови липопротеидов и аполипопротеинов у 30 пациентов с нестабильной стенокардией. Показано регуляторное воздействие дискретного плазмафереза на метаболизм липидов у больных нестабильной стенокардией.

**Ключевые слова:** нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, липопротеиды, аполипопротеины, дискретный плазмаферез.

В настоящее время роль нарушений липидного обмена в возникновении и развитии атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) можно считать доказанной [1, 2]. Одним из немедикаментозных методов коррекции гиперхолестеринемии является плазмаферез (ПА), который позволяет быстро снизить содержание общего холестерина (ХС) и атерогенных фракций липопротеидов в плазме крови больных, в том числе и у лиц с тяжелыми наследственными нарушениями липидного обмена [3–6]. Быстрая коррекция гиперлипидемии при нестабильной стенокардии (НС) способствует стабилизации клинического состояния больных и является актуальной задачей.

По данным исследования [7], развитие гиперхолестеринемии сопровождается вторичными нарушениями в системе гемостаза (повышение агрегационных свойств тромбоцитов), ингибированием вазодилататорных гуморальных систем (простациклина, эндотелийрелаксирующего фактора и др.). Эти нарушения во многом определяют патогенез нестабильной стенокардии.

Цель работы — изучение влияния лечебного дискретного ПА на липидный спектр крови, уровни аполипопротеинов А1 и В у больных нестабильной стенокардией и на клиническое течение стенокардии.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 30 больных (25 муж. и 5 жен.) с прогрессирующей стенокардией напряжения в возрасте от 42 до 63 лет [в среднем (56,20±4,77) лет]. Все пациенты в прошлом перене-

сли инфаркт миокарда, документированный электрокардиографически, 22 из них страдали артериальной гипертензией, 3 — облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей с синдромом перемежающейся хромоты. У 12 человек был выявлен II функциональный класс сердечной недостаточности (NYHA), у 18 — III. При поступлении больные принимали нитроглицерин в дозе от 5 до 20 таблеток в сутки.

Всем больным в стационаре проводили стандартную антиангинальную терапию: нитраты внутривенно и перорально, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, аспирин.

Операции лечебного дискретного ПА проводили в изоволюмическом режиме с использованием рефрижераторной центрифуги К-70D (Германия) и полимерных контейнеров «Гемакон 500/300». За одну операцию удаляли 800–1000 мл плазмы с адекватным замещением объема физиологическим раствором и реоплиглокином. Каждому больному производили 3 сеанса ПА с интервалом в 2 дня. Кровь для исследований брали натощак после 12-часового голодания перед и после каждой операции и через 2 нед — после последней.

Уровень общего ХС, триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным методом на анализаторе «Corona» (Швеция) с использованием наборов реактивов фирмы «Boehringer Mannheim». Уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли в супернатанте после гепарин-марганцевой преципитации пребета- и бета-липопротеидов. Уровень

ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) рассчитывали по формуле

$$\text{ХС ЛПОНП} = \text{общие ТГ} / 5,$$

а ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) — как разницу общего ХС и суммы ХС остальных фракций липопротеидов:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{общий ХС} - (\text{ХС ЛПОНП} + \text{ХС ЛПВП}).$$

Фенотипирование дислипидемий (ДЛП) проводили по Fredrikson [8]. Коэффициент атерогенности Климова (КА) рассчитывали по формуле

$$\text{КА} = (\text{общий ХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}.$$

Определение уровня основных апобелков (апо-А1 и апо-В) производили иммуноферментным методом с использованием комплекта оборудования для иммуноферментного анализа и наборов реактивов «Boehringer Mannheim» (ФРГ, Австрия) с последующим определением соотношения апо-В/апо-А1.

Полученные данные были обработаны статистически. Проверку нормальности распределений сравниваемых параметров проводили по критерию Колмогорова–Смирнова. Определяли основные статистические характеристики (уровень доверительной вероятности, для которой был построен данный доверительный интервал — 0,05). Для проверки гипотез о равенстве двух средних в выборках с нормальным распределением использовали парный двухвыборочный t-критерий Стьюдента, в остальных случаях — парный тест Вилкоксона. Распределения, являющиеся приближенно нормальными, представлены в виде ( $M \pm SD$ ) и ( $M \pm m$ ).

**Результаты и их обсуждение.** При анализе исходных показателей липидного спектра крови у обследованных больных с НС установлено, что уровень общего ХС в среднем по группе превышал норму и составлял ( $261,00 \pm 7,31$ ) мг/дл, содержание ТГ, ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП также было повышено [соответственно ( $235,00 \pm 6,04$ ), ( $47,00 \pm 2,71$ ) и ( $168,00 \pm 6,85$ ) мг/дл]. Уровень антиатерогенного ХС ЛПВП был снижен до

( $30,00 \pm 2,12$ ) мг/дл. Следовательно, повышенным оказался КА — ( $7,3 \pm 0,4$ ) при норме до 4.

На основании полученных исходных показателей спектра липопротеидов проведено типирование ДЛП по Fredrikson. У 6 (20 %) больных выявили IIБ тип ДЛП, у 8 (27 %) — ПА тип, у 11 (37 %) — IV тип, у 5 (16 %) человек показатели липидного спектра были в пределах должных значений. Гипоальфахолестеринемия обнаружена у 9 (30 %) пациентов.

Полученные данные согласуются с результатами исследования [2] и подтверждают ключевую роль ДЛП в патогенезе атеросклероза и ИБС.

Исходные показатели уровней основных апобелков плазмы крови у обследованных больных НС характеризовались повышением содержания апо-В до ( $146,0 \pm 5,4$ ) мг/дл, снижением уровня апо-А1 до ( $119,0 \pm 3,7$ ) мг/дл и увеличением соотношения апо-В/апо-А1 до ( $1,20 \pm 0,06$ ). Увеличение этого соотношения и КА говорит о преобладании «притока» ХС в клетки над его «оттоком». Этот дисбаланс имеет большое значение в прогрессировании атеросклеротического процесса и дестабилизации течения ИБС [9].

В процессе проведения лечебного ПА отмечена положительная динамика всех основных параметров липидного спектра крови и уровня аполипопротеинов А1 и В (табл. 1, 2).

Так, уже после первого ПА произошло выраженное снижение содержания общего ХС плазмы крови с ( $261,00 \pm 7,31$ ) до ( $157,00 \pm 7,52$ ) мг/дл, преимущественно за счет атерогенных его фракций: уровень ХС ЛПНП снизился с ( $168,00 \pm 6,85$ ) до ( $110,00 \pm 6,95$ ) мг/дл, ХС ЛПОНП — с ( $47,10 \pm 2,71$ ) до ( $25,00 \pm 2,21$ ) мг/дл.

Произошла нормализация содержания общих ТГ, уровень которых снизился с ( $235,00 \pm 6,04$ ) до ( $153,0 \pm 9,8$ ) мг/дл. В меньшей степени снизилась концентрация ХС ЛПВП — с ( $30,20 \pm 2,12$ ) до ( $23,10 \pm 2,68$ ) мг/дл. Благодаря «опережающему» снижению уровня ХС атерогенных фракций липопротеидов (ХС

Таблица 1. Изменение основных показателей липидного спектра крови в процессе лечения, ( $M \pm m$ ) мг/дл

Срок исследования	Общий ХС	ТГ	ХС ЛПНП	ХС ЛПОНП	ХС ЛПВП	КА
Исходное состояние	261,0±7,31	235,0±6,04	168,0±6,85	47,1±2,71	30,2±2,12	7,3±0,5
После 1-го ПА	157,0±7,52 <sup>@</sup>	153,0±9,8 <sup>@</sup>	110,0±6,95 <sup>@</sup>	25,0±2,21 <sup>@</sup>	23,1±2,68*	5,8±0,3 <sup>#</sup>
После 2-го ПА	132,0±7,93 <sup>@</sup>	128,0±9,49 <sup>@</sup>	90,6±7,63 <sup>@</sup>	18,3±1,75 <sup>@</sup>	24,5±1,93*	4,6±0,3 <sup>@</sup>
После 3-го ПА	128,0±8,12 <sup>@</sup>	130,0±12,35 <sup>@</sup>	88,2±5,46 <sup>@</sup>	18,5±2,4 <sup>@</sup>	24,5±2,1*	4,3±0,7 <sup>@</sup>
Через 2 нед после 3-го ПА	201,0±9,37 <sup>@</sup>	168,0±7,63 <sup>#</sup>	137,0±9,52 <sup>@</sup>	28,0±1,13 <sup>#</sup>	35,7±3,26	4,5±0,3 <sup>@</sup>

Примечание. Здесь и в табл. 2 \*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,01$ ; @  $p < 0,001$  по сравнению с исходными показателями.

Таблица 2. Содержание аполипопротеинов А1 и В в плазме крови и соотношение апо-В/апо-А1 в процессе лечения, ( $M \pm m$ ) мг/дл

Срок исследования	Апо-В	Апо-А1	Апо-В/Апо-А1
Исходное состояние	146,0±5,4	119,0±3,7	1,20±0,06
После 1-го ПА	121,0±3,4 <sup>#</sup>	104,0±3,1*	1,10±0,04*
После 2-го ПА	119,0±2,1 <sup>#</sup>	112,0±3,5	1,00±0,04 <sup>#</sup>
После 3-го ПА	117,0±2,0 <sup>@</sup>	118,0±3,2	0,99±0,03 <sup>@</sup>
Через 2 нед после последней ПА	126,0±2,3 <sup>#</sup>	133,0±2,6*	0,94±0,02 <sup>@</sup>

ЛПНП, ХС ЛПОНП) по сравнению со снижением уровня ХС ЛПВП КА уменьшился с (7,3±0,5) до (5,8±0,3).

После второй и третьей операции ПА происходила дальнейшая нормализация липидного спектра крови, но степень снижения уровня ЛП уменьшилась. Если после первой операции ПА содержание ХС ЛПНП по сравнению с исходным уменьшилось на 41 %, то после второй — на 18 %. Такая же тенденция была характерна и для уровней ХС ЛПОНП и ТГ.

Положительные сдвиги в липидном спектре крови после третьего ПА привели к дальнейшему снижению КА до (4,3±0,4) и нормализации соотношения апо-В/апо-А1 (0,99±0,03).

Сразу после первой операции дискретного ПА и на протяжении дальнейшего его применения отмечена выраженная положительная клиническая динамика у больных НС, которая выражалась в значительном урежении ангинозных приступов, снижении потребности в нитроглицерине, снижении уровня артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью, улучшении процессов реполяризации на ЭКГ, повышении толерантности к физическим нагрузкам. У трех больных с сопутствующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей значительно уменьшились клинические признаки ишемии — исчезли проявления синдрома перемежающейся хромоты. Нежелательных явлений при применении лечебного дискретного ПА у больных НС не было.

Благодаря контролю параметров липидного обмена и спектра аполипопротеинов, проведенному через 2 нед после последней операции ПА, установлено, что практически все они оставались в пределах нормы. Так, уровень общего ХС составил (201,00±9,37) мг/дл, общих ТГ — (168,00±7,63) мг/дл, ХС ЛПНП — (137,00±9,52) мг/дл, а ХС ЛПОНП — (28,00±1,13) мг/дл, сохраняясь на достоверно более

низком уровне, чем до начала лечения. Дальнейшее повышение уровня ХС ЛПВП до (35,00±3,26) мг/дл и апо-А1 до (133,0±2,6) мг/дл через 2 нед после третьего ПА может быть связано с перераспределением пулов ХС в организме больных и нормализацией процессов «оттока» ХС из клеток.

Таким образом, применение лечебного дискретного ПА оказывает регуляторное воздействие на метаболизм липидов у больных НС, приводит к быстрой нормализации спектра липопротеидов, снижению общего ХС, преимущественно за счет его атерогенных фракций, уменьшению КА и соотношения апо-В/апо-А1, что сопровождается улучшением клинического состояния больных.

У больных ИБС очевидна необходимость нормализации нарушенного липидного спектра крови. Традиционные методы коррекции гиперлипопротеидемий (диета, фибраты, статины, секвестранты желчных кислот) не позволяют добиться быстрого гиполлипидемического эффекта. При НС представляется обоснованной быстрая массивная дехолестеринизация плазмы, и лечебный дискретный ПА является адекватным методом ее осуществления.

#### Выводы

1. Дискретный плазмаферез оказывает положительное влияние на обмен липидов у больных нестабильной стенокардией, снижая содержание в крови аполипопротеина В, триглицеридов, общего холестерина (преимущественно за счет атерогенных фракций) и нормализуя соотношение апо-В/апо-А1 и коэффициент атерогенности.

2. Включение дискретного плазмафереза в комплексную терапию больных нестабильной стенокардией позволяет быстро и существенно улучшить клиническое течение заболевания.

#### Список литературы

1. Гаврилова Р.Д., Ханина С.Б., Симонов В.В. и др. Содержание липидов крови при различных формах ишемической болезни сердца. Кардиология 1987; 27, 10: 51–55.
2. Качалков Д.В., Грацианский Н.А., Деев А.Д., Нечаев А.С. Впервые возникшая стенокардия: роль липидов, липо- и апопротеинов А1 и В для прогноза ишемической болезни сердца. Кардиология 1990; 30, 9: 44–48.

3. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Бриллиант М.Д. Плазмаферез в клинической практике. Тер. архив 1984; LVI, 6: 3–9.
4. Кириченко Л.Л., Лехомахер С.С., Порунова А.К. и др. Состояние липидного обмена, агрегации тромбоцитов и микроциркуляции у больных со стенокардией в процессе лечения плазмаферезом. Кардиология 1990; 30, 8: 10–14.
5. Кухарчук В.В. Атеросклероз: лечение наследственной гиперхолестеринемии. Кардиология 1990; 30, 8: 5–6.
6. Leren T.P., Fagerhol M.K., Lren P. 16 years of plasma exchange in a homozygote for familial hypercholesterolaemia. J. Inter. Med. 1993; 233: 195–200.
7. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер Ком, 1999. 512 с.
8. Fredrikson D.S., Tees R.S. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. Circulation 1965; 31, 7: 321–328.

#### ВПЛИВ ПЛАЗМАФЕРЕЗУ НА СТАН ЛІПІДНОГО ОБМІНУ І СПЕКТР АПОЛІПОПРОТЕЇНІВ У ХВОРИХ НА НЕСТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ

*Г.І. Кочуєв, С.В. Краснокутський, М.А. Власенко*

Вивчено вплив плазмаферезу на вміст у плазмі крові ліпопротеїдів і аполіпопротеїнів у 30 хворих на нестабільну стенокардію. Показано регуляторний вплив дискретного плазмаферезу на метаболізм ліпідів у хворих на нестабільну стенокардію.

**Ключові слова:** нестабільна стенокардія, серцева недостатність, ліпопротеїди, аполіпопротеїни, дискретний плазмаферез.

#### INFLUENCE OF PLASMAFERESIS ON A STATE OF LIPIDE EXCHANGE AND SPECTRUM OF APOLIPOPROTEINS AT PATIENTS WITH UNSTABLE STENOCARDIA

*G.I. Kochuev, S.V. Krasnokutskiy, M.A. Vlasenko*

The influence of plasmapheresis on a level of lipoproteins and apolipoproteins in a blood plasma have been studied at 30 patients with unstable stenocardia. The regulating effect of discrete plasmapheresis on a lipids metabolism in patients with unstable stenocardia have been shown.

**Key words:** unstable stenocardia, heart failure, lipoproteins, apolipoproteins, discrete plasmapheresis.

Поступила 12.11.03

## СОСТОЯНИЕ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

*И.А. Григорова, Н.А. Некрасова*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Исучено состояние оксидантно-антиоксидантной системы после закрытой черепно-мозговой травмы в зависимости от длительности и степени тяжести перенесенной травмы. Установлено, что течение отдаленного посттравматического периода сопровождается выраженными изменениями оксидантного и антиоксидантного статуса крови больных.

**Ключевые слова:** закрытая черепно-мозговая травма, оксидантно-антиоксидантная система, хемиллюминесценция.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) представляет собой такой вид патологии, при котором основным патологическим механизмом травматического повреждения мозга является нарушение в системе саморегуляции обменных процессов, определяющих жизнедеятельность и функциональную активность нервных клеток [1–9].

В результате комплекса фундаментальных и прикладных исследований подтвержден прогрессирующий характер изменений, которые возникают в остром периоде травмы и опреде-

ляют развитие отдаленных последствий [10–13]. Динамика посттравматических изменений от момента получения травмы до отдаленных последствий представляет собой или процесс компенсации, которая завершается восстановлением существующих в норме механизмов саморегуляции, или, напротив, процесс недостаточно полной компенсации, которая постепенно истощается. Нормализация метаболических процессов в отдаленном периоде после травмы отмечается только у 1/3 потерпевших с легкой ЧМТ [4, 5, 13]. В связи с этим больные

с ЧМТ, в том числе и с ЧМТ легкой степени тяжести, должны рассматриваться как потерпевшие с нарастающими метаболическими нарушениями [5, 6, 14].

Выделяют следующие периоды травматической болезни головного мозга [15]:

1 — интенсификация обменных процессов — «пожар обмена»;

2 — развитие энергетического дефицита в нервной ткани;

3 — развитие процессов клеточной интоксикации и вторично обусловленных структурных изменений;

4 — становление посттравматического гомеостаза:

- в режиме стойкого гомеостаза;
- в режиме напряжения и последующего истощения активности адаптационных систем с формированием отдаленных прогрессирующих последствий.

Признано, что одним из ведущих патогенетических звеньев в реакциях организма на действие внешних факторов является активация свободнорадикального окисления липидов [16–19]. Свободнорадикальное окисление (СРО) — это процесс непосредственного переноса кислорода на субстрат с образованием перекисей, кетонов, альдегидов, индуцирующих реакции перекисного окисления с уча-

стием так называемых активных форм кислорода: супероксидного аниона ( $O_2^-$ ), перекиси водорода ( $H_2O_2$ ), гидроксильного радикала (РОН) (рис. 1). Одним из наиболее важных патогенетических механизмов, связанных с процессами СРО, является способность образующихся свободных радикалов вступать в реакцию с фосфолипидами клеточных мембран [19]. В результате наступают структурные изменения мембран, происходит обеднение фосфолипидами, нарушение проницаемости, потеря эластических свойств вплоть до разрыва мембран. Свободные радикалы также повреждают белки (особенно тиолсодержащие) и ДНК. Морфологическим исходом окисления липидов клеточной стенки является формирование полярных каналов проницаемости, что увеличивает пассивную проницаемость мембраны для ионов  $Ca^{2+}$ , избыток которого депонируется в митохондриях [19]. Свободные радикалы изменяют проницаемость (следовательно, и барьерную функцию) цитоплазматических мембран в связи с формированием каналов повышенной проницаемости, что приводит к нарушению водно-ионного гомеостаза клетки [16, 17, 20].

Регуляция постоянства концентрации перекисей липидов в биологических мембранах осуществляется в значительной степени бла-



Рис. 1. Патогенетические факторы регуляции свободнорадикального окисления

годаря сбалансированному взаимодействию реакций образования этих продуктов (реакции оксидации) и механизмов контроля, ведущих к торможению их образования (реакций антиоксидации) [16, 17]. Выделяют трехступенчатый уровень организации системы антиоксидантной протекции: антикислородный, антирадикальный, антиперекисный.

Различают такие компоненты антиоксидантной системы (АОС): непосредственно ингибиторы активизированных кислородных метаболитов, т. е. вещества, ассоциирующие с иницируемыми и образующимися радикалами и таким образом прерывающие цепные реакции ПОЛ, и превентивные, основанные на изменении структурной организации окисляемого субстрата, снижении концентрации кислорода, связывании ионов металлов, перевод перекисей в стабильные продукты окисления [17]. В нормальных условиях между ними существует положительная корреляция, которая у больных с ЧМТ изменяется на отрицательную [3].

Известно, что при ЧМТ основным пусковым фактором развития метаболических изменений в нервных клетках является нарушение нейро- и гемодинамики, что, в свою очередь, служит толчком для интенсификации свободнорадикальных процессов [3, 11, 22]. Продолжительная дестабилизация процессов перекисления в нервной ткани после ЧМТ может быть причиной дальнейших всплесков накопления перекисей и истощения антиоксидантной защиты нервных клеток [23].

Доказано, что, по данным состояния свободнорадикального и ферментативного перекисления, нервная ткань в остром периоде ЧМТ находится на стадии истощения. Получены также результаты исследований, которые свидетельствуют о значительном снижении антиокислительного потенциала в ткани головного мозга в посттравматическом периоде.

Целью данной работы явилось изучение оксидантной и антиоксидантной систем у лиц молодого возраста, перенесших ЗЧМТ, в зависимости от давности и степени тяжести травмы. Одним из распространенных способов изучения СРО является регистрация спонтанного сверхслабого свечения — биохемилуминесценции (БХЛ), которое образуется при ферментативном окислении тканевых липидов. Это метод демонстрирует интеграцию взаимодействия оксидантной и антиоксидантной систем, улавливает преимущественно первичные продукты ПОЛ (перекиси, гидроперекиси), являющиеся наиболее агрессивными — цитотоксичными, не выявляемыми с помощью традиционных методик.

**Материал и методы.** Проведено комплексное биохимическое обследование 38 больных

в возрасте от 17 до 44 лет, находящихся на стационарном лечении в неврологическом отделении ОКБ, которые перенесли ЗЧМТ более одного года назад. С учетом давности и тяжести перенесенной травмы были сформированы четыре группы пациентов: 1-я — 10 больных с давностью легкой ЗЧМТ от 1 года до 5 лет; 2-я — 9 больных с давностью легкой ЗЧМТ от 5 до 10 лет; 3-я — 9 больных, которые перенесли легкую ЗЧМТ более 10 лет назад; 4-я — 10 больных, которые перенесли ЗЧМТ средней степени более 10 лет назад. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц идентичной возрастной группы (30–45 лет).

Для оценки состояния оксидантной и антиоксидантной систем использовали следующие показатели: уровень малонового диальдегида (МДА), уровень диенового конъюгата, активность пероксидазы, каталазы, содержание SH-групп и глутатиона. Уровень SH-групп и глутатиона в сыворотке определяли методом амперометрического титрования. Активность каталазы и пероксидазы устанавливали методами Баха и Зубковой. Уровень диеновых конъюгатов и МДА определяли с использованием стандартных методик.

В плазме крови больных изучали интенсивность спонтанной и индуцированной БХЛ на хемилуминометре медицинском ХЛМ Ц-01 по количеству фотовспышек в 1 с. Для измерения кинетики спонтанной хемилуминесценции (СХЛ) использовали 0,3 мл сыворотки крови больных в 1 мл трис-буферного раствора (1 л буферного раствора содержит 121,41 г триса и 7,8 г KCl при pH=7,5). После этого изучали хемилуминесценцию, индуцированную ионами 2-валентного железа с добавлением к сыворотке крови 0,05 мл  $Fe^{2+}$ , и хемилуминесценцию, индуцированную перекисью с добавлением 0,05 3 % раствора  $H_2O_2$ . Во всех случаях регистрацию осуществляли в течение минуты с последующим пересчетом количества вспышек в 1 с [16]. Оценку результатов осуществляли по интенсивности и кинетике протекания реакции сверхслабого свечения до и после добавления индукента.

При статистической обработке результатов исследований применяли критерий Стьюдента–Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** При анализе результатов исследований, приведенных в таблице, установлено, что в крови всех больных, перенесших ЗЧМТ, имеется довольно выраженное повышение уровня оксидантов: МДА в 1-й группе в 2,3 раза (+130,8 %); во 2-й — в 2,16 раза (+116,6 %); в 3-й — в 1,8 раза (+87 %); в 4-й — в 1,4 раза (+36,9 %) и диеновых конъюгатов в 1-й группе в 1,6 раза (+62,6 %); во 2-й — в 2,0 раза (+103,9 %);

в 3-й — более чем в 2 раза (+119,6 %), что свидетельствует о накоплении продуктов ПОЛ с последующим цитотоксическим эффектом и изменением проницаемости клеточных мембран.

При анализе содержания антиоксидантов в крови исследуемых пациентов выявлены следующие изменения (таблица). Обнаружено наибольшее увеличение содержания антиоксидантов у лиц с давностью травмы от 1 года до 5 лет: увеличение уровня SH-групп в 1,8 раза (+83,2 %), глутатиона — в 2,8 раза (+176,3 %), активности каталазы — в 1,5 раза (+50,5 %). Значительное увеличение содержания антиоксидантов наблюдалось у больных 2-й группы: каталазы — в 1,5 раза (+51,2 %), пероксидазы — в 1,5 раза (+50,5 %), глутатиона — почти в 2 раза (+95,5 %), SH-групп — в 1,3 раза (+29,9 %), что отражает высокую степень напряжения антиоксидантной защиты, динамику адаптационных и антиокислительных механизмов, опосредованных АОС, активно тормозящей спонтанную цепную перекисидацию.

У лиц, перенесших легкую ЗЧМТ более 10 лет назад, отмечалось относительное уменьшение содержания пероксидазы (+23,5 %), каталазы (+35,9 %), что свидетельствует о начальных явлениях истощения АОС (рис. 2). В 4-й группе обследуемых имелось значительное уменьшение содержания каталазы (-20 %),

подтверждающее наличие истощения в данном звене АОС (рис. 2).

При исследовании БХЛ наибольшее изменение СХЛ отмечалось у лиц с давностью травмы от 5 до 10 лет (1-я группа) — увеличение СХЛ почти в 2 раза (+93,3 %), значительное увеличение более чем в 2 раза (+102,3 %) —

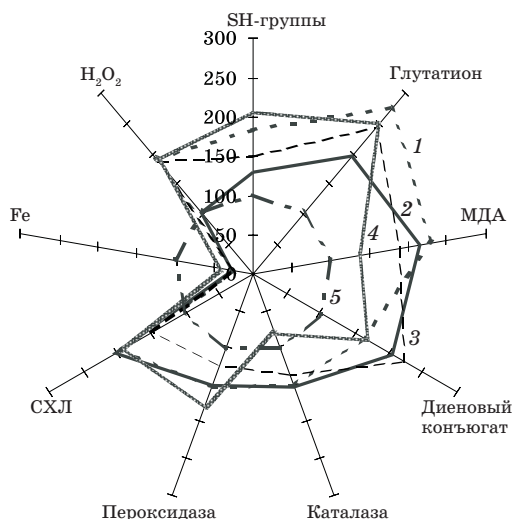


Рис. 2. Показатели оксидантно-антиоксидантной системы (%) у больных после закрытой черепно-мозговой травмы: 1 — 1-й группы; 2 — 2-й; 3 — 3-й; 4 — 4-й; 5 — контрольной

Содержание основных показателей оксидантной и антиоксидантной систем в крови молодых людей после ЗЧМТ

Показатель	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=9)	3-я группа (n=9)	4-я группа (n=10)	Контроль (n=25)
Диеновый конъюгат, мкмоль/л	$90,8 \pm 2,3^{\#}$ +62,6	$113,9 \pm 4,7^{\#}$ +103,9	$122,7 \pm 4,4^{\#}$ +119,7	$94,20 \pm 2,04^{\#}$ +68,6	$55,89 \pm 0,50^{\#}$
МДА, мкмоль/л	$18,7 \pm 2,3^{\#}$ +130,8	$17,4 \pm 1,4^{\#}$ +116,6	$15,15 \pm 1,40^{\#}$ +87,0	$11,09 \pm 1,30^*$ +36,9	$8,10 \pm 1,06^{\#}$
Глутатион, ммоль/л	$1,4 \pm 0,4^*$ +176,3	$1,01 \pm 0,70^*$ +95,5	$1,26 \pm 0,40^*$ +144,6	$1,27 \pm 0,50^*$ +147,9	$0,515 \pm 1,060^*$
Каталаза, мгкат./г Нв	$4,6 \pm 0,4^{\#}$ +50,5	$4,6 \pm 0,4^{\#}$ +51,2	$4,14 \pm 0,70^{\#}$ +35,9	$2,44 \pm 0,21^*$ -20,0	$3,05 \pm 0,02^{\#}$
Пероксидаза, мгкат./г Нв	$9,01 \pm 0,6^*$ +52,5	$8,80 \pm 0,59^*$ +50,5	$7,29 \pm 1,30^*$ +23,5	$10,52 \pm 0,90^*$ +78,0	$5,91 \pm 6,10^*$
SH-группы, ммоль/л	$19,3 \pm 1,6^{\#}$ +83,2	$13,70 \pm 2,35^*$ +29,9	$15,7 \pm 2,4^{\#}$ +49,5	$21,7 \pm 1,9^{\#}$ +106,2	$10,55 \pm 1,25^{\#}$
СХЛ, имп./с	$37,5 \pm 1,28^{\#}$ +93,3	$39,2 \pm 1,9^{\#}$ +102,3	$28,60 \pm 3,05^{\#}$ +47,4	$36,50 \pm 0,81^{\#}$ +88,0	$19,4 \pm 1,7^{\#}$
Fe <sup>2+</sup> -индуцир. БХЛ, имп./с	$87 \pm 2,98^{\#}$ -74,5	$93,0 \pm 8,4^{\#}$ -72,7	$84,8 \pm 8,6^*$ -76,7	$143,00 \pm 5,08$ -59,1	$340,5 \pm 48,9^{\#}$
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -индуцир. БХЛ, имп./с	$1482,50 \pm 12,06^{\#}$ +90,3	$798,3 \pm 5,3^*$ +2,4	$1471,8 \pm 26,8^{\#}$ +88,8	$1487,0 \pm 7,7^{\#}$ +90,0	$779,2 \pm 85,9^{\#}$

Примечания: 1. \* p<0,05; # p<0,01 по сравнению с контролем.

2. В числителе — абс. ч. (M±m), в знаменателе — % отклонения от контрольных значений.

во 2-й группе больных, в 1,8 раза (+88 %) — в 4-й. При этом уровень  $Fe^{2+}$ -индуцированной БХЛ во всех группах обследуемых был меньше контроля: в 1-й группе — на 75,45 %; во 2-й — на 73,7 %; в 3-й — на 76,2 % и в 4-й — более чем в 2 раза (-59,1 %), что, вероятно, связано с тем, что  $Fe^{2+}$  является антиоксидантом и частично вступает в нейтрализацию свободных радикалов [19].

Индукцированное перекисью водорода хемилюминесцентное свечение плазмы было максимально отклонено от нормы (рис. 2) в 4-й и 1-й группах больных — в 1,9 раза (+90 %) превышало величины, установленные при исследовании донорской крови. В 3-й группе больных оно составляло (+88,8 %), а во 2-й — практически не отличалось от контрольных (+2,4 %).

Таким образом, течению травматической болезни головного мозга сопутствует выраженное изменение оксидантного и антиоксидантного статуса крови больных. Наибольшие изменения оксидантно-антиоксидантного гомеостаза отмечаются у лиц с давностью легкой травмы от 1 до 5 лет. После 5 лет продолжается активация оксидантных процессов, но имеется относительная компенсация антиокислительной системы. По истечении 10 лет и более с момента легкой и среднетяжелой ЗЧМТ вновь наступает значительная активация ПОЛ на фоне относительного снижения функционирования антиокислительной системы и истощения некоторых ее звеньев. По-

лученные результаты помогут наметить пути коррекции патологических процессов, облегчить течение посттравматического периода у данной категории больных.

#### Выводы

1. У больных в отдаленном периоде закрытой черепно-мозговой травмы отмечаются нарушения оксидантно-антиоксидантной системы.

2. Степень выраженности нарушения перекисно-окислительных процессов тесно взаимосвязана с давностью и тяжестью перенесенной травмы.

3. Увеличение уровня малонового диальдегида и диеновых конъюгат у больных с давностью травмы более 10 лет свидетельствует о прогрессировании процессов перекисного окисления липидов, начавшихся в остром периоде закрытой черепно-мозговой травмы.

4. Применение интегративного биофизического метода биохемилюминесценции позволило выявить превалирование напряжения оксидантной системы над антиоксидантной.

5. Увеличение показателей спонтанной и индуцированной  $H_2O_2$  БХЛ свидетельствует об увеличении конечных продуктов перекисного окисления липидов, а следовательно, о продолжающемся цитотоксическом эффекте.

6. В комплекс патогенетической терапии больных данной категории необходимо включение современных мембраностабилизирующих и антирадикальных препаратов.

#### Список литературы

1. Деменко В.Д. Современные взгляды на проблему отдаленных последствий закрытой черепно-мозговой травмы. *Акт. проблемы мед. науки* 1998; 2: 203.
2. Тайцлин В.И. Организация помощи больным с последствиями закрытых черепно-мозговых травм. *Укр. вестн. психоневрологии*. Харьков, 1993; 1: 4.
3. Дубенко А.Е. Состояние свободнорадикального окисления липидов, антиоксидантной и биоэнергетической систем при острой закрытой черепно-мозговой травме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1991. 24 с.
4. Курако Ю.Л., Букина В.В. Легкая черепно-мозговая травма. К.: Здоров'я, 1989. 160 с.
5. Промыслов М.Ш. Обмен веществ мозга и его регуляции при черепно-мозговой травме. Г.: Медицина, 1984. 83 с.
6. Ромоданов А.П., Копьев О.В. Легкая черепно-мозговая травма. *Вестн. АМН СССР* 1984; 12: 12–25.
7. Хижняк М.В. Клинико-диагностическое значение некоторых показателей метаболизма при легкой черепно-мозговой травме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1992. 27 с.
8. Волошин П.В. Комплексный подход к решению актуальных вопросов черепно-мозговой травмы. *Неврология и психиатрия*. Харьков, 1989; 18: 3.
9. Горбунов В.И. Прогрессирующее течение черепно-мозговой травмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1990. 20 с.
10. Чопик Н.Г., Васильева И.Г. Метаболиты плазмы крови в остром периоде легкой черепно-мозговой травмы. *Журн. АМН Украины* 1995; 1: 147–156.
11. Тайцлин В.И., Азарьянц М.К. Динамика сосудистых нарушений при лечении больных с отдаленными последствиями закрытой черепно-мозговой травмы. *Неврология и психиатрия* 1990; 19: 19.
12. Григорова И.А., Борисов А.Л., Шевчук В.А. Дисметаболизм и его лечение при острой тяжелой черепно-мозговой травме. *Неотлож. мед. помощь: Сб. ст. ГКБ скор. неот. помощи*. Харьков, 1999; 2: 103–106.
13. Деменко В.Д. Диагностика и лечение больных с отдаленными последствиями закрытой черепно-мозговой травмы в условиях поликлиники. *Врач. практика* 1998; 2–3: 53.
14. Копьев О.В. Ультроструктурный и ультрацитохимический анализ экспериментального сотрясения головного мозга. К.: Наукова думка, 1988. 38 с.
15. Ромоданов А.П., Копьев О.В., Педаченко Э.Г., Пархомец В.П., Васильева И.Г. Патогенетическое обоснование периодов травматической болезни головного мозга. *Вопросы нейрохирургии* 1990; 6: 10.

16. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 252 с.
17. *Воскресенский О.Н., Жутаев И.А., Бобырев В.Н., Безуглый Ю.В.* Антиоксидантная система, онтогенез и старение. *Вопр. мед. химии* 1982; 1: 14–27.
18. *Завалишин И.А., Захарова М.Н.* Оксидантный стресс — общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы. *Журн. неврологии и психиатрии* 1996; 96: 2: 111–114.
19. *Контрощикова К.Н.* Перекисное окисление липидов в норме и патологии: Учеб. пособие. Нижний Новгород, 2000. 23 с.
20. *Крепе Э.М.* Липиды клеточных мембран. Л.: Наука, 1981. 340 с.
21. *Ромоданов А.П., Тушевский В.Ф., Копьев О.В.* Ультраструктурный анализ изменений синапсов в головном мозге кроликов в динамике экспериментального сотрясения мозга. *Вопросы нейрохирургии* 1987; 1: 16–24.
22. *Тайцлин В.И.* Вегетативные нарушения в отдаленном периоде закрытых черепно-мозговых травм. *Укр. вестн. психоневрологии* 1996; 4, 3 (10): 375.
23. *Журавлев А.И.* Субстраты и механизмы эндогенной химической генерации возбужденных электронных состояний и сверхслабого свечения в тканях. *Сверхслабое свечение в биологии*. М., 1972: 1–31.

#### СТАН ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ЗАКРИТОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

*І.А. Григорова, Н.О. Некрасова*

Вивчено стан оксидантно-антиоксидантної системи після закритої черепно-мозкової травми в залежності від давнини та ступеня тяжкості перенесеної травми. Встановлено, що перебіг віддаленого посттравматичного періоду супроводжується вираженими змінами оксидантного та антиоксидантного статусу крові хворих.

**Ключові слова:** *закрита черепно-мозкова травма, оксидантно-антиоксидантна система, хемілюмінесценція.*

#### THE STATUS OF OXIDATION-ANTIOXIDATION SYSTEM AT YOUNG PATIENTS IN THE REMOTE PERIOD OF CLOSED CRANIOCEREBRAL INJURY

*I.A. Grigorova, N.A. Nekrasova*

The status of oxidation-antioxidation system after closed craniocerebral injury in dependence from long and weight of injury has been studied. It was determined, that the changes in the blood of this group of patients depends on the severity and the remoteness of traumatic brain injury.

**Key words:** *closed craniocerebral injury, oxidation-antioxidation system, chemoluminescence.*

*Поступила 03.12.03*

## НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ БОЛЕЗНИ ЛАЙМА

*В.И. Сало, М.Е. Черненко, О.Б. Бондарь**Харьковский государственный медицинский университет*

Рассмотрены вопросы этиологии, эпидемиологии, клиники болезни Лайма. Изучены различные формы поражения нервной системы у 11 пациентов с этой болезнью. Описаны диагностика и лечение данной патологии.

**Ключевые слова:** *болезнь Лайма, эритема, менингоградикулит.*

Иксодовые клещевые боррелиозы (Лайм-боррелиоз, иксодовый клещевой боррелиоз, болезнь Лайма) — группа трансмиссивных природно-очаговых заболеваний, вызываемых боррелиями группы *Borrelia burgdorferi* и передающихся иксодовыми клещами.

Хроническая мигрирующая эритема, эритема Афцелиуса, клещевая кольцевидная эритема, хронический атрофический акродерматит, серозный менингит, лимфоцитарный менингоградикулит Бэннуорта, хронический артрит — вот далеко не полный список клинических проявлений болезни Лайма, которые долгое время относили к клещевому энцефалиту и обозначали как эритематозную серонегативную форму данного заболевания [1, 2].

В 1975 г. в поселке Лайм (штат Коннектикут, США) заболело 150 школьников, побывавших на экскурсии в заповедном лесу и имевших контакт с иксодовыми клещами. Спустя 7 лет американским микробиологом В. Бугдорфером был открыт возбудитель, который в 1984 г. получил официальное название *Borrelia burgdorferi*. В СССР целенаправленное изучение данного заболевания начало проводиться с 1984 г. (Э.И. Кроненберг, В.Н. Крючечников, Е.П. Деконенко, К.Г. Уманский и др.). В 1985 г. на II Международном симпозиуме по Лаймской болезни в Вене был принят термин «Лайм-боррелиоз». В том же году болезнь Лайма была верифицирована в нашей стране, а в 1991 г. включена в официальный перечень нозологических форм.

В настоящее время выделено более 10 генотипных групп, относящихся к комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato*. В Евразии обнаружены группы *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valasiana*, *B. lusitanae*, а в США — *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. andersoni*. Получены данные о существовании ассоциации между *B. garinii* и неврологическими проявлениями, *Borrelia burgdorferi sensu stricto* и Лайм-артритом, *B. afzelii* и атрофическим дерматитом [3, 4].

Болезнь Лайма зарегистрирована в 25 штатах США, более чем в 20 странах Южной Аме-

рики, Азии, Австралии. В Европе системный клещевой боррелиоз выявлен в 23 странах. За последние 5 лет в Украине зарегистрировано более 500 случаев заболевания Лайм-боррелиозом. Особенно интенсивность эпидпроцесса активизировалась в 2002 г.: официально зарегистрировано 199 случаев заболевания Лайм-боррелиозом, что в 2 раза больше, чем в 2001 г. (99 больных). Показатель на 100 000 населения составляет 0,41 [5–7].

Представления о спектре клинических проявлений болезни Лайма постоянно продолжают уточняться и расширяться. Выделяют три стадии заболевания. Первая стадия характеризуется общеинфекционными признаками и эритемой, вторая — неврологическими расстройствами и нарушениями деятельности сердца, третья — поражением суставов. Первую и вторую стадии можно рассматривать как раннюю фазу инфекционного процесса, в то время как третья стадия представляет собой позднюю фазу. Разделение клинического течения болезни Лайма на стадии довольно условно. Неврологические проявления боррелиоза обозначаются как нейроборрелиоз Лайма. К ранним неврологическим проявлениям относят синдром Бэннуорта, менингит, редко миелит. Поздние неврологические расстройства (хронический нейроборрелиоз Лайма) проявляются в виде энцефалита и энцефаломиелита, церебрального васкулита, полинейропатии, полимиозита.

Клинический спектр неврологической симптоматики в Европе, в том числе и в Украине, и Америке весьма различен. В то время как в Европе преобладает синдром Бэннуорта, в США доминирует клиническая картина менингита и, как правило, легкой формы энцефалита [8]. Выраженность клинических признаков различается у взрослых и детей. У детей чаще наблюдаются менингеальные симптомы, в основном в виде головных болей и пареза лицевого нерва (паралич Белла), в то время как у взрослых наиболее распространен синдром Бэннуорта [9, 10].

Целью настоящего исследования было изучение различных форм поражения нерв-

ной системы у пациентов с болезнью Лайма, описание диагностики и лечения данной патологии.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 11 пациентов с болезнью Лайма (6 жен. и 5 муж.) в возрасте от 23 до 72 лет. В анамнезе у всех больных отмечался факт отдыха на природе. Девять человек указывали на укус клеща. У восьми обследованных наблюдались признаки первой и второй стадии заболевания, у трех больных — третьей стадии. У трех больных наблюдалась характерная мигрирующая кольцевидная эритема различной локализации. Восемь больных указывали на наличие эритематозных элементов в анамнезе. Неврологические расстройства различного характера и степени выраженности отмечались у всех больных. Признаки астеновегетативного синдрома наблюдались в клинической картине у всех больных. У шести пациентов отмечались корешковые боли (у трех из них с вегеталгическим компонентом), периферические парезы краниальных нервов; у двух — периферический парез отводящего нерва; у трех — лицевого нерва. У пяти больных определялась умеренная ригидность затылочных мышц, слабopоложительные симптомы Брудзинского, Кернига. У шести больных наблюдались корешковые расстройства чувствительности в шейном, грудном и поясничном отделах. У трех обследованных присутствовали симптомы, характерные для третьей стадии заболевания: артриты в сочетании с нижним спастическим парапарезом и мозжечковым синдромом (у двух пациентов), умеренным периферическим тетрапарезом (у одного).

Всем больным проводили серологические исследования: непрямую реакцию иммунофлюоресценции (нРИФ), исследование парных сывороток; а также люмбальную пункцию с последующим исследованием ликвора в динамике.

В качестве этиотропного лечения больные получали антибиотики. Больным с эритемой и минимальными признаками поражения нервной системы назначали доксициклин (вибрамицин) по 0,1–0,2 г в сутки. Больные с выраженными поражениями нервной системы получали бензилпенициллин в дозировке от 6 млн. до 20 млн. единиц в сутки. Все больные получали также мощную метаболическую терапию, нестероидные противовоспалительные средства, иммуномодуляторы, физиотерапию.

**Результаты.** У девяти больных при проведении нРИФ антитела к боррелиям выявлены в титрах 1:40 и выше, у двух — ниже 1:40. У всех больных отмечалось нарастание титра антител при исследовании парных сывороток. При ис-

следовании ликвора отмечалось повышение концентрации белка до 0,55–1,20 г/л, увеличение числа лимфоцитов до 100–300 в 1 мкл. Во всех случаях были обнаружены антитела к боррелиям в цереброспинальной жидкости.

При применении антибиотикотерапии у всех больных отмечалось клиническое улучшение разной степени выраженности. У пациентов с начальной степенью заболевания при применении доксициклина наблюдалось практически полное выздоровление (по клиническим данным, а также по результатам исследования ликвора). Трудно поддавались терапии поздние формы заболевания с выраженным суставным синдромом, а также с мозжечковыми нарушениями, пара- и тетрапарезами. У этих больных положительная динамика была минимально выражена.

**Обсуждение.** Клиническая картина болезни Лайма вообще и нейроборрелиоза в частности отличается полиморфизмом, и зачастую специалистам различных отраслей медицины (неврологам, кардиологам, ревматологам, дерматологам, инфекционистам и т. д.) трудно сориентироваться в многообразии симптомов заболевания. Среди неврологических наиболее часто звучат диагнозы менингита, менингоэнцефалита, грыжи межпозвоночного диска, неврита лицевого нерва, радикулонейропатии [8–10]. Кроме того, известно, и мы в этом убедились на собственном опыте, что чем раньше назначена адекватная антибиотикотерапия, тем лучше прогноз заболевания. Несомненно, в постановке диагноза важную роль играют анамнестические данные: профессия больного (контингенты повышенного риска — лесники, охотники, лесорубы, работники сельского хозяйства и т. д.), наличие факта отдыха на природе и контакта с клещами, наличие или упоминание в анамнезе об эритеме на коже. Однако пациент может не вспомнить или не обратить внимания на укус клеща или эритему (существуют безэритематозные формы заболевания). Тогда решающую роль играет настороженность врача по поводу Лайм-боррелиозов, а также адекватные диагностические мероприятия. Диагноз не вызывает сомнения при четырехкратном нарастании титра антител при исследовании парных сывороток. Трудной представляется диагностика поздних форм нейроборрелиоза, которые протекают с пара- и тетрапарезом, мозжечковым синдромом в виде дизартрии, атаксии, интенции, нистагма, пирамидной недостаточности. Подобная клиническая картина напоминает клинику рассеянного склероза. Существует мнение о том, что боррелии могут служить этиологическим фактором в развитии данного заболевания. При дифференциальной диагностике рассеянного склероза и нейроборрелиоза нельзя основываться

ваться на данных нейровизуализационных методов — изменения могут быть совершенно идентичными. В постановке диагноза можно основываться на изменениях в цереброспинальной жидкости — при рассеянном склерозе менее выражены изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Таким образом, нейроборрелиоз является полисиндромным заболеванием, зачастую

трудным для диагностики. Наиболее информативными диагностическими мероприятиями являются серологические исследования крови и ликвора в динамике.

При лечении пациентов с болезнью Лайма эффективными являются доксициклин (при лечении в начале заболевания), а также антибиотики пенициллинового ряда (при более поздних формах).

### Список литературы

1. Хвороба Лайма (кліщовий бореліоз): інформаційно-методичні матеріали; О.Г.Фісун, Л.В.Ткаченко, Е.І.Федоров. Харків: Облсанепідстанція, 2001. 17 с.
2. *Ананьева Л.П., Скрипникова И.А.* Клинические аспекты лаймовской болезни. Клин. медицина 1990; 12: 6–14.
3. *Ананьева Л.П.* Иксодовые клещевые боррелиозы (Лаймская болезнь). Экология, клиническая картина и этиология. Тер. архив 2000; 5: 72–78.
4. *Богомолов Б.П., Богомолова Е.П.* Лаймовская болезнь (обзор зарубежной литературы). Клин. медицина 1990; 12: 6–14.
5. Методические рекомендации по эпидемиологии, клинике, лабораторной диагностике, профилактике и лечению боррелиозов, которые переносятся иксодовыми клещами (болезнь Лайма). К.: МОЗ Украины, 1998. 16 с.
6. *Синяк К.М., Гирін В.М.* Епідеміологія з основами медичної паразитології. К.: Здоров'я, 2001. 280 с.
7. *Кренберг Э.И.* Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. М.: Медицина, 1993; 2: 382–392.
8. *Кренберг Э.И.* Проблемы клещевых боррелиозов. М.: Медицина, 1993: 13–21.
9. *Горлова Н.Б.* Проблемы клещевых боррелиозов. М.: Медицина, 1993: 31–37.
10. *Ананьева Л.П., Скрипникова И.А.* Болезнь Лайма — системная инфекция с кожными проявлениями. Вестн. дерматологии 1995; 1: 32–36.

### НЕВРОЛОГІЧНІ РОЗЛАДИ ПРИ ХВОРОБІ ЛАЙМА

*В.І. Сало, М.Є. Черненко, О.В. Бондар*

Розглянуто питання етіології, епідеміології та клініки хвороби Лайма. Вивчені різноманітні форми ураження нервової системи у 11 пацієнтів з цієї хворобою. Описано діагностику, лікування даної патології.

*Ключові слова:* хвороба Лайма, еритема, менінгорадікуліт.

### NEUROLOGICAL DISORDERS OF LYME-DISEASE

*V.I. Salo, M.E. Chernenko, O.V. Bondar*

Questions of etiology, epidemiology and clinic of Lyme-disease have been considered. Different forms of disorders of nervous system have been studied at eleven patients with this disease. The diagnosis and treatment of this pathology have been described.

*Key words:* Lyme-disease, erythema, meningoradiculitis.

*Поступила 16.12.03*

## РАЗВИТИЕ КОММУНИКАТИВНОЙ ФОРМЫ СУПРУЖЕСКОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ ПРИ ОРГАНИЧЕСКОМ РАССТРОЙСТВЕ ЛИЧНОСТИ У ЖЕНЫ

*В.Г. Марченко*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

На основании обследования методом системно-структурного анализа сексуального здоровья 180 супружеских пар с органическим расстройством личности у жен выявлено наличие у них двух вариантов коммуникативной формы супружеской дезадаптации. Установлены причины и механизмы развития каждого из них, показана зависимость их формирования от типа расстройства личности у женщин. Отмечена необходимость учитывать выявленные закономерности при психодиагностике и психотерапевтической коррекции супружеской дезадаптации, обусловленной органическим расстройством личности у жены.

**Ключевые слова:** коммуникативная форма супружеской дезадаптации, органическое расстройство личности у женщин, сексуальные расстройства.

Деадаптивное сексуальное поведение женщин со специфическими расстройствами личности нашло отражение в трудах авторов [1–3]. Однако варианты и формы дезадаптации, возникающие при органическом расстройстве личности у женщин, в частности характерная для этого типа расстройства личности коммуникативная форма, практически не исследованы. Мало изучена также психологическая и сексуальная аверсия, нередко развивающаяся у мужчин при данной патологии у жены. В связи с этим мы считали целесообразным проведение настоящего исследования.

Целью работы было изучение причин, механизмов развития, клинических проявлений и течения коммуникативной супружеской дезадаптации при органическом расстройстве личности у жены.

**Материал и методы.** Под наблюдением были 180 супружеских пар с коммуникативной формой дезадаптации. Супруги были в возрасте от 36 до 55 лет и состояли в браке от 10 до 30 лет. Давность дезадаптации у них составляла от 3 до 20 лет.

Все женщины с органическим расстройством личности и их мужья были обследованы методом системно-структурного анализа сексуального здоровья по В.В. Кришталю [4].

**Результаты и их обсуждение.** Проведенные исследования позволили установить, что причиной коммуникативной формы супружеской дезадаптации был внутри- и межличностный конфликт супругов. Конфликт возникал вследствие наличия у женщин характерологических черт, затрудняющих общение, — робости, застенчивости, тревожной мнительности и т. п. — либо в результате нарушения взаимоотношений супругов из-за не-

умения решать возникающие в семейной жизни проблемы, расхождения ценностных ориентаций, взглядов, ролевого поведения в семье, из-за отрицательного восприятия женой мужа как супруга, мужчины, хозяина, наличия у жены маскулистных черт характера — агрессивности, стремления к лидерству, вызывающих неприятие у мужа.

Коммуникативная форма дезадаптации проявлялась в двух вариантах, имеющих разные механизмы формирования.

При первом из них — без сексуальных расстройств [10 пар, (6±3) %] — половое развитие женщины обычно было нормальным, полоролевое поведение — фемининным; платоническое, эротическое и сексуальное либидо были достаточно выражены. Все женщины принадлежали к среднему типу половой конституции. Тип сексуальной мотивации у них в большинстве случаев был игровой, мотив полового акта — получение оргазма и психосексуального удовлетворения. Тип сексуальной культуры — аполлоновский. Причиной данного варианта супружеской дезадаптации было нарушение межличностных отношений супругов.

При втором варианте коммуникативной дезадаптации супругов сексуальные расстройства у женщин проявлялись гиперсексуальностью у 81 [(44±4) %] из них, гипосексуальностью — у 71 [(39±3) %] и изменением полового предпочтения — у 18 [(11±3) %]: у 5 женщин отмечался эксгибиционизм, у 5 — зоофилия и у 8 — эфебофилия.

При системно-структурном анализе сексуального здоровья у супругов с данным вариантом коммуникативной формы дезадаптации было выявлено стержневое поражение психологического, социально-психологиче-

ского компонентов, нейрогуморальной и нейрорегуляторной (кортикальной) составляющих биологического компонента, которое стало причиной супружеской дезадаптации.

Психологическая и сексуальная аверсия имела место у 20 [(12±3) %] мужчин только при втором ее варианте и характеризовалась крайне негативным отношением их к половой жизни с женой или вообще к сексу. Она развивалась из-за постоянной психосексуальной неудовлетворенности мужчин вследствие неприятия сексуального поведения жены либо из-за несоответствия у супругов семейно-ролевых позиций, отсутствия у них чувства любви, расхождения сексуальной мотивации, несоблюдения женщиной гигиены тела.

Следует отметить, что в тех случаях, когда у супругов имеется межличностный конфликт, вначале развивается психологическая аверсия, которая в дальнейшем распространяется на сексуальную сферу. Существует и обратный механизм: сексуальная аверсия, вызванная постоянной психосексуальной неудовлетворенностью, может со временем перейти в аверсию психологическую.

Сексуальная аверсия у мужей больных женщин, как свидетельствуют результаты изучения ее проявлений и течения, проходит в своем развитии три фазы. При первой из них мужчина совершает половой акт не по внутреннему побуждению, а выполняя свой супружеский долг. При этом у него отмечаются снижение сексуальной активности и предприимчивости, сужение диапазона приемлемости, игнорирование предварительного периода полового акта. Изменяется также мотив полового акта — он сводится к выполнению супружеского долга, и мужчина не испытывает психосексуального удовлетворения. Вторую фазу развития аверсии характеризуют негативные сексуальные отношения — муж под разными предлогами уклоняется и даже полностью отказывается от половых актов. У него появляются анэрекция и алибидемия.

Если в первой и второй фазах своего развития сексуальная аверсия имеет относительный характер, т. е. проявляется только по отношению к жене, то в третьей фазе у мужчин возникает отвращение к половой жизни вообще и отрицательное отношение к женщинам. Мужчины полностью отказываются от интимной близости, имеющиеся у них алибидемия и анэрекция носят абсолютный характер.

Выраженность сексуальной аверсии зависит от фазы ее развития и от того, насколько в ее формирование вовлечены психологические и сексуальные факторы. Аверсия может развиваться по осознаваемым и неосознаваемым механизмам психической деятельности. К сексуальной аверсии не присоединяется авер-

сия психологическая, если у супругов высок уровень психологической адаптации и значимость сексуальной сферы для личности невелика. Значительно чаще психологическая аверсия распространяется на сексуальную сферу, в особенности при низком уровне общей и сексуальной культуры супругов, ослаблении или отсутствии у них платонического и эротического либидо.

У обследованных нами мужчин с аверсией часто отмечались нарушения психосексуального развития, особенно его ретардация, и сочетанные асинхронии, нередкой была трансформация полоролевого поведения. Половая конституция в большинстве случаев была слабой, но встречалась и средняя, и сильная. Тип сексуальной мотивации у всех мужчин был агрессивно-аверсионный, мотив полового акта — выполнение супружеского долга. Тип сексуальной культуры — невротический или примитивный.

Данные системно-структурного анализа сексуального здоровья показали, что при сексуальной аверсии у мужчин чаще всего поражен его социально-психологический компонент и психическая составляющая биологического компонента.

Сексуальная аверсия развивается, как правило, постепенно. При этом у мужчин с сильным типом половой конституции она в течение продолжительного времени может не развиваться даже при наличии психологической аверсии к жене. При соответствии направленности личности мужа и жены, их ролевых позиций, при благоприятном сочетании характерологических черт, носящем взаимодополняющий характер, сохранности чувства взаимной любви и уважения у супругов, несмотря на наличие сексуальной аверсии, может сохраняться достаточно высокий уровень психологической и социально-психологической адаптации.

Проведенное исследование позволило установить связь между типом органического расстройства личности жены и возникающим вариантом коммуникативной формы супружеской дезадаптации. Эта связь иллюстрируется данными таблицы.

Из данных таблицы следует, что первый вариант супружеской дезадаптации встречался редко — всего в (6±3) % случаев, тогда как основное количество случаев дезадаптации — (94±3) % — составляла дезадаптация с сексуальными расстройствами. При этом первый вариант не встречался при апатическом типе расстройства личности у женщин, при котором во всех случаях имел место второй вариант. Кроме того, второй вариант был наиболее частым при параноидном расстройстве личности у женщин.

*Зависимость варианта коммуникативной формы супружеской дезадаптации от типа органического расстройства личности у женщин*

Вариант коммуникативной дезадаптации	Тип органического расстройства личности										Всего (n=180)	
	агрессивный (n=52)		расторженный (n=35)		параноидный (n=33)		апатический (n=32)		лабильный (n=28)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Без сексуальных расстройств	3	6±3	2	6±4	1	3±3	–	–	4	14±7	10	6±4
С сексуальными расстройствами	49	94±3	33	94±4	32	97±3	32	100±3	24	86±7	170	94±3

Таким образом, каждый из рассмотренных вариантов супружеской дезадаптации при органическом расстройстве личности у женщин имеет свои механизмы формирования и специфические проявления.

Установленную закономерную связь между типом органического расстройства личности у женщин и вариантом супружеской дезадаптации необходимо учитывать при диагностике последней и ее психотерапевтической коррекции.

### Список литературы

1. Васильченко Г.С., Решетняк Ю.А. Этиология и патогенез становления половых расстройств. Общая сексопатология. М.: Медицина, 1977: 417–425.
2. Галстян Г.М. Нарушения сексуального здоровья при психастении. Нарушение сексуального здоровья при неврозах и психопатиях. Сочи, 1988: 73–78.
3. Маслов В.М., Ботнева И.Л., Васильченко Г.С. Нарушения психосексуального развития. Частная сексопатология. М.: Медицина, 1983: 27–108.
4. Кришталь В.В. Системный подход к диагностике и коррекции нарушений сексуального здоровья. Акт. вопросы сексопатологии: Тез. докл. I Всесоюз. конф. сексопатологов. М., 1986: 7–9.

### РОЗВИТОК КОМУНІКАТИВНОЇ ФОРМИ ПОДРУЖНЬОЇ ДЕЗАДАПТАЦІЇ ПРИ ОРГАНІЧНОМУ РОЗЛАДІ ОСОБИСТОСТІ У ДРУЖИНИ

*В.Г. Марченко*

На основі обстеження методом системно-структурного аналізу сексуального здоров'я 180 подружніх пар з органічним розладом особистості у дружин виявлена наявність у них двох варіантів комунікативної форми подружньої дезадаптації. Встановлено причини і механізми розвитку кожного з них, показана залежність їхнього формування від типу розладу особистості у жінок. Відмічена необхідність враховувати виявлені закономірності при психодіагностиці й психотерапевтичній корекції подружньої дезадаптації, зумовленої органічним розладом особистості у дружини.

**Ключові слова:** комунікативна форма подружньої дезадаптації, органічний розлад особистості у жінок, сексуальні розлади.

### DEVELOPMENT OF THE COMMUNICATIVE FORM OF THE SPOUSES DESADAPTATION AT AN ORGANIC PERSONALITY DERANGEMENT IN WIFE

*V.G. Marchenko*

On the basis of examining 180 married couples with an organic personality derangement in wives by the method of systemic-structural analysis was revealed an existence of two variants of communicative forms of the spouses desadaptation. Causes and development mechanisms both of them were determined and dependence of its forming upon the type of personality derangement in women was shown. It was pointed out that it's necessary to take revealed regularities into account under psychodiagnostics and psychotherapeutic correction of the spouses desadaptation caused by an organic personality derangement in wife.

**Key words:** communicative form of spouses desadaptation, organic personality derangement in women, sexual disorder.

*Поступила 15.12.03*

## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

### ПОВЫШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ ЭКО ПУТЕМ ПОЭТАПНОЙ ИНСЕМИНАЦИИ ООЦИТОВ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ЗРЕЛОСТИ СПЕРМИЯМИ, ХРАНИВШИМИСЯ В УСЛОВИЯХ ГИПОТЕРМИИ

*И.В. Терпячая, А.Г. Геродес, Л.И. Луцкая*

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков*

Изучена эффективность применения выделенной из эякулята подвижной фракции спермиев, хранившихся в условиях гипотермии, для оплодотворения ооцитов разной степени зрелости *in vitro*. Обнаружено, что хранение сперматозоидов человека при 8 °С в течение 24 ч обеспечивает сохранность их оплодотворяющей способности. Не выявлены различия между оплодотворением зрелых ооцитов нативной фракцией активноподвижных спермиев и фракцией спермиев с быстрым прогрессивным движением после 24 ч хранения в условиях низких положительных температур. Показаны условия для фертилизации ооцитов II и III степени зрелости (культивирование в условиях инкубатора при 37 °С с 5 % содержанием CO<sub>2</sub> в течение 20 ч до инсеминации) и оценена их способность к оплодотворению после инсеминации спермиями, хранившимися в условиях гипотермии. Установлено, что использование в программе экстракорпорального оплодотворения спермиев, хранившихся в условиях гипотермии по разработанному нами режиму, позволяет повысить показатели фертилизации яйцеклеток, в том числе и тех, которые находились на дозревании, и тем самым способствовать повышению эффективности данной программы.

**Ключевые слова:** бесплодие, спермии, ооцит, гипотермическое хранение, оплодотворение, эмбрион.

Вспомогательные репродуктивные технологии, в частности экстракорпоральное оплодотворение ооцитов с последующим переносом эмбрионов в матку пациентки (ЭКО), широко используются при лечении различных форм как мужского, так и женского бесплодия. Основная цель множественной наведенной стимуляции яичников и мониторинга фолликулов в программе ЭКО — получить большее количество ооцитов, способных к оплодотворению, которые могут дать начало беременности. Относительно низкий процент успеха ЭКО связан, в частности, с неудачей фертилизации и аномалиями эмбрионального развития ввиду незаконченности созревания яйцеклетки или неправильного определения времени инсеминации. «Окно» оплодотворения для зрелого ооцита достаточно широко, однако преждевременное оплодотворение незрелых яйцеклеток может негативно повлиять на исход дробления и имплантации эмбрионов [1]. Процесс созревания фоллику-

лов при суперовуляции зачастую идет неравномерно, особенно у пациенток с эндокринными нарушениями. Ооциты, полученные из множественных фолликулов, характеризующихся асинхронностью развития и созревания, находятся на разной стадии зрелости ко времени аспирации [2].

Так, L.L. Veeck с соавт. в исследованиях [3] установили, что более чем 50 % аспирированных ооцитов, полученных после стимуляции яичников, классифицируются как морфологически незрелые, однако способные к оплодотворению после дозревания в течение 8–22 ч в зависимости от степени их зрелости. Из незрелых яйцеклеток 68 % созрели *in vitro* и оплодотворялись. Частота беременностей, наступивших после переноса эмбрионов, полученных после инсеминации изначально незрелых ооцитов, была незначительно меньше, чем при переносе эмбрионов, полученных после оплодотворения изначально зрелых ооцитов [3]. 50–60 % всех незрелых ооцитов, получаемых

при пункции, способны возобновить мейоз при культивировании *in vitro* в течение 4–40 ч [4]. Следовательно, незрелые ооциты имеют потенциал для оплодотворения в процессе культивирования. При последовательно предпринимаемых в разное время нескольких попытках фертилизации увеличивается количество оплодотворенных яйцеклеток.

Полученные нами данные [5], свидетельствующие о сохранности морфофункциональных свойств спермиев при краткосрочном хранении в условиях низких положительных температур, дали основание считать целесообразным применение спермиев, хранившихся в условиях гипотермии, для поэтапной инсеминации незрелых ооцитов в программе ЭКО.

**Материал и методы.** Спермии получали из эякулятов мужчин 51 супружеской пары, проходивших лечение по программе ЭКО. Средние показатели спермограммы [6] нативных образцов составили: концентрация гамет —  $(41,1 \pm 7,5)$  млн./мл, из них  $(16,6 \pm 2,9)$  % активноподвижных клеток. В выделенной по методу двойного центрифугирования фракции быстрых гамет было  $(94,6 \pm 3,5)$  % активноподвижных форм. После хранения в условиях гипотермии ( $8^\circ\text{C}$ ) по разработанному нами методу [5] в течение 24 ч  $(91,8 \pm 3,4)$  % оставалось активноподвижными. Спермии использовали для оплодотворения 261 ооцита, полученного у 51 женщины по стандартным протоколам ЭКО.

Клетки были разделены на четыре группы. В первую группу вошло 97 зрелых яйцеклеток, которые инсеминировали активноподвижной фракцией нативных спермиев (контроль) из расчета 100 000 спермиев на ооцит. Вторую группу составил 91 зрелый ооцит, но инсеминированный спермиями, которые сохраняли в условиях гипотермии 24 ч. Третью группу составили 35 яйцеклеток, которые были классифицированы в день аспирации как клетки III степени зрелости. В четвертую группу были отнесены 38 ооцитов, которые классифицировали в день аспирации как яйцеклетки II степени зрелости. Ооциты треть-

ей и четвертой групп инсеминировали спермиями, находившимися в условиях гипотермии, после дозревания.

**Результаты и их обсуждение.** В первой серии экспериментов проведено сравнительное изучение оплодотворяющей способности нативных спермиев и спермиев, хранившихся в условиях низких положительных температур, путем анализа фертилизации ооцитов первой и второй групп (таблица).

В первой группе два пронуклеуса наблюдали в 66 (68,0 %) зигот, что достоверно отличалось от показателей второй группы (73,6 %). В первой группе три пронуклеуса наблюдали в 4 (4,1 %) зигот, во второй — в 2 (2,2 %). Эти зиготы в дальнейших исследованиях не использовали, так как они содержали 69 пар хромосом. Дробление до стадии 4–8 бластомеров в первой группе продолжило 63 (95,5 % в пересчете на зиготы и 64,9 % в пересчете на ооцит) эмбриона, из них Grade 1 по шкале Erenius [7] соответствовало 39 (61,9 %) эмбрионов. Во второй группе эмбрионов на стадии 4–8 бластомеров было 65 (97,0 % в пересчете на зиготы и 71,4 % в пересчете на полученные ооциты), из которых Grade 1 соответствовало 44 (67,7 %) эмбрионов.

Важно отметить, что среди эмбрионов, полученных после инсеминации спермой, хранившейся в условиях гипотермии, процент эмбрионов с нормальной морфологией был несколько выше, чем в клетках первой группы, оплодотворенных нативными спермиями. Повидимому, это связано с тем, что при хранении в условиях низких положительных температур спермии проходят дополнительную селекцию по морфофункциональным характеристикам. По данным авторов [8–10], частота хромосомных нарушений коррелирует со степенью фрагментации эмбрионов. В работе J. Parinaud с соавт. [9] было показано, что ухудшение морфологии получаемых в культуре эмбрионов может быть связано с увеличением в эякуляте доли сперматозоидов с аномалиями головки. При патоспермии отмечается также замедление дробления [11], повы-

*Оплодотворение ооцитов разной степени зрелости нативными спермиями и спермиями, хранившимися в условиях гипотермии*

Группа	Кол-во полученных ооцитов	Инсеминирован. ооциты	Зиготы	Эмбрионы	Эмбрионы Grade 1
Первая	97	97 (10,0*)	66 (6,0**)	63 (9,0 <sup>#</sup> ; 64,9*)	39 (61,9)
Вторая	91	91 (10,0*)	67 (73,6**)	65 (97,0 <sup>#</sup> ; 71,4*)	44 (67,7)
Третья	35	21 (6,0*)	12 (57,1**)	12 (10,0 <sup>#</sup> ; 34,2*)	7 (58,3)
Четвертая	38	20 (52,6*)	9 (4,0**)	8 (8,0 <sup>#</sup> ; 21,1*)	4 (50,0)

*Примечания:* 1. В скобках данные в процентах.

2. Достоверность различий показателей по отношению: \* к полученным ооцитам; \*\* к оплодотворенным ооцитам; <sup>#</sup> к зиготам.

пение вероятности фрагментации blastомеров [8]. В патологических спермиях чаще отмечаются аномалии хроматина [4], а при некоторых формах патологии головки наблюдается повышение уровня структурных хромосомных aberrаций, что может оказывать влияние на последующее развитие эмбрионов.

Таким образом, в результате проведенной первой серии экспериментов показано, что оплодотворяющая способность спермиев не снижается после их хранения в условиях гипотермии в течение 24 ч.

Нами использованы спермии, хранившиеся в условиях гипотермии, для оплодотворения незрелых яйцеклеток II и III степени зрелости после их дозревания в течение 16–20 ч. В качестве контроля использованы показатели оплодотворяемости зрелых ооцитов второй группы, полученные в первой серии экспериментов после инсеминации спермиями, хранившимися в условиях гипотермии.

Из 35 ооцитов III степени зрелости (третья группа) 21 яйцеклетка продолжила развитие до стадии выделения первого полярного тельца, что составило 60,0 % клеток. Из 38 ооцитов II степени зрелости (четвертая группа) до стадии выделения первого полярного тельца продолжило развитие 20 яйцеклеток (52,6 %). Клетки, в которых первое полярное тело обнаружить не удалось, в дальнейшей работе не использовали. Ооциты были инсеминированы спермиями, хранившимися в условиях гипотермии.

Через 18–20 ч оплодотворение (два пронуклеуса) наблюдали в 12 зиготах (57,1 %) третьей группы и в 9 зиготах (45 % количества инсеминированных клеток) — четвертой. В третьей группе в одном (4,8 %) случае и в четвертой — в двух (10 %) наблюдали зиготы с тремя пронуклеусами, которые далее в эксперименте не использовали. Все зиготы третьей группы продолжили свое развитие в культуре, из них 7 эмбрионов (58,3 %) на стадии 4 blastомеров соответствовали Grade 1. В четвертой группе спустя 24 ч 8 (88,9 %) эмбрионов находились на стадии 2–6 blastомеров, из них 4 (50,0 %) эмбрионов соответствовали Grade 1.

Таким образом, в результате второй серии экспериментов обнаружены достоверные раз-

личия в способности к оплодотворению между ооцитами II и III степени зрелости. По-видимому, преинкубация ооцитов II степени зрелости должна составлять более 26 ч, чтобы ооцит смог достичь стадии метафазы II мейоза. Однако следует отметить, что культивирование более 48 ч приводит к резкому снижению способности ооцитов к фертилизации. Это, по данным А.И. Никитина с соавт. [12], связано с разными темпами созревания ядра и цитоплазмы в условиях *in vitro*. Зачастую в цитоплазме таких ооцитов недостаточно факторов деконденсации хроматина [13].

Из эмбрионов, развившихся после инсеминации первоначально незрелых ооцитов спермиями, хранившимися в условиях гипотермии, 13 на разных стадиях развития были использованы для эмбриопереноса пяти женщинам. При этом трем пациенткам был произведен «смешанный» перенос. Им были перенесены эмбрионы первой группы и эмбрионы, полученные после инсеминации незрелых ооцитов спермой, хранившейся в условиях гипотермии. Двум пациенткам был проведен перенос семи эмбрионов, полученных после инсеминации незрелых ооцитов спермиями, хранившимися при 8 °С. Частота беременности составила 20 % в перерасчете на эмбриоперенос.

#### Выводы

1. Хранение сперматозоидов человека при 8 °С в течение 24 ч обеспечивает сохранность их оплодотворяющей способности.

2. Обнаружены различия между оплодотворением ооцитов II и III степени зрелости: фертилизация ооцитов II степени зрелости ниже, чем ооцитов III степени.

3. Использование в программе экстракорпорального оплодотворения ооцитов с последующим переносом эмбрионов в матку пациентки спермиев, хранившихся в условиях гипотермии по разработанному нами режиму, позволяет повысить показатели фертилизации яйцеклеток, в том числе и яйцеклеток, находившихся на дозревании, и тем самым способствовать повышению эффективности данной программы.

#### Список литературы

1. *De Vries J.* The oocyte — practice. Laboratory aspects of *in vitro* fertilization. Ed. by M. Bras, J.W. Lens, M.H. Piederiet et al. The Netherlands: N.V. Organon, 1996: 95–101.
2. *Hill G.A., Freeman M., Bastias M.C. et al.* The influence of oocyte maturity and embryo quality on pregnancy rate in *in vitro* fertilization-embryo transfer. *Fertil. Steril.* 1989; 52, 5: 801–805.
3. *Veeck L.L.* Extracorporeal maturation of immature oocytes. III World Congress of IVF and ET, Helsinki, Abstract: IVF & ET. 1984; 1: 147.
4. *Plachot M., De Grouchy J., Junca A. et al.* Chromosomal analysis of human oocytes and embryos in an *in vitro* fertilization program. *In vitro* fertilization and other assisted reproduction. *Worfolk*, 1988: 384–397.
5. *Чуб Н.Н., Терпячая И.В., Пиняев В.И., Геродес А.Г.* Способность сперматозоидов, хранившихся при гипотермии к оплодотворению *in vitro*. I съезд укр. общества криобиологии и криомедицины 18–20 окт. 1995 г.; г. Харьков, ИПКиК НАНУ. Харьков, 1995: 275–276.

6. Руководство ВОЗ по стандартизированному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар. М.: МедПресс, 1997. 90 с.
7. Erenus M., Zouves C., Rajamahendran P., Leung S., Fluker M., Gomel V. The effect of embryo quality on subsequent pregnancy rates after in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 1991; 56: 707–710.
8. Bongso A., Soon-Chye Ng., Lim I., Fay C.Y., Ratnam S. Preimplantation genetics: chromosomes of fragmented human embryos. *Fertil. Steril.* 1991; 56, 1: 66–70.
9. Parinaud J., Mieuisset R., Vieiter G., Labal B., Richoille G. Influence of sperm parameters on embryo quality. *Fertil. Steril.* 1993; 60: 888–892.
10. Ron-El R., Nachum H., Herman A., Jolan A. Delayed fertilization and poor embryonic development associated with impaired semen quality. *Fertil. Steril.* 1991; 55: 338–344.
11. Yovich J.L., Stronger J.D. The limitation of in vitro fertilization from males with severe oligospermia and abnormal sperm morphology. *IVF & ET* 1984; 1: 172–175.
12. Никитин А.И., Савицкий Г.А., Кумаев Э.Б. и др. Фолликулярные ооциты человека. Онтогенез 1982; 13, 2: 123–129.
13. Dozortsev D., Qian C., Ermilov A. et al. Sperm-associated oocyte-activating factor is released from the spermatozoon within 30 minutes after injection as a result of the sperm oocyte interaction. *Hum. Reprod.* 1997; 12, 12: 2792–2796.

#### ПІДВИЩЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТІ ПРОГРАМИ ЕКЗ ШЛЯХОМ ПОЕТАПНОЇ ІНСЕМІНАЦІЇ ООЦИТІВ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ЗРІЛОСТІ СПЕРМІЯМИ, ЩО ЗБЕРІГАЛИСЯ ЗА УМОВ ГІПОТЕРМІЇ

*I.V. Терпяча, Г.Г. Геродес, Л.І. Луцька*

Вивчено ефективність застосування виділеної з еякуляту рухливої фракції сперміїв, що зберігалися за умов гіпотермії, для запліднення ооцитів різного ступеня зрілості *in vitro*. Виявлено, що зберігання сперматозоїдів людини при 8 °С протягом 24 год забезпечує збереження їхньої запліднюючої здібності. Не виявлено відмінностей між заплідненням зрілих ооцитів нативною фракцією активнорухливих сперміїв та фракцією сперміїв зі швидким прогресивним рухом після 24 год зберігання за умов низьких позитивних температур. З'ясовані умови для фертилізації ооцитів II і III ступеня зрілості (культивування за умов інкубатора при 37 °С з 5 % вмістом CO<sub>2</sub> протягом 20 год до інсемінації) та оцінена їхня здібність до запліднення після інсемінації сперміями, що зберігалися за умов гіпотермії. Встановлено, що застосування у програмі екстракорпорального запліднення сперміїв, що зберігалися за умов гіпотермії за розробленим нами режимом, дозволяє підвищити показники фертилізації яйцеклітин, в тому числі й тих, що знаходилися на дозріванні, й тим самим сприяти підвищенню ефективності даної програми.

**Ключові слова:** безпліддя, спермії, ооцит, гіпотермічне зберігання, запліднення, фертилізація, ембріон.

#### THE INCREASE EFFECTIVE OF IVF PROGRAMME FOR USE SPERM UNDER HYPOTHERMAL CONDITION FOR INSEMINATION MATURE AND IMMATURE OOCYTES

*I.V. Terpachaya, A.G. Gerodes, L.I. Luckaya*

The investigate of low positive temperature effect on ability of the motile sperm fraction from a human ejaculate and its further use in fertilization of mature and immature human oocyte. Preservation of the motile sperm fraction under hypothermal condition at 8 °C for 24 hours preservation its fertilization activity. The use of hypothermic motile sperm fraction as well as the use of native motile sperm fraction for in vitro fertilization promoted the reduction in number of embryos with signs of fragmentation and the increase of pregnancy outcome after IVF.

**Key words:** infertility, spermia, oocyte, motile sperm fraction, hypothermia, impregnation, fertilization, embryo.

Поступила 23.12.03

## ПОЧЕЧНЫЙ КЛИРЕНС АНТИПИРИНА У КУРЯЩИХ БЕРЕМЕННЫХ С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*А.И. Гоженко, Т.Я. Москаленко*

*Одесский государственный медицинский университет*

Проведено исследование женщин с фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) во II и III триместрах беременности, не куривших до беременности и ежедневно выкуривавших не менее 10 сигарет. Выявлено, что у курящих беременных с ФПН отмечается достоверное по сравнению со здоровыми беременными повышение диуреза. При этом осмоляльность мочи в данной группе женщин существенно ниже, чем у здоровых беременных и некурящих с ФПН, на фоне равных показателей экскреции осмотически активных веществ и концентрации белка в моче. Установлено, что курение как один вариант повышенной ксенобиотической нагрузки индуцирует активность монооксигеназных систем, в результате чего прекращается физиологическая ингибиция монооксигеназных систем.  
**Ключевые слова:** фетоплацентарная недостаточность, беременность, антипирин, курение.

Монооксигеназные системы (МОС) выполняют чрезвычайно важную функцию в организме млекопитающих, обеспечивая клиренс ксенобиотиков, фармакологических препаратов и биологических субстратов эндогенного происхождения. Между тем известно, что активность МОС не одинакова в течение жизни, а также при различных физиологических состояниях.

Известно, что во второй половине беременности у человека и животных отмечается закономерное снижение активности систем монооксигеназного окисления. Кроме того, на фоне патологического течения беременности не происходит модификации активности данных ферментных комплексов, о чем свидетельствуют результаты измерений клиренса антипирина во внеклеточной жидкости и почечной экскреции неметаболизированного антипирина. При этом ряд фармакологических препаратов и ксенобиотиков способен ингибировать снижение активности МОС беременных. Одной из наиболее изученных групп веществ, обладающих таким свойством, являются полициклические углеводороды, содержащиеся в табачном дыме.

В соответствии с этим перед нами были поставлены следующие цели:

- выявление возможных изменений активности МОС в группе курящих женщин с ФПН в сравнении с некурящими женщинами с ФПН и беременными с нормальным течением беременности;
- количественная оценка состояния МОС беременных в зависимости от характера течения беременности под влиянием курения табака.

В качестве лабораторного теста, позволяющего решить данную задачу, нами выбран ан-

типириновый тест как показатель, хорошо себя зарекомендовавший в клинической и исследовательской практике, согласно которому измеряли концентрацию антипирина мочи после его приема.

**Материал и методы.** Исследования проводили на базе женской консультации № 8 г. Одессы. Письменное согласие испытуемых было получено.

Всего обследовано 57 человек. В группу контроля вошло 18 женщин с физиологически протекающей беременностью во II и III триместрах беременности.

В исследуемую группу вошло 39 женщин с ФПН во II и III триместрах беременности, из которых 18 беременных, по результатам опроса, ежедневно выкуривали не менее 10 сигарет.

Исследования проводили амбулаторно. В 7.00 натошак пациентки после опорожнения мочевого пузыря принимали перорально антипирин в количестве 10 мг на 1 кг массы тела, запивая препарат несколькими глотками воды. В 9.00 под наблюдением врача после активного опорожнения мочевого пузыря женщины принимали 0,25 % раствор хлорида натрия в объеме 0,5 % массы тела, после чего в течение 60 мин находились в состоянии покоя в положении сидя. Затем проводили сбор мочи. В полученных образцах мочи определяли: осмоляльность криоскопическим методом, концентрацию креатинина, белка, кальция, фосфатов и антипирина в моче фотометрически нитритным методом на СФ-46.

На основе полученных результатов были рассчитаны экскреции определяемых веществ и проведена статистическая обработка данных с использованием критерия Стьюдента согласно общепринятой методике.

**Результаты.** Выявлено, что у курящих беременных с ФПН отмечается достоверное повышение со здоровыми беременными повышение диуреза (+30 %). При этом осмоляльность мочи у женщин данной группы существенно ниже, чем у здоровых беременных и некурящих с ФПН на фоне равных показателей экскреции осмотически активных веществ и концентрации белка в моче, в то время как величина экскреции белка в группе курящих с ФПН была достоверно выше, чем у женщин двух других групп. В группе курящих с ФПН также отмечается тенденция к повышению экскреции креатинина, а экскреция антипирина у курящих с ФПН достоверно превышает экскрецию антипирина у здоровых беременных в 1,8 раза. В группах беременных с ФПН (курящих и некурящих) в III триместре (таблица) выявлены наиболее высокие объемы диуреза, которые в 1,6 раза превосходят аналогичный показатель в группе здоровых беременных. Величины осмоляльности мочи не имеют выраженных межгрупповых различий, а экскреция осмотически активных веществ более значима у курящих с ФПН, также, как и экскреция белка. Показатели экскреции креатинина и кальция имеют тенденцию к повышению в группах беременных с ФПН в сравнении с таковыми у здоровых беременных. Показатели экскреции фосфатов и антипирина значительно превосходят аналогичные параметры в группе здоровых беременных соответственно в 2,0 и 1,8 раза.

**Обсуждение.** Согласно общепринятым данным курение является фактором, оказывающим крайне негативное влияние на состояние здоровья матери и ребенка. Результаты исследований показывают, что компоненты табачного дыма обладают способностью депонироваться в тканях плода в более значительной степени, чем в тканях материнского организма. Кроме того, вещества, входящие в состав табачного дыма, способны как напрямую повышать активность МОС различных органов при беременности, так и стимулировать синтез *de novo* некоторых монооксибаз в плаценте. При этом патогенез расстройств водно-солевого обмена при преэклампсии тесно связан с метаболизмом альдостерона, снижение концентрации которого в плазме крови наряду с эстрадиолом является высокоинформативными прогностическими признаками развития преэклампсии у человека. Результаты наших исследований показывают, что в группах беременных с ФПН наблюдается существенное повышение почечной экскреции неметаболизированного антипирина. Данный показатель наряду с повышением клиренса антипирина является достаточно точным индикатором состояния активности микросомальных систем окисления у человека. Выявленная закономерность, по нашему мнению, свидетельствует о более высокой активности микросомального окисления у беременных с ФПН, по сравнению со здоровыми беременными. Нами показано, что экскреция

*Показатели деятельности почек беременных с физиологическим течением беременности, водно-солевой нагрузки 0,25 % раствором*

Показатель	Контрольная группа	
	II триместр (n=9)	III триместр (n=9)
Диурез, мл/ч	95,0±23,0	79,0±21,0
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг	570,0±121,0	457,0±79,0
Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/ч	43,0±10,0	30,0±5,1*
Белок мочи, мг/л	32,0±10,0	44,0±13,0
Экскреция белка, мг/ч	2,1±0,5	2,9±0,9*
Креатинин мочи, ммоль/л	8,2±2,0	8,0±1,6
Экскреция креатинина, ммоль/ч	0,58±0,14	0,51±0,09
Кальций мочи, ммоль/л	2,49±0,58	2,22±0,44
Экскреция кальция, ммоль/ч	0,19±0,05	0,21±0,09
Фосфаты мочи, ммоль/л	10,3±3,4	9,7±2,9
Экскреция фосфатов, ммоль/ч	0,80±0,29	0,68±0,18*
Антипирин мочи, мг/л	17,4±2,6*	24,6±4,2
Экскреция антипирина, мг/ч	1,35±0,22	1,53±0,20

\* p<0,05.

антипирина закономерно повышается у курящих беременных с ФПН. Как следует из представленных данных, отсутствие физиологической ингибиции МОС у беременных с ФПН сочетается с характерным изменением реакции почек беременных на водно-солевую нагрузку. Обращает на себя внимание тот факт, что степень повышения экскреции антипирина совпадает с наиболее выраженными изменениями деятельности почек беременных. Так, в группе курящих с ФПН в III триместре на фоне наиболее высоких значений экскреции антипирина зарегистрировано повышение экскреции осмотически активных веществ, белка и фосфатов. В то же время экскреция креатинина сохраняется на достаточно высоком уровне. Совокупность приведенных особенностей свидетельствует, по нашему мнению, о том, что наблюдаемые изменения деятельности почек при ФПН на фоне курения не следует рассматривать как признак патологического нарушения собственно почечной локализации. Вероятнее всего, компоненты табачного дыма являются факторами, усиливающими тенденции, наблюдаемые при ФПН, в том числе и на уровне основного эфферентного органа регуляции водно-солевого обмена — почек. Мы предполагаем, что усиление экскреции осмотически активных веществ, фосфатов и белка на фоне достаточно высоких показателей экскреции креатинина свидетельствует о снижении интенсивности канальцевой реабсорбции при отсутствии признаков

снижения клубочковой фильтрации. Механизмы такого явления подлежат дальнейшему изучению, однако можно предположить, что имеет место снижение канальцевой реабсорбции, не вызывающее активации тубуло-гломерулярной обратной связи, поскольку экскреция креатинина остается на достаточно высоком уровне. Уместно отметить, что в наших предыдущих исследованиях установлено значительное снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у беременных с преэклампсией [1, 2], которое и может обуславливать уменьшение реабсорбции.

Следовательно, при применении антипиринового теста в группах обследованных беременных в условиях водно-солевой нагрузки 0,25 % раствором хлорида натрия в объеме 0,5 % массы тела имеет место значимое повышение почечной экскреции антипирина у беременных с ФПН, а также изменения функционального состояния почек, проявляющиеся в снижении способности органа формировать концентрированную мочу, а также в повышении экскреции белка, фосфатов и осмотически активных веществ. Следует отметить тот факт, что указанные изменения носят наиболее выраженный характер у курящих беременных с ФПН в III триместре. Сохраняющаяся высокая активность микросомального окисления, особенно в группе курящих с ФПН, сочетается с наиболее выраженными изменениями канальцевого транспорта веществ. Совокупность полученных данных позволяет

*а также курящих и некурящих беременных с ФПН во II и III триместрах в условиях хлорида натрия в объеме 0,5 % массы тела ( $M \pm m$ )*

Исследуемая группа беременных с ФПН			
некурящих		курящих	
II триместр (n=10)	III триместр (n=11)	II триместр (n=7)	III триместр (n=11)
107,0±20,0	121,0±28,0	128,0±18,0	124,0±19,0
637,0±104,0*	432,0±72,0	358,0±73,0	398,0±55,0
54,8±7,8	39,9±7,1	40,7±7,1	54,8±12,7
24,0±6,3	32,0±13,0	28,0±3,0	36,0±10,0
1,8±0,3*	3,4±0,9	3,4±0,5	5,0±2,2
8,0±1,7	7,4±1,5	6,7±1,2	6,2±1,3
0,68±0,12	0,72±0,16	0,79±0,16	0,74±0,18
2,65±0,41	1,92±0,37	1,94±0,49	2,38±0,37
0,26±0,07	0,30±0,11	0,24±0,05	0,32±0,06
11,1±3,9	8,0±1,9	9,0±3,1	10,8±3,2
0,88±0,27	0,87±0,24	0,94±0,29	1,45±0,58
23,9±3,3	22,0±2,6	21,0±2,8	22,1±1,8
2,27±0,42	2,31±0,54	2,48±0,39	2,72±0,42

высказать гипотезу о том, что отсутствие физиологической ингибиции МОС, которая характерна для физиологической беременности, занимает одно из центральных мест в патогенезе преэклампсии и является одной из причин нарушения гормонального статуса, что отражается на состоянии регуляции водно-солевого обмена.

Снижение активности МОС в период беременности является важным адаптационным механизмом, позволяющим существенно ограничить биотрансформацию, в первую оче-

редь, эндогенных физиологически активных молекул, какими являются стероидные гормоны. Такая тактика, с нашей точки зрения, позволила бы сохранить оптимальное физиологическое действие половых гормонов на организм матери и плода в период беременности и снижение функциональной нагрузки на железы внутренней секреции. Курение как один вариант повышенной ксенобиотической нагрузки индуцирует активность МОС, в результате чего прекращается физиологическая ингибиция данных систем.

### Список литературы

1. Дикусаров В.В., Гоженко А.И. Состояние осморегулирующей функции почек при позднем токсикозе беременных. Вопросы охраны материнства и детства 1984; 10: 52–56.
2. Запорожан В.Н., Свицкий А.А., Гоженко А.И. и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у беременных с гестозом. Мед. хімія (Тернопіль) 2001; 3, 2: 55–57.
3. Новиков В.Д., Горбачев Е.М. Беременность и токсиканты. Новосибирск: Наука, 1986. 160 с.
4. Асымбекова Г.У. Проспективное изучение фармакокинетики антипирина при беременности. Акушерство и гинекология 1995; 2: 19–22.
5. Economides D., Braithwaite J. Smoking, pregnancy and the fetus. J. Roy. Soc. Health 1994; 114, 4: 198–201.
6. Hakola J., Pasanen M., Hukkanen J. et al. Expression of cytochrome P450 (CYP) forms in human fetal and placenta tissues. Hum. and Exp. Toxicol. 1994; 13, 11: 796.
7. Заводник Л.Б., Лукиенко П.И., Бушма М.И. Оценка монооксигеназной функции печени по кинетике антипирина и его метаболитов в жидких средах организма. Фармакология и токсикология 1989; 52, 3: 95–101.

### НИРКОВИЙ КЛІРЕНС АНТИПІРИНУ У ПАЛЯЩИХ ВАГІТНИХ З ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

*А.І. Гоженко, Т.Я. Москаленко*

Проведено дослідження жінок з фетоплацентарною недостатністю (ФПН) у II та III триместрах, які не палили до вагітності і палили не менше 10 цигарок на день. Виявлено, що у вагітних з ФПН, які палили до вагітності, відмічається вірогідне у порівнянні зі здоровими вагітними збільшення діурезу. При цьому осмоляльність сечі у даній групі жінок суттєво нижче, ніж у здорових вагітних та вагітних з ФПН, які не палили, на тлі рівних показників екскреції осмотично активних речовин та концентрації білка в сечі. Встановлено, що паління як один із варіантів підвищеного ксенобіотичного навантаження індукує активність монооксигеназних систем, внаслідок чого припиняється фізіологічна інгібіція монооксигеназних систем.

**Ключові слова:** фетоплацентарна недостатність, вагітність, антипирин, паління.

### KIDNEYS ANTIPIRIN EXCRETION AT SMOKING PREGNANT WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY

*A.I. Gozhenko, T.J. Moskalenko*

Research of women with fetoplacental insufficiency in II and III trimesters of pregnancy which did not smoke up to pregnancy and daily smoked not less than 10 cigarettes. It was revealed, that at smoking pregnant with fetoplacental insufficiency increase diuresis in comparison with healthy pregnant. Thus osmolality of urine in the given group of women is essentially lower, than at healthy pregnant and non-smokers with fetoplacental insufficiency on a background of equal parameters excretion osmotically active substances and concentration of protein in urine. It was determined, that smoking as one variant raised xenobiotical loadings, induces activity monoxygenase systems therefore stops physiological inhibition of microsomal oxidations.

**Key words:** fetoplacental insufficiency, pregnancy, antipirin, smoking.

Поступила 26.11.03

## МЕТИЛИРОВАНИЕ ГЕНА p16 КАК ФАКТОР РИСКА В РАЗВИТИИ РАКА ЯИЧНИКА У БЕСПЛОДНЫХ И РОЖАВШИХ ЖЕНЩИН

*С.М. Карташов, И.Я. Захаренко, Т.В. Скрицкая,  
В.С. Свинцицкий\*, Г.А. Вакуленко\**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования  
\*Институт онкологии АМН Украины, г. Киев*

Изучено состояние гена-супрессора клеточного цикла p16 в 54 яичниках женщин группы риска, 24 доброкачественных опухолях и 18 случаях рака яичника серозной гистоструктуры. Установлено, что метилирование гена p16 чаще всего встречается у женщин, имеющих овуляцию (чаще при трубном бесплодии и несколько реже у рожавших), и не выявлено при отсутствии овуляции (эндокринное бесплодие).

**Ключевые слова:** яичник, рак яичника, ген p16, овуляция, бесплодие.

Проблема рака яичника (РЯ) является одной из самых сложных в онкологии, что обусловлено возрастающей частотой заболевания, поздней диагностикой и неудовлетворительными результатами лечения. Основные пути решения данной проблемы связаны с изучением патогенеза заболевания [1–3], генетических аспектов и роли бесплодия в развитии РЯ [4–6].

Бесплодие является фактором, обуславливающим развитие многих заболеваний, в том числе и онкологических. Так, отсутствие беременности, родов и лактации увеличивает опасность возникновения гиперпластических и опухолевых процессов в эндометрии, молочных железах и яичниках [3, 7]. Не вызывает сомнения тот факт, что бесплодие является фактором высокого риска развития РЯ, однако при этом практически нет работ, указывающих на связь между причиной бесплодия и риском РЯ [6, 8]. Существуют следующие основные варианты женского бесплодия: трубно-перитонеальное, эндокринное, иммунологическое и анатомические нарушения, причем на долю первых двух вариантов приходится 75–80 % [6, 9, 10].

В последние годы решение вопросов патогенеза и ранней диагностики карциномы яичника во многом связывают с медико-генетическими исследованиями, поскольку вклад факторов внешней среды в развитие РЯ составляет 44 %, а генетических — 56 % [4, 11]. Все это подтверждает необходимость изучения генетических основ РЯ, имеющих важное значение в развитии как наследственных форм заболевания, так и спорадических [4, 8]. Важное место в этом вопросе отводят генам клеточного цикла, в частности гену-супрессору p16, который расположен на 9-й хромосо-

ме [12, 13]. Дефекты гена возникают обычно на ранних стадиях канцерогенеза, во-первых, при делеции, во-вторых — при гиперметилировании промоторной зоны гена [1, 3, 14]. Таким образом, неактивное состояние гена p16 может быть обусловлено особой компактной структурой хроматина — метилированием ДНК. Последнее препятствует взаимодействию регуляторных белков с промотором, а также способствует привлечению к району промотора белков, подавляющих транскрипцию [11, 14].

Метилирование генов-супрессоров клеточного цикла, важнейшими из которых являются гены p53 и p16, способствует развитию раковой опухоли [3, 5]. При этом предполагается следующий ход событий, приводящий к возникновению рака. Организм может быть гетерозиготным по мутации в гене-супрессоре. Нормальный аллель продолжает выполнять функции супрессора. Однако гиперметилирование этого аллеля, приводящее к инактивации гена-супрессора, полностью лишает клетку супрессора и предрасполагает ее к злокачественной трансформации. Наблюдается двухстадийность процесса возникновения рака: сначала появляется мутация, затем — метилирование (эпимутация) [12–14]. При этом вначале возникают нарушения клеточного цикла с последующей трансформацией клеток и развитием рака. Такой ход событий, по мнению авторов [5, 8, 13, 15], характерен и для РЯ.

Цель исследования — изучить частоту метилирования гена p16 в яичниках и опухолях яичника у бесплодных и рожавших женщин.

**Материал и методы.** Проведен анализ 502 историй болезни женщин с РЯ I–IV стадий. Установлено, что рожавших было 392 (78,1 %), нерожавших — 110 (21,9 %). Распределение

больных с учетом формы бесплодия, включая первичное и вторичное, было следующим: трубно-перитонеальная — 102 (92,7 %) женщин, эндокринная — 2 (1,8 %), эндометриоз — 6 (5,5 %).

Метилирование промоторной области гена p16 INK определяли в ткани яичников 54 женщин, 24 больных с серозными цистаденомами яичников и 18 больных серозным РЯ. После получения ДНК из материала проводили полимеразную цепную реакцию с помощью программируемого термоциклера «Тесне» с использованием термофильной ДНК-полимеразы (НПО «Ферментас», г. Вильнюс) [16]. Для определения метилирования промоторной области гена p16 ДНК обрабатывали метилчувствительными рестриктазами. Поиск сайтов рестрикции осуществляли с помощью программы «WIN-SUN» [17]. Ткань яичников исследовали у 22 рожавших и у 32 женщин с бесплодием (у 18 — с трубным вариантом бесплодия и у 14 — с эндокринным). К группе с эндокринным бесплодием относились женщины с синдромом поликистозных яичников, т. е. не имеющие овуляции.

**Результаты и их обсуждение.** Среди нерожавших больных РЯ большинство составляли женщины с трубной формой бесплодия. При этом практически отсутствовали больные с эндокринным бесплодием, несмотря на то что данные формы бесплодия у женщин составляют абсолютное большинство и, согласно данным литературы, не имеют между собой значительной разницы по частоте встречаемости. Кроме того, одним из принципиальных различий между данными группами женщин является то, что при трубном бесплодии овуляция сохранена, а при эндокринном — отсутствует [6, 10].

С учетом значительной роли генетических нарушений и в частности генов клеточного цикла в развитии РЯ изучено состояние гена p16 в яичниках, цистаденомах яичников и РЯ. Эти данные оценены с учетом особенностей репродуктивной функции и варианта бесплодия, т. е. наличия или отсутствия овуляции, и представлены в таблице.

Как видно из приведенных в таблице данных, метилирование гена p16, т. е. ингибирование его функции, выявлено в яичниках женщин в 5,6 % случаев. У всех остальных женщин в ткани яичника метилирование гена p16 не выявлено, т. е. ген был функционально активен.

Оценив состояние гена-супрессора p16 при доброкачественных опухолях (ДО) яичников, выявлены умеренные нарушения. Так, метилирование гена p16 в ДО отмечено в 12,5 % случаев. Однако у большинства больных в ткани цистаденом функциональная активность гена p16 ингибирована не была.

По результатам анализа состояния гена p16 при РЯ выявлены изменения, принципиально отличающие данную группу больных от других исследуемых групп женщин. Так, метилирование гена p16 при РЯ выявлено в 55,6 % случаев, следовательно, у большинства больных РЯ отмечается ингибирование функции гена-супрессора p16.

С учетом значительной роли бесплодия в развитии РЯ изучено состояние гена p16 в яичниках и опухолевой ткани в зависимости от особенностей репродуктивной функции и варианта бесплодия.

Оценив состояние гена p16 с учетом репродуктивной функции и варианта бесплодия,

*Распределение женщин в зависимости от состояния гена p16 в яичниках, доброкачественных опухолях и раке яичников с учетом репродуктивной функции и варианта бесплодия*

Исследуемый объект	№ группы	Репродуктивная функция и вариант бесплодия	Метилирование гена p16		Всего
			есть	нет	
Яичник	1	Рожавшие	2 (9,1±6,1)	20 (90,9±6,1)	22
	2	Трубное бесплодие	1 (5,6±4,2)	17 (94,4±4,2)	18
	3	Эндокринное бесплодие	—	14 (100,0)	14
	4	Всего	3 (5,6±3,1)	51 (94,4±3,1)	54
Цистаденома яичника	5	Рожавшие	2 (13,3±8,8)	13 (86,7±8,8)	15
	6	Трубное бесплодие	1 (11,1±10,4)	8 (88,9±10,4)	9
	7	Всего	3 (12,5±6,7)	21 (87,5±6,7)	24
Рак яичника	8	Рожавшие	4* (40,0±15,5)	6 (60,0±15,5)	10
	9	Трубное бесплодие	6** (75,0±15,3)	2 (25,0±15,3)	8
	10	Всего	10*** (55,6±11,7)	8 (44,4±11,7)	18

*Примечания:* 1. В скобках данные в процентах.

2. \*  $p < 0,05$  по сравнению с 1-й группой обследованных; \*\*  $p < 0,01$  по сравнению со 2-й и 6-й группой; \*\*\*  $p < 0,01$  по сравнению с 4-й и 7-й группой.

в исследуемых группах женщин отмечены различия, которые можно определить как тенденции. Так, метилирование гена-супрессора p16 у рожавших выявлено в 9,1 % случаев, у женщин с трубным бесплодием — в 5,6 % случаев. У обследованных нами женщин с эндокринным бесплодием ингибирование гена p16 в яичнике выявлено не было.

Таким образом, оценив состояние гена-супрессора p16 в яичниках женщин, большая часть которых относилась к группе риска по развитию РЯ, следует отметить, что в большинстве случаев исследуемый ген-супрессор клеточного цикла функционировал. Метилирование гена выявлено в единичных случаях, однако полученные данные позволяют высказать следующие предположения. В частности, при эндокринном варианте бесплодия, т. е. при поликистозно-измененных яичниках, не выявлено нарушений гена p16. Нормальная функция гена p16, возможно, является одной из причин отсутствия РЯ у женщин с данным вариантом бесплодия, т. е. имеющих поликистоз яичников при отсутствии овуляции.

Данные анализа состояния гена-супрессора p16 у больных с ДО и РЯ свидетельствуют о различии в исследуемых группах особенностей репродуктивной функции женщин. Так, относительно редко встречаемое нарушение функции гена p16 при цистаденомах яичников (12,5 % случаев) позволяет предположить тот факт, что этот ген не имеет существенного значения в развитии доброкачественных серозных опухолей яичников. В случае же выявления метилирования гена-супрессора, вероятно, имеется высокая степень риска малигнизации опухоли. Учитывая то, что ген p16 был метилирован практически в одинаковом проценте случаев у рожавших (13,3 %) и больных с бесплодием (11,1 %), вероятность малигнизации ДО практически не зависит от особенностей репродуктивной функции женщин.

Кроме того, при РЯ метилирование гена p16 значительно чаще встречается у бесплодных больных (в 75,0 % случаев) по сравнению с рожавшими (в 40,0 % случаев). Эти данные позволяют предположить тот факт, что ген p16, регулирующий клеточный цикл, возможно, имеет большее значение в развитии РЯ именно у женщин с бесплодием. При этом необходимо уточнить то обстоятельство, что все больные с бесплодием данной группы име-

ли трубный вариант бесплодия, т. е. на протяжении всего репродуктивного периода у них происходит овуляция — процесс, который связан с постоянным повреждением и последующим восстановлением покровного эпителия яичника, являющегося исходным элементом в развитии серозного РЯ [2, 9, 18]. В этой связи непрерывающуюся на протяжении всего репродуктивного периода женщины овуляцию можно считать фактором риска развития РЯ, поскольку такое течение и изменения в яичнике генетически не программированы. Генетически обусловленным и, следовательно, физиологическим является периодическое прерывание процесса овуляции на достаточно длительное время (от года и более), связанное с беременностью и лактацией [3, 6, 7]. Таким образом, непрерывающаяся в течение всего репродуктивного периода женщины овуляция приводит к постоянному повреждению покровного эпителия яичника под воздействием биологически активных веществ, вызывающих лизис тканей и приводящих к самой овуляции [6, 8, 19]. Эти длительно действующие факторы в сочетании с избыточным местным действием эстрогенов, выделяющихся при овуляции [6, 9, 19], обуславливают повреждение клеток эпителия яичника с нарушением их генотипа, в частности гена-супрессора p16. Повреждение данного гена изменяет нормальное течение клеточного цикла, происходящего при восстановлении поврежденного при овуляции участка эпителия. Продолжающееся в дальнейшем сочетанное воздействие на эпителий яичника биологически активных веществ и гормонов происходит уже на фоне нарушенной функции одного из важнейших генов-супрессоров регуляторов клеточного цикла. Эти изменения приводят к неконтролируемому росту клеток и способствуют злокачественной трансформации эпителия.

#### Выводы

1. Нарушение функции гена-супрессора p16 в виде метилирования его промоторной области чаще всего встречается у женщин с сохраненной овуляторно-менструальной функцией.

2. Метилирование гена p16 у рожавших и женщин с трубно-перитонеальным бесплодием является фактором риска развития рака яичников.

#### Список литературы

1. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Молекулярная генетика рака яичников. *Практ. онкология* 2000; 4: 1–6.
2. Berchuck A., Carney M. Human ovarian cancer of the surface epithelium. *Biochem. Pharmacol.* 1997; 54: 541–544.
3. McCluskey L., Dubeau L. Biology of Ovarian Cancer. *Current Opinions in Oncology* 1997; 9: 465–470.

4. Гарькавец Р.Ф., Любченко Л.Н., Казубская Т.П., Жордания К.И. Наследственные формы рака яичников: диагностика, генетическая гетерогенность, клинические особенности, медико-генетическое консультирование. Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. М.: Клевер принт, 2001: 39–46.
5. Aunoble B., Sanches R., Didier E., Bignon Y. Major oncogenes and tumor suppressor genes involved in epithelial ovarian cancer. *Int. J. Oncol.* 2000; 16 (3): 567–576.
6. Йен С., Джафе Р. Репродуктивная эндокринология; Пер. с англ. М.: Медицина, 1998; 1. 701 с.
7. Бохман Я.В., Рыбин Е.П. Патогенетические аспекты первично-множественных опухолей толстой кишки, тела матки и молочной железы. Первично-множественные злокачественные опухоли. Л.: Медицина, 1987: 47–56.
8. De Oliveira C.F. Performance status as predictive factor for response in ovarian cancer. *CME J. Gynecol. Oncol.* 1999; 4: 84–86.
9. Shushan A., Paltiel O., Schenker J. Induction of ovulation and borderline ovarian cancer the hormonal connection? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1999; 85 (1): 71–74.
10. Грищенко В.И., Щербина Н.А. Женское бесплодие: состояние проблемы. *Международ. мед. журн.* 1997; 1: 89–93.
11. McCluskev L.L., Chen C., Delgado E. et al. Differences in p16 gene methylation and expression in benign and malignant ovarian tumors. *Gynecol. Oncol.* 1999; 72: 87–92.
12. Зборовская И.Б., Ельчева И.А. Молекулярно-генетические исследования при раке яичников (онкогены и гены-супрессоры опухолевого роста). Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. М.: Клевер принт, 2001: 10–31.
13. Rousse M.F. The INK4 family of cell cycle inhibitors in cancer. *Oncogene* 1999; 18: 5311–5317.
14. Гвоздев В.А. Регуляция активности генов, обусловленная химической модификацией (метилированием) ДНК. *Соров. образоват. журн.* 1999; 10: 11–17.
15. Burks R.T., Sherman M.E., Kurman R.J. Micropapillary serous carcinoma of the ovary and peritoneum: a distinctive low grade carcinoma related to serous borderline tumours. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20: 1319–1330.
16. Sambrook, Fritsch, Maniatis. *Molecular cloning*. Cold Spring Harbor. Laboratory Press, 1989.
17. Woods J.A., Davis J.M., Smith J.A., Nieman D.C. Exercise and cellular innate immune function. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 1999; 31 (1): 57–66.
18. Карселадзе А.И. Некоторые проблемы клинической морфологии эпителиальных опухолей яичников. *Практ. онкология* 2000; 4: 14–19.
19. Нагорная В.Ф. Овуляция и протеолитические ферменты. *Акушерство и гинекология* 1990; 4: 13–17.

#### МЕТИЛЮВАННЯ ГЕНА P16 ЯК ФАКТОР РИЗИКУ В РОЗВИТКУ РАКУ ЯЄЧНИКА У БЕЗПЛІДНИХ І ЖІНОК, ЩО НАРОДЖУВАЛИ

*С.М. Карташов, І.Я. Захаренко, Т.В. Скрицькая, В.С. Свинцицький, Г.О. Вакуленко*

Вивчено стан гена-супресора клітинного циклу p16 в 54 яєчниках жінок групи ризику, 24 доброякісних пухлинах і 18 випадках раку яєчника серозної гістоструктури. Встановлено, що метилювання гена p16 частіш за все зустрічається у жінок, що мають овуляцію (частіше при трубному безплідді й декілька рідше у жінок, що народжували), і не виявлено при відсутності овуляції (ендокринне безпліддя).

**Ключові слова:** яєчник, рак яєчника, ген p16, овуляція, безпліддя.

#### METHYLIZING OF GEN P16 AS RISK FACTOR OF THE OVARIAN CANCER DEVELOPMENT BY INFERTILE WOMEN AND SUCH WHO HAS ALREADY GIVEN BIRTH TO A CHILD

*S. Kartashov, I. Zaharenko, T. Skrickaya, V. Svintsitskiy, G. Vakulenko*

The state of a gen suppressor of cell cycle p16 in ovaries of women from risk group and in cases of 24 benign tumours and 18 cases of ovarian cancer of serous histostucture has been studied. It has been determined that methylizing of the gen 16 occurs in case ovulation is observed (more often in cases of tube infertility and less often in case the women has already given birth to a child), and it doesn't occur in case absence of ovulation is observed (endocrine infertility).

**Key words:** ovary, ovarian cancer, the gen p16, ovulation, infertility.

Поступила 28.11.03

## РОЛЬ МЕЛАТОНИНУ В ДІАГНОСТИЦІ ПРЕГЕСТОЗУ

Т.В. Рубінська

*Харківський державний медичний університет*

Вивчено вміст АКТГ та мелатоніну у здорових та вагітних з фактором ризику розвитку пізнього гестозу. Встановлено, що важливим доклінічним критерієм діагностики пре-гестозу може бути концентрація мелатоніну у сироватці крові.

**Ключові слова:** *прегестоз, мелатонін, компенсаторно-приспосувальні механізми.*

Пізні гестози залишаються однією з основних причин невиношування, мертвородження, кровотечі у III періоді пологів та ранньому післяполовому періоді, їхня частота у південно-європейському регіоні становить 16–17 % [1]. Ця патологія традиційно займає 2–3-тє місце у структурі материнської смертності, а перинатальна смертність при цьому ускладненні становить 10–30 % [2, 3].

В Україні у 1989–1996 роки материнська смертність становила в середньому 30,4 на 100 000 дітей, які народилися живими, причому в більшості випадків відмічається материнська смертність від прееклампсії [4]. З 1995 по 1998 рік питома вага прееклампсії в Україні зросла від 27,9 до 40,7 %, а тяжких форм прееклампсії та еклампсії — від 0,22 до 0,80 % [5].

Сучасна медицина розглядає пізній гестоз як синдром поліорганної функціональної недостатності, яка розвивається під час вагітності та зумовлена неможливістю адаптаційних систем організму матері адекватно забезпечити потреби плоду, котрий зростає, що пов'язано головним чином з перфузійно-дифузійною недостатністю плаценти [3, 6, 7].

У зв'язку з цим метою даного дослідження було вивчення гормонів — «адаптогенів» вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та вагітних з високим ризиком розвитку пізнього гестозу та вдосконалення методів доклінічної діагностики гестозу на основі отриманих даних, що дозволить виявляти його на ранніх стадіях та завдяки своєчасному лікуванню попереджати розвиток тяжких форм.

Враховуючи той факт, що основними гормонами, які приймають участь в забезпеченні компенсаторно-приспосувальних механізмів в організмі, є нейромедіатори, гормони епіфіза, гіпофіза та кори надирників [8], нами було вивчено рівень мелатоніну та АКТГ в динаміці у здорових вагітних та у вагітних з доклінічною і клінічною стадіями розвитку гестозу.

**Матеріал і методи.** Обстежено 54 вагітні в динаміці — в 12–25 та 25–37 тиж вагітності. У 25 (46,3 %) з них у 12–25 тиж вагітності були відсутні фактори ризику розвитку пізнього

гестозу, вони становили 1-шу контрольну групу. У 29 (53,7 %) вагітних ці фактори спостерігались.

При подальшому динамічному спостереженні за вагітними встановлено, що у 20 (37 %) вагітних з відсутніми факторами розвитку пізнього гестозу до 25 тиж в подальшому перебіг вагітності був також фізіологічним (вони становили 2-гу контрольну групу). У 5 (9,2 %) вагітних розвився пізній гестоз у 25–37 тиж вагітності.

Вагітні з високим ризиком розвитку пізнього гестозу у 12–25 тиж вагітності в подальшому також були розподілені на дві групи: у 21 (38,9 %) вагітних у 25–37 тиж гестації розвився пізній гестоз, а у 8 (14,8 %) вагітних цього ускладнення не спостерігалось.

Розподілення вагітних по клінічних групах представлено в табл. 1.

Середній вік вагітних всіх обстежених груп достовірно не розрізнявся ( $p < 0,05$ ) і становив  $(27,1 \pm 2,9)$  року.

Серед обстежених вагітних 32 (59,3 %) були першовагітними, а 22 (40,7 %) — повторновагітними. З 25 (46,3 %) вагітних з фізіологічним перебігом вагітності 13 (24,7 %) були першороділля та 12 (22,2 %) — жінки, які народжували вдруге. У всіх жінок, що народжували вдруге, та у 8 (14,8 %) першороділь вагітність була фізіологічною протягом всього терміну гестації, тоді як у 5 (9,3 %) першовагітних розвився пізній гестоз після 25-го тижня вагітності.

Із 29 (53,7 %) вагітних з високим ризиком виникнення пізнього гестозу у 8 (14,8 %) жінок, що народжували вдруге, пізній гестоз не розвився, у інших дане ускладнення виникло після 25 тиж: серед них було 19 (35,2 %) першороділь, 2 (3,7 %) жінок, що народжують вдруге.

Таким чином, у більшості (35,2 %) вагітних з високим ризиком розвитку пізнього гестозу останній виникає у першороділь, тобто значно частіше, ніж у жінок, котрі народжують вдруге, що, можливо, пояснюється тим, що компенсаторно-приспосувальні здібності у повторнороділь розвинуті краще, ніж у першороділь [9].

Таблиця 1. Клінічні групи обстежених вагітних

Клінічна група	Жінки, що народжують		Всього
	вперше	вдруге	
Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності			
I – у термін 12–25 тиж (1-ша контрольна)	13 (24,1)	12 (22,2)	25 (46,3)
II – протягом всього терміну гестації (2-га контрольна)	8 (14,8)	12 (22,2)	20 (37,0)
III – у яких розвився пізній гестоз у 25–37 тиж вагітності	5 (9,2)	–	5 (9,2)
Вагітні з високим ризиком розвитку пізнього гестозу			
IV – у термін 12–25 тиж вагітності	19 (35,2)	10 (18,5)	29 (53,7)
V – у яких у 25–37 тиж вагітності розвився пізній гестоз	19 (35,2)	2 (3,7)	21 (38,9)
VI – у яких у 25–37 тиж вагітності пізній гестоз не розвився	–	8 (14,8)	8 (14,8)
Всього	32 (59,3)	22 (40,7)	54 (100)

*Примітка.* В дужках дані в процентах.

Всім вагітним крім загальноприйнятих клініко-лабораторних та інструментальних досліджень в сироватці крові визначали рівень гормонів, які приймають участь в адаптаційних процесах організму (мелатонін і АКТГ). Визначення рівня гормонів проводили імуноферментним методом з використанням стандартних наборів виробництва IBL — Hamburg. Забір крові проводили о 12-й годині кількістю 7–10 мл. Кров центрифугували при 1000 хв<sup>-1</sup>, отриману сироватку досліджували.

Для виявлення вагітних з високим ризиком виникнення пізнього гестозу всім обстеженим проводили доплерометрію спіральних артерій та відбіркові тести, спираючись на методичні рекомендації МОЗ України (1983).

З метою виключення супутніх екстрагенітальних патологій всі обстежені вагітні були

консультовані терапевтом, невропатологом, окулістом. У випадку виявлення супутньої патології вагітних виключали з обстеження. Таким чином, адаптаційні механізми вагітних вивчали лише при «чистих» гестозах.

**Результати та їх обговорення.** Дані про вміст мелатоніну та АКТГ у крові здорових вагітних і вагітних з подальшим виникненням пізнього гестозу представлені в табл. 2.

Завдяки проведеному дослідженню встановлено, що зниження вмісту мелатоніну в крові можна розглядати як фактор ризику розвитку пізнього гестозу. Так, у вагітних, у яких в ранніх термінах гестації (12–25 тиж) вміст мелатоніну становив (54,88±2,99) пг/мл (Ia підгрупа), в подальшому (в термінах вагітності 25–37 тиж) достовірно не змінювався — (52,51±3,25) пг/мл, p>0,05 (II клінічна група). Перебіг

Таблиця 2. Вміст мелатоніну та АКТГ у сироватці крові обстежених вагітних, пг/мл

Група обстежених вагітних	Мелатонін	АКТГ
Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності		
I – у термін 12–25 тиж вагітності		
Ia (n=20)	54,88±2,99	16,11±2,42
Iб (n=5)	47,67±3,74	18,34±2,34
II – у термін 25–37 тиж вагітності (n=20)	52,51±3,25	20,27±3,48
III – у яких у 25–37 тиж вагітності розвився гестоз (n=5)	29,40±3,65* <sup>#</sup>	45,57±3,73* <sup>#</sup>
Вагітні з високим ризиком розвитку пізнього гестозу		
IV – у 12–25 тиж вагітності		
IVa (n=21)	23,27±3,76*	23,27±3,48
IVб (n=8)	41,35±4,56	17,87±3,24
V – у яких гестоз розвився у 25–37 тиж вагітності (n=21)	17,60±2,11 <sup>#</sup>	49,94±4,04 <sup>#</sup>
VI – у яких у 25–37 тиж вагітності гестоз не розвився (n=8)	50,51±4,89	19,27±2,54

*Примітка.* p<0,05 — вірогідність показників у порівнянні з показниками вагітних: \* I клінічної групи; <sup>#</sup> II клінічної групи.

вагітності був фізіологічним протягом всього терміну гестації. У вагітних, у яких в 12–25 тиж спостерігалась тенденція до зниження рівня мелатоніну до  $(47,67 \pm 3,74)$  пг/мл (I6 підгрупа), у 25–37 тиж вагітності зниження прогресувало, вміст мелатоніну становив достовірно нижчий показник —  $(29,4 \pm 3,65)$  пг/мл,  $p < 0,05$  (III клінічна група) — і у вагітних відмічався розвиток пізнього гестозу.

У 12–25 тиж вагітності у 8 (14,8 %) вагітних з високим ризиком розвитку пізнього гестозу, які становили IV6 підгрупу, відмічена тенденція до зниження концентрації в крові мелатоніну ( $p > 0,05$ ), але у термін 25–37 тиж концентрація мелатоніну достовірно не відрізнялась від показників здорових вагітних з ідентичним терміном гестації, і пізній гестоз у таких вагітних не розвився. Цю групу у 100 % випадків становили жінки, що народжували вроду. У них протягом всієї вагітності вміст АКТГ достовірно не відрізнявся від показників здорових вагітних (IV6 та VI клінічні групи), що, можливо, і пояснює один з механізмів підвищення адаптаційних здібностей у повторнородиль і, як наслідок, — відсутність у них пізнього гестозу.

У вагітних з пізнім гестозом (III та V клінічні групи) відмічено достовірне зниження рівня мелатоніну в крові поряд з достовірним підвищенням рівня АКТГ майже у 2,5–3,0 рази ( $p < 0,05$ ). У 5 (9,2 %) таких вагітних (III клі-

нічна група) фактори ризику розвитку пізнього гестозу були відсутні, 21 (38,9 %) увійшли до групи підвищеного ризику ще до розвитку пізнього гестозу. У 5 (9,2 %) вагітних з фізіологічним перебігом вагітності до 25-го тижня в термінах гестації 12–25 тиж вміст АКТГ знаходився в межах норми, тоді як вміст мелатоніну в крові мав тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ). У 21 (38,9 %) вагітних з високим ризиком розвитку пізнього гестозу в термінах гестації до 25 тиж спостерігалось значне достовірне зниження концентрації мелатоніну ( $p < 0,05$ ) та незначне підвищення рівня АКТГ ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, визначення концентрації АКТГ в ранні терміни гестації не може бути прогностичним критерієм розвитку пізнього гестозу, тоді як зниження концентрації мелатоніну є цінним фактором в доклінічній діагностиці пізнього гестозу, тому що у всіх підгрупах вагітних у випадках тенденції до його зниження або достовірного зниження в ранніх термінах гестації в подальшому розвивався пізній гестоз.

Можна припустити, що в процесі гестації зниження адаптаційно-приспосувальних механізмів матері пов'язано зі змінами діяльності епіфіза та гіпофіза, причому первісними, можливо, є зміни в епіфізі. Заплановано подальше вивчення гормональної функції у жінок, що страждають на пізній гестоз у різний термін гестації.

### Список літератури

1. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстренных состояниях в акушерской практике: Руководство. Н. Новгород, 1995. 284 с.
2. Кулаков В.И., Прошина И.В. Экстренное родоразрешение. Н. Новгород, 1996. 276 с.
3. Чернуха Е.А. Родовой блок. М., 1999: 247–270.
4. Богатирьова Р.В., Берднік О.В. Материнська захворюваність та смертність. Здоров'я дітей та жінок в Україні. К., 1997: 67–68.
5. Дроздова Т.А., Пухальська Л.Р. Сучасні аспекти пізнього гестозу і оперативного розродження: Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Сімферополь, 1998. 101 с.
6. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза. Акушерство и гинекология 1998; 5: 3–6.
7. Pitera A., Smith G., Wentworth R. Parathyroid-hormone related peptide (1 to 34) inhibits in vitro oxytocin-stimulated activity of pregnant baboon myometrium. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998; 179: 492–496.
8. Слепушкин В.Д. Эпифиз, иммунитет и рак. Томск, 1990: 7–8.
9. Лінко О.П. Місце та роль імунної системи в патогенезі пізнього гестозу та вплив на неї з метою терапії: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Харків, 1997.

### РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ДИАГНОСТИКЕ ПРЕГЕСТОЗА

*Т.В. Рубинская*

Изучено содержание АКТГ и мелатонина у здоровых и беременных с фактором риска развития позднего гестоза. Установлено, что ценным доклиническим признаком диагностики прегестоза может являться концентрация мелатонина в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** прегестоз, мелатонин, компенсаторно-приспособительные механизмы.

### THE ROUL OF MELATONIN IN THE DIAGNOSIS OF PREGESTOSIS

*T. V. Rubinskaya*

There were explored the maternal plasma adrenocorticotropin and melatonin levels in normal human gestation in comparison with pregnant having risk factors of preeclampsia development. It was determined that maternal plasma melatonin level could be valuable diagnostic criterion of pregestosis.

**Key words:** pregestosis, melatonin, compensative and adapting mechanisms.

Поступила 05.11.03

# СТОМАТОЛОГИЯ

## СТРУКТУРНОЕ СОСТОЯНИЕ ДЕНТИНА В ПРОЕКЦИИ ЛОКАЛИЗАЦИИ СРЕДНЕГО ХРОНИЧЕСКОГО КАРИЕСА

*И.В. Бойко*

*Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава*

На основе серийных полутонких срезов проведен структурный анализ дентина при среднем хроническом кариесе. Установлено, что на дентиноэмалевой границе в зоне поражения имеется слой гиперминерализованного уплотненного детрита органического матрикса, связанного своими отрогами с подлежащими прожилками плотнокальцифицированного плащевого дентина. Под ним образуются расщелины, следующие контурным линиям между кальцифицированными и некальцифицированными слоями. По направлению вглубь происходит конусообразное сужение подобных деструктивных изменений. В зоне припульпарного дентина появляются очаги деминерализации и полной деструкции органического матрикса в виде пустотелых каверн, в пределах которых наблюдается полное разрушение дентинных канальцев вместе с боковыми ответвлениями пучков коллагеновых волокон.

**Ключевые слова:** дентин, кариес, пульпа, дентинные канальцы, дентиноэмалевая граница.

Существуют разноречивые мнения, касающиеся вопросов этиологии и патогенеза кариеса вообще и вызываемого им характера деструктивных изменений в дентине в частности, что во многом зависит от точки зрения, которой придерживается тот или иной автор [1–4]. Ориентируясь на наиболее неоспоримые факты, отметим, что отчетливые морфологические признаки изменения структуры дентина и реакции пульпы зуба наблюдаются только тогда, когда процесс захватывает пределы дентиноэмалевой границы [5–7]. Известно, что это знаменует собой стадию развития среднего кариеса. При этом наиболее стойкие и ясно выраженные структурные изменения в дентине имеют место при хронической форме развития кариозного процесса. Следует признать, что описанные в литературе последствия деструктивного влияния кариозного процесса на подлежащие структуры зуба являются неоднозначными как по своей морфологической оценке, так и по толкованию их природы.

В связи с этим, ставя перед собой цель изучения тонкой структуры дентина при среднем хроническом кариесе, мы рассчитывали на получение дополнительных фактов, которые будут способствовать решению данной проблемы.

**Материал и методы.** Материалом послужили 10 зубов (с явными признаками средне-

го кариеса в хронической форме развития) людей в возрасте 25–45 лет, удаленных по ортопедическим и ортодонтическим показаниям на кафедре пропедевтики хирургической стоматологии Украинской медицинской стоматологической академии.

После удаления зубы промывали в физиологическом растворе, а затем с помощью щипцов отсекали примерно половину корня в целях создания условий для оптимального диффундирования фиксирующего раствора, в качестве которого служил 4 % раствор глутарового альдегида на фосфатном буфере при pH=7,4. Спустя 2 сут после промывки в фосфатном буфере зубы подвергали декальцинации хелатобразующим агентом (Трилон-Б). По окончании декальцинации из коронковой части зуба с помощью лезвия безопасной бритвы вырезали участки, пораженные кариесом, которые дополнительно фиксировали в 1 % растворе четырехоксида осмия, после чего их пропитывали и заключали в эпон-812, согласно требованиям, предъявляемым в трансмиссионной электронной микроскопии. Полученные с блоков серии полутонких срезов окрашивали толуидиновым синим.

**Результаты и их обсуждение.** В предыдущей нашей публикации [8], содержащей результаты изучения интактных зубов челове-

ка, представлены особенности тонкой структуры дентина, которые существенно уточняют и дополняют имеющиеся в литературе данные. Основные положения этой работы сводятся к следующему.

1. Межтубулярный дентин представляет собой неоднородно обызвествленный органический матрикс. Зоны его кальцификации подобны трехмерно ветвящейся сети прожилков, имеющих повышенную плотность в околопульпарной и приэмалевой областях.

2. Дентинные каналцы подвержены дихотомическому делению, за счет чего обеспечивается сохранение их плотности в толще дентина по мере увеличения сферической площади с приближением к дентиноэмалевой границе. Следовательно, в дентине должны существовать отдельные зоны конусообразной или пирамидальной формы, которые вершиной направлены к преддентину, а основанием — к дентиноэмалевой границе.

3. Стенки дентинных каналцев связаны между собой пучками кальцифицированных коллагеновых волокон, которые препятствуют смещению дентинных каналцев в органическом матриксе межтубулярного дентина.

При изучении серий срезов установлено, что наиболее существенные деструктивные изменения дентина имеют место в приэмалевой зоне, пораженной кариесом. Это выражается прежде всего в наличии поверхностного слоя детрита, который при окраске толуидиновым синим приобретает интенсивно синюю окраску (рис. 1). При этом отчетливо видно, что данный

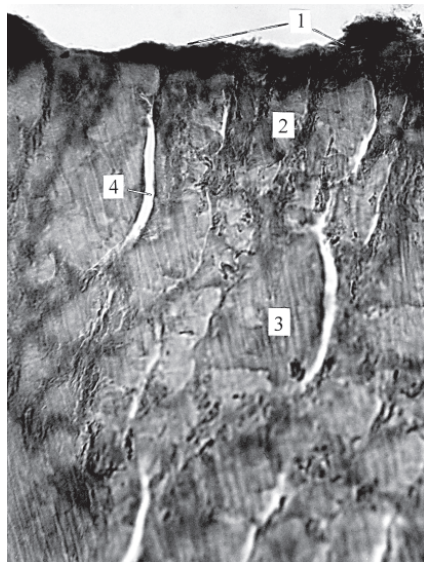


Рис. 1. Дентин в зоне поражения кариесом. Полутонкий срез. Окраска толуидиновым синим. Об. 20, ок. 5: 1 — гиперкальцифицированный детрит; 2 — кальцифицированные слои поверхностного слоя плащевого дентина; 3 — некальцифицированные слои плащевого дентина; 4 — расщелины между ними

продукт распада поверхностного слоя дентина в виде отрогов продолжается на небольшую глубину в прожилки кальцифицированного плащевого дентина, которые разделены между собой глыбообразными отложениями необызвествленного органического матрикса, сохраняющего в себе структуру пронизывающих его дентинных каналцев. В кальцифицированных прожилках, которыми они разделены и связаны отрोगами с дентинным детритом, дентинные каналцы подвержены дезинтеграции и полному разрушению, что выражается в гомогенизации детритной массы.

Результаты наших исследований подтверждают описанные в литературе явления, выражающиеся в возникновении в поверхностных слоях пораженного кариесом дентина расщелин, соответствующих контурным линиям между кальцифицированными и некальцифицированными слоями [3, 4, 9, 10]. По направлению вглубь, к срединной толще дентина, эти расщелины становятся менее выраженными, представленными в виде трещин и узких расслоений, которые исчезают на уровне примерно между срединной толщиной и припульпарным дентином (рис. 2). Нетрудно установить, что в

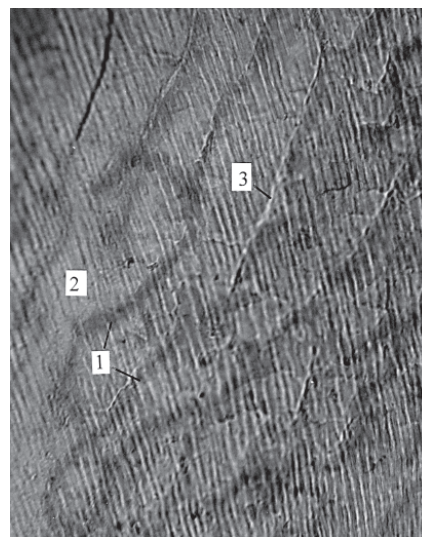


Рис. 2. Дентин на границе между поверхностным и срединным слоями при среднем хроническом кариесе. Полутонкий срез. Окраска толуидиновым синим. Об. 20, ок. 5: 1 — кальцифицированные слои дентина; 2 — некальцифицированные слои; 3 — трещины и расслоение плащевого дентина

этих зонах деструкции происходит прерывистое разрушение целостности дентинных каналцев, приводящее к зиянию их внутренних просветов, открытых в полостные расщелины и трещины. Очевидно, что это должно быть сопряжено с разрывом отростков дентинобластов в этих зонах и вытеканию тканевой жидкости из дентинных каналцев в образующиеся трещины плащевого дентина.

Как было отмечено выше, в срединной толще плащевого дентина происходит дихотомическое деление дентинных канальцев, благодаря которому в его толще по мере увеличения сферической площади с приближением к дентиномалеевой границе сохраняется их относительная объемная плотность. В связи с этим нами выдвинуто предположение о том, что дентину присуща радиально-веерообразная структура, позволяющая постулировать существование в нем отдельных сегментарных зон конусообразной или пирамидальной формы, вершиной направленных к преддентину, а основанием — к дентиномалеевой границе. Это хорошо согласуется с данными [11] о том, что полость глубокого кариеса соответствует именно такой форме. Если это предположение верно, то следует ожидать, что при развитии кариеса в площади поражения дентиномалеевой границы в процесс деструкции должно быть вовлечено значительно больше дентинных канальцев, чем в более глубоких слоях дентина. Отдельно взятые гистологические срезы оказываются нерепрезентативными из-за того, что при любой плоскости сечения форма отдельных участков дентина будет отражать степень сферического искривления всех структур в его толще. В связи с этим приходится прибегать к тщательному просмотру под световым микроскопом многочисленных серийных выборок полутонких срезов. Результаты этих исследований убеждают нас в правомерности выдвинутого предположения. Действительно, по мере углубления в толщу дентина площадь деструктивных явлений постепенно сокращается.

Но, начиная с этого уровня, в зоне припульпарного дентина, соответствующей проекции кариозного поражения, практически во всех случаях отмечается наличие частично и полностью деминерализованных очагов плащевого дентина, которые выглядят в виде ограниченных слабоокрашенных толуидиновым синим или совершенно пустотелых различных по форме и размеру каверн (рис. 3). Примечательным является то, что в пределах пустотелых каверн наблюдается полное разрушение дентинных канальцев, тогда как в очагах деминерализации с сохранившимся органическим матриксом дентинные канальцы подвержены только частичной деструкции. Данный процесс деструкции заключается в полной или частичной деминерализации перитубулярного дентина, вследствие чего многие дентинные канальцы имеют едва заметные очертания на фоне органического матрикса (рис. 4).

Вместе с тем в данных зонах наблюдается деминерализация и полное разрушение боковых пучков коллагеновых волокон, которые

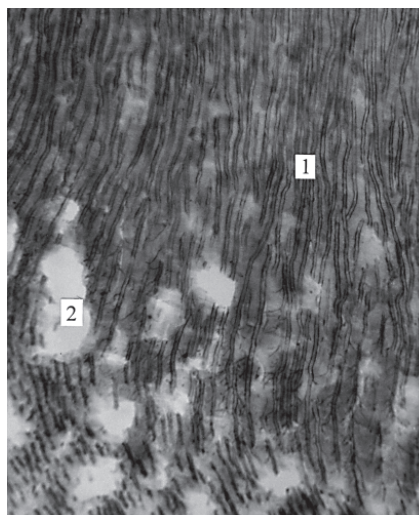


Рис. 3. Припульпарная зона плащевого дентина при среднем хроническом кариесе. Полутонкий срез. Окраска толуидиновым синим. Об. 20, ок. 5: 1 — дентинные канальцы; 2 — пустотелые каверны

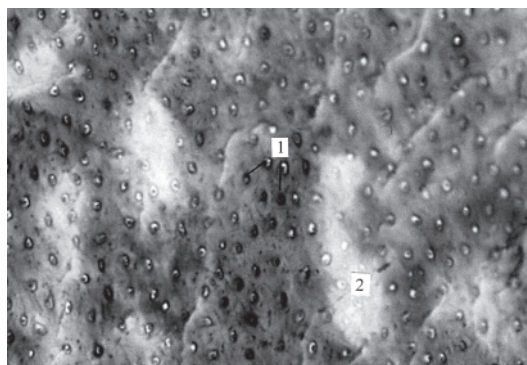


Рис. 4. Припульпарная зона плащевого дентина при среднем хроническом кариесе. Полутонкий срез в поперечном сечении к дентинным канальцам. Окраска толуидиновым синим. Об. 40, ок. 3: 1 — дентинные канальцы; 2 — декальцифицированные очаги

в норме связывают между собой кальцифицированные стенки смежных дентинных канальцев, что несомненно должно приводить к снижению устойчивости их в матриксе плащевого дентина.

Данные явления, аналогичное описание которых в литературе отсутствует, можно было бы отнести к так называемым «мертвым трактам» [3, 7, 9, 10], если бы последним авторами дали более определенную морфологическую трактовку.

#### Выводы

1. При среднем хроническом кариесе на дентиномалеевой границе отмечается уплотнение детрита органического матрикса, который отличается повышенной импрегнацией минеральными веществами. Данная зона гиперми-

нерализации (склерозирования) своими отростками связана с подлежащими прожилками плотнокальцифицированного плащевого дентина, в пределах которого дентинные каналцы сохраняют свою структуру, заканчиваясь слепо на границе склерозированного слоя.

2. Начиная с этой зоны, в подлежащей толще дентина образуются продольные расщелины, следующие контурным линиям между кальцифицированными и некальцифицированными слоями. По направлению вглубь срединной толщи дентина происходит конусообразное сужение объема подобных деструктивных изменений, которые выражаются в наличии трещин и узких расслоений, исчезающих на уровне между срединной толщиной и глубоким (припульпарным) слоем. Образование расщелин, трещин и расслоений сопряжено с фактурой в их зонах дентинных каналцев, что, судя по их структурному состоянию, является следствием механических сдвигов в плащевом дентине.

3. В зоне припульпарного дентина развивается очаговая деминерализация, проявляющаяся в образовании ограниченных пустотелых каверн (деминерализация, сочетающаяся с исчезновением органического матрикса) и равных им по размерам декальцифицированных участков. В пределах пустотелых каверн наблюдается полное разрушение дентинных каналцев вместе со связывающими их боковыми пучками коллагеновых волокон. В

очагах деминерализации, с сохранившимся органическим матриксом, дентинные каналцы подвержены частичной деструкции, выражающейся в потере минерального компонента перитубулярным дентином. Те же изменения претерпевают и боковые пучки коллагеновых волокон, что приводит их к разволокнению и дезинтеграции.

Обобщая эти факты, можно предположить, что при среднем кариесе в проекционной зоне поражения в дентине происходит нарушение трофических процессов. При этом кажется возможным, что инициальным местом в развитии процесса является припульпарный дентин, а деструктивное поражение твердых тканей зуба в дентиноэмалевой зоне становится внешним (вторичным) его признаком. Тем самым мы затрагиваем вопрос о том, что является первичным в развитии кариеса — эндо- или экзогенные факторы. Как известно, окончательного ответа на этот извечный вопрос в стоматологии до сих пор еще нет. И мы своей работой не вносим достаточной ясности в его решение, однако считаем, что вполне возможной причиной развития кариеса является локальная дисфункция в обменных процессах между кровеносными микрососудами и дентинообластами.

Перспективой данной работы является дальнейшее изучение и анализ обменных процессов между кровеносными микрососудами и дентинообластами.

### Список литературы

1. Боровский Е.В., Иванов В.С., Максимовский Ю.М., Максимовская А.Н. Терапевтическая стоматология; Под ред. Е.В. Боровского, Ю.М. Максимовского. М.: Медицина, 1998. 736 с.
2. Боровский Е.В., Аксамит Л.А., Леус П.А. Диагностика ранних форм кариеса зубов. Стоматология 1976; 6: 14–16.
3. Боровский Е.В., Леус П.А. Кариес зубов. М.: Медицина, 1979.
4. Лукиных Л.М. Кариес зубов (этиология, клиника, лечение, профилактика). Н. Новгород: НГМА, 1999: 186.
5. Зельтцер С., Бендер И. Пульпа зуба; Пер с англ. М.: Медицина, 1971. 222 с.
6. Павленко Л.Г. К патологии неосложненного кариеса молочных зубов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1966. 24 с.
7. Иванчикова Л.А. Ультраструктура пульпы зуба в норме и при кариесе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1973. 16 с.
8. Бойко И.В. Структурная организация краевой зоны пульпы интактных зубов человека. Актуальні проблеми сучасної медицини 2003; 4: 54–56.
9. Быков В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека: Учеб. пособие; 2-е изд. СПб.: Спец. лит-ра, 1999. 247 с.
10. Фалин Л.И. Гистология и эмбриология полости рта и зубов. М.: Гос. изд-во мед. лит-ры, 1963. 216 с.
11. Магид Е.А., Мухин Н.А., Маслах Е.Е. Фантомный курс терапевтической стоматологии: Атлас; Под ред. Ю.М. Максимовского. М.: Медицина, 1996: 116–117.

### СТРУКТУРНИЙ СТАН ДЕНТИНУ В ПРОЕКЦІЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ СЕРЕДНЬОГО ХРОНІЧНОГО КАРИЕСУ

*І.В. Бойко*

На основі напівтонких зрізів проведених структурний аналіз дентину при середньому хронічному кариесі. Встановлено, що на дентиноемалевій границі в зоні ураження є шар гіпермінералізованого ущільненого детриту органічного матриксу, пов'язаного своїми відгалуженнями з прошарками кальцифікованого плащового дентину, які підлягають. Під ним утворюються розщілини, які розмежовують кальцифіковані й некальцифіковані шари. За напрямком відбувається конусоподібне звуження

подібних деструктивних змін. У припульпарному дентині з'являються осередки демінералізації та повної деструкції органічного матриксу у вигляді пустотілих каверн, в межах яких спостерігається повне руйнування дентинних каналців разом з боковими розгалуженнями пучків колагенових волокон.

**Ключові слова:** дентин, карієс, пульпа, дентинні каналці, дентиномалева границя.

#### STRUCTURAL CONDITION OF DENTINE IN PROJECTION OF AVERAGE CHRONIC CARIES LOCALIZATION

*I.V. Wojko*

On the basis of serial half-thin sections the structural analysis of a dentine is carried out at an average chronic caries. It is fixed, that on dentinoenamel border in a zone of a defeat there is a layer of hypermineralized condensed detritus of an organic matrix connected with calcific mantle dentine. Under it the hiatuses following planimetric lines between calcific and noncalcific by layers are formed. On a direction deep into there is a cone-shaped narrowing of similar destructive changes. In a zone of parapulp dentine there are centers of a demineralization and complete destruction of an organic matrix as hollow caverns, within the limits of which the complete destruction dentinal tubules together with lateral branches of fascicles of collagenic fibers is observed.

**Key words:** dentine, caries, pulp, dentinal tubules, dentinoenamel border.

Поступила 10.11.03

## СТРЕСС-РЕАКЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НА ОПЕРАЦИЮ УДАЛЕНИЯ ЗУБА В ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

*Л.П. Рекова*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучены особенности реагирования сердечно-сосудистой системы на операцию удаления зуба, создающую стрессовую реакцию, у лиц старше 60 лет. Показано определение типа вегетативной нервной системы с помощью индекса Кердо для коррекции эмоционально-болевого стресса у пациентов геронтологической группы.

**Ключевые слова:** стресс-реакция, операция удаления зуба, индекс Кердо.

Любая стоматологическая манипуляция и в особенности хирургическое вмешательство вызывает стрессовые состояния у пациентов. У практически здоровых людей состояние психоэмоционального стресса стимулирует физиологическое развитие адаптационных механизмов без существенных сдвигов в нервной и гуморальной системах. Однако у больных с сердечно-сосудистой патологией, нарушением мозгового кровообращения, склерозом, диабетом возможно провоцирование обострения общей патологии [1–4]. Следовательно, несмотря на наличие эффективных средств для обезболивания на хирургическом стоматологическом приеме у пациентов полностью не исключается возможность возникновения психоэмоционального стресса.

По артериальному давлению и частоте сердечных сокращений можно судить о преобладании влияния симпатического или парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на эмоциональный стресс [5–7].

Целью настоящего исследования было изучение особенностей реагирования сердечно-сосудистой системы на операцию удаления зуба, создающую стрессовую реакцию, у лиц старше 60 лет.

**Материал и методы.** Объектом наблюдения были 45 человек (20 муж., 25 жен.), обратившихся по поводу хронического периодонтита и пародонтита (часто в целях подготовки к протезированию). До осмотра полости рта выясняли имеющиеся общие заболевания, наличие аллергических реакций, употребление лекарственных препаратов накануне. Всем больным трижды измеряли артериальное давление (систолическое и диастолическое) и подсчитывали пульс: до осмотра полости рта, после обезболивания местными анестетиками без вазоконстриктора и через 30 мин после удаления зуба. Частоту пульса считали в течение одной минуты.

Для определения типа вегетативной нервной системы вычисляли индекс Кердо после первого измерения давления и пульса по формуле

$$I = \frac{АД - d}{P},$$

где АД — систолическое артериальное давление;  $d$  — диастолическое и  $P$  — пульс. Полученное число, равное единице, означало сдвиг в сторону преобладания симпатического тонуса, а меньше единицы — в сторону преобладания парасимпатического тонуса.

Полученные данные артериального давления и пульса в трех последовательных измерениях были обработаны статистически.

**Результаты и их обсуждение.** По данным исследования в группе женщин 60–70 лет (15 чел.) систолическое АД до осмотра полости рта составило  $(146,0 \pm 5,8)$  мм рт. ст.; после введения анестетика —  $(140,0 \pm 8,5)$  мм рт. ст., а через 30 мин после удаления зуба —  $(147,0 \pm 5,1)$  мм рт. ст.; а диастолическое — соответственно  $(87,0 \pm 2,9)$ ;  $(86,0 \pm 4,1)$  и  $(86,0 \pm 3,1)$  мм рт. ст.

Таким образом, статистически достоверного резкого увеличения или уменьшения АД и *d* не установлено. Пульс же после анестезии снижался, а после удаления зуба достоверно повышался по сравнению с первым измерением:  $(80,0 \pm 1,3)$ – $(90,0 \pm 2,7)$  уд./мин ( $p < 0,5$ ).

Во второй группе женщин в возрасте 70 лет и старше (10 чел.) АД изменялось в пределах 7–8 мм рт. ст., что не представляло статистической достоверности увеличения или уменьшения ( $p > 0,5$ ). Пульс колебался в пределах 5–6 уд./мин, вначале увеличивался, а затем снижался.

У мужчин 60–70 лет (12 чел.) АД незначительно понижалось после обезболивания и оставалось почти в тех же пределах и после удаления зуба. Пульс достоверно снижался после удаления зуба ( $p < 0,05$ ). У мужчин в возрасте 70 лет и старше (8 чел.) АД достоверно снижалось ( $p < 0,5$ ) после анестезии и несколько повышалось после удаления зуба. Пульс существенно учащался после анестезии и замедлялся после удаления зуба.

При анализе полученных данных установлено, что разница между значениями средних арифметических чисел артериального давления и пульса до и после анестезии во всех случаях указывала на уменьшение давления и пульса после анестезии и их повышение после удаления зуба. Однако статистически вычисленная недостоверность различия обусловлена большой вариабельностью величин у отдельных пациентов при относительно небольшой разнице между средними арифметиче-

скими значениями. Отсюда и большие величины ошибок, и малое значение существенноности разности. Очевидно, что одной из причин могло быть и недостаточное количество наблюдений.

Следует отметить, что систолическое и диастолическое артериальное давление у женщин старше 60 лет было выше, чем у мужчин того же возраста. Это объясняется большей частотой гипертонической болезни у женщин старшего возраста. У женщин реже встречалась брадикардия, а у мужчин чаще наблюдалась тахикардия, что представляет опасность развития ваготонического обморока.

При вычислении индекса Кердо были получены следующие данные. У женщин в возрасте 60–70 лет результат был в виде числа 0,6, у женщин 70 лет и старше приближался к единице (0,9). У мужчин в возрасте 60–70 лет индекс Кердо был в виде 0,65, а у мужчин 70 лет и старше — в виде 1,0. На основании этих данных можно отметить, что у женщин и мужчин в возрасте 60–70 лет преобладал парасимпатический тонус вегетативной нервной системы, а у пациентов старше 70 лет — симпатический.

Таким образом, при амбулаторных хирургических стоматологических вмешательствах у пациентов геронтологической группы важно учитывать преобладающий тонус вегетативной нервной системы, а именно: пациенты с преобладанием парасимпатического тонуса индифферентны к эмоционально-болевному стрессу, а психоэмоциональное напряжение у пациентов с преобладанием симпатического тонуса соответствует острому стрессу. Эта зависимость может быть полезной при обследовании больных в целях выбора оптимального метода обезболивания и снижения психоэмоционального напряжения перед оперативным вмешательством в челюстно-лицевой области. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят расширить представления о механизме обезболивания у лиц пожилого возраста.

### Список литературы

1. Алямовская Е.Н. Психопрофилактика в стоматологии. Новое в стоматологии 2002; 6: 12–13.
2. Мишунин Ю.В., Назаров Н.А., Решедько О.А., Касьянов А.А., Богданова Л.Е., Никифоров А.В. Общее состояние больных перед лечением у стоматолога. Стоматология 2001; 5: 60–62.
3. Волошина Л.И., Рыбалов О.Р. О необходимости купирования психоэмоционального напряжения на стоматологическом приеме. Вісн. стоматології 1997; 4: 655–656.
4. Гришанин Г.Г. Стресс в стоматологии. Харьков: Каравелла, 1998. 168 с.
5. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984. 220 с.
6. Chu Vingjie, Tan Xuenni, Lhang Jinnan. Xian yike daxue xuebao. J. Xian Med. Univ. 1999; 20, 4: 471–473, 488.
7. Lindsay S.J., Jachson C. Fear of routine dental treatment in adults: Its nature and management. Psychology and Health 1993; 8: 135–154.

СТРЕС-РЕАКЦІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ НА ОПЕРАЦІЮ ВИДАЛЕННЯ ЗУБА  
У GERONTOLOGIЧНОМУ АСПЕКТІ

*Л.П. Рекова*

Вивчено особливості реагування серцево-судинної системи на операцію видалення зуба, яка створює стресову реакцію, у осіб, старших за 60 років. Показано визначення типу вегетативної нервової системи за допомогою індексу Кердо для корекції емоційно-больового стресу у пацієнтів геронтологічної групи.

*Ключові слова:* стрес-реакція, операція видалення зуба, індекс Кердо.

CARDIOVASCULAR SYSTEM STRESS-REACTION ON OPERATION OF TOOTH EXTRACTION  
IN GERONTOLOGICAL ASPECT

*L.P. Reкова*

Peculiarities of cardiovascular system reaction on operation of tooth extraction, causing stress-reaction have been investigated in people over 60 years. Definition of the type of vegetative nervous system by means of Kerdo's index for correcting emotional-pain stress in patients of gerontological group has been demonstrated.

*Key words:* stress-reaction, operation of tooth extraction, Kerdo's index.

Поступила 14.11.03

РАСЧЕТ ПРОЧНОСТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК  
АДГЕЗИВНЫХ МОСТОВИДНЫХ ПРОТЕЗОВ

*Р.В. Кузнецов, А.Н. Чуйко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Разработан и теоретически обоснован новый метод расчета прочностных характеристик адгезивных мостовидных протезов, который позволяет учитывать биомеханику системы протез-челюсть для конкретного пациента. Метод работы основан на применении к этой системе современных приемов инженерной дисциплины «Сопротивление материалов».

*Ключевые слова:* адгезивный мостовидный протез, биомеханика системы протез-челюсть, сопротивление материалов.

Мостовидные адгезивные протезы, получающие все более широкое распространение, обязаны своим возникновением и развитием, во-первых, прикладному материаловедению, а во-вторых, адгезивным композиционным материалам. Одним из основных достоинств адгезивных протезов является отсутствие значительного препарирования зубов при их установке, а одним из недостатков — заметно более низкая прочность фиксации на зубах по сравнению с традиционными мостовидными протезами [1, 2]. Это выдвигает более высокие требования к достоверности расчета прочности адгезивных протезов, тогда как их конструкция для математического моделирования является более сложной, чем конструкция традиционных протезов.

Целью настоящего исследования является разработка и теоретическое обоснование нового метода расчета прочностных характеристик адгезивных мостовидных протезов, который позволяет учитывать биомеханику системы протез-челюсть для конкретного пациента.

**Метод.** Метод данного исследования, не ограничиваясь моделью в виде балки, шарнир-

но опертой на двух опорах, исходит из опыта применения современных приемов сопротивления материалов в стоматологии [3]. Он заключается в подходе к зубочелюстному сегменту как к деформируемой системе и использует современную методику трехмерного моделирования.

Рассмотрим протез (рис. 1), состоящий из несущей пластины  $c$ , которая фиксируется на опорных зубах с помощью адгезивных слоев  $a$  и  $b$  и искусственных зубов. При математическом моделировании протез вместе с опорными зубами считается рамочной конструкцией: опорные зубы — идеальными вертикальными стойками (шарнирно оперты в своих нижних концах), а несущая пластина — идеальной горизонтальной балкой, концы которой жестко скреплены с верхними концами стоек.

При разжевывании пищи функциональная нагрузка может быть направлена не вполне вертикально. Разложим ее на три составляющие:  $Q_y$  — вертикальная поперечная составляющая функциональной нагрузки;  $Q_x$  — горизонтальная, действующая в горизонтальной плоскости перпендикулярно оси протеза;

$N_z$  — продольная, действующая вдоль оси протеза. Последней составляющей в расчетах будем пренебрегать, что полностью оправдано при протезировании зубов переднего ряда. Под действием  $Q_y$  протез подвергается сдвигу и изгибу, а опорный зуб испытывает осевое сжатие (от силы  $P$ , равной реакции опоры  $R$ ) и изгиб (от момента, возникающего в зоне прикрепления протеза к зубу). Горизонтальная составляющая нагрузки  $Q_x$ , меньшая по величине, также вызовет некоторый сдвиг и изгиб протеза в горизонтальной плоскости, а опорный зуб будет испытывать сдвиг и изгиб. Продольная составляющая нагрузки  $N_z$ , если она не является пренебрежимо малой, вызовет сжатие-растяжение адгезивного протеза и сдвиг с изгибом зуба. Действие этих силовых факторов оценивается по отдельности начиная с более значимых.

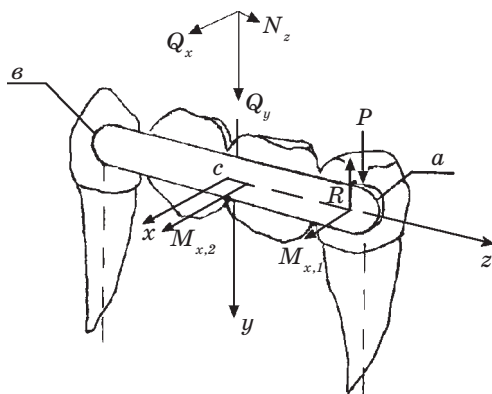


Рис. 1. Рама адгезивного мостовидного протеза: направления координат  $x, y, z$ , нагрузок  $Q_x, Q_y, N_z$ , изгибающих моментов  $M_{x,1}, M_{x,2}$

Предметом расчета, как и в работе [4], является оценка прочности узла соединения протеза с зубом. Однако наш метод в постановке задачи опирается на более реалистичные предположения, чем в [4], где за основу принимается условие о том, что мостовидный протез прикреплен к зубу шарнирно.

Поперечная сила  $Q_y$  и изгибающий момент  $M_{x,1}$ , действующий в сечении протеза, примыкающем к зубу, может передаваться зубу (рис. 1) только путем сдвига и кручения прослойки композиционного материала. Отметим, что в работе [4] учитывается только сдвиг в «фиксирующем соединении».

Рассмотрим соотношение касательных напряжений в соединительном узле от сдвига и кручения, считая, что поперечная сила  $Q_y = F$  действует в средней части протеза, а площадь  $S$  прослойки композиционного материала равна площади круга, вписываемого в коронку зуба при взгляде на зуб с вестибулярной поверхности так, как это показано на рис. 2 (тем самым площадь прослойки занижается, что

идет в запас прочности и применяется только для удобства анализа). Касательные напряжения сдвига от поперечной силы  $P = F/2$ , действующей на соединительный узел, равно

$$\tau_c = F/2S,$$

направлено вниз и распределено по поперечному сечению равномерно (рис. 2). Касатель-

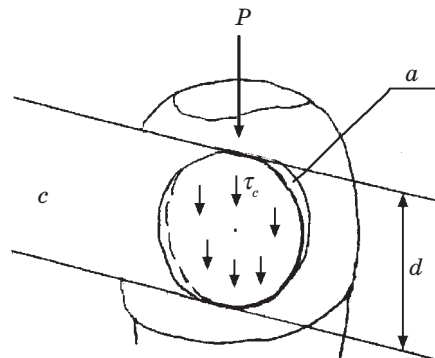


Рис. 2. Равномерное распределение касательных напряжений  $\tau_c$ , вызванных силой  $P$  в поперечном сечении адгезивного слоя

ное напряжение от крутящего момента  $M_k$ , которое распределяется по поперечному сечению по линейному закону от центра к периферии сечения (рис. 3), равно

$$\tau_k = M_k / W_p,$$

где  $W_p$  — момент сопротивления поперечного сечения композиционной прослойки. Опасной будет точка сечения контура А, в которой направления напряжений  $\tau_c$  и  $\tau_k$  совпадают (размерность напряжений — Н/м<sup>2</sup>). Следовательно, максимальное касательное напряжение

$$\tau_{max} = \tau_c + \tau_k = F/2S + M_k / W_p, \quad (1)$$

где площадь кругового сечения,  $S = \pi d^2/4$ , а его момент сопротивления  $W_p = \pi d^3/16$ . Подставляя эти значения в формулу (1), учтем, что, если жесткость опорных зубов и протеза, а также их длины одинаковы (обычно это приближенно выполняется), то значение момента в средней части тела протеза равно  $M_{x,2} = 7Fl/40$ , а в зоне соединения протеза с зубом  $M_{x,1} = 3Fl/40$ . Тогда получим

$$\tau_{max} = 6Fl/5\pi d^3 \cdot (5d/3l + 1). \quad (2)$$

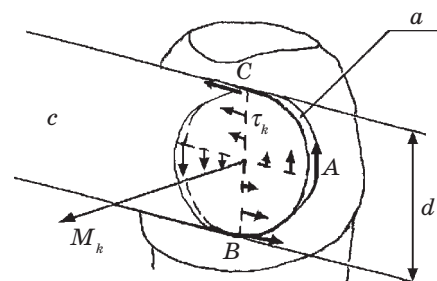


Рис. 3. Распределение в поперечном сечении адгезивного слоя касательных напряжений, создаваемых моментом  $M_k$

Первое слагаемое в скобках отражает степень влияния на величину  $\tau_{\max}$  сдвига, а второе — единицу кручения. Если принять  $l=2d$ , то первое слагаемое в скобках будет равно  $5/6=0,833$ . На самом деле величина момента кручения  $M_k$ , передаваемого прослойке, зависит от условия связи моста с зубом. Мы приняли наименее жесткое из естественных условий ( $M_k=M_{x,1}$ ).

При более жестком условии связи:  $M_k=7Fl/40$  — и первое слагаемое будет равно  $0,357$ . Таким образом, сдвиг составляет только 36–83 % от кручения. Заметим, что в работе [4] кручение согласно модели не учитывалось, и рассмотрение там опирается на менее значимый силовой фактор.

Далее, как и в работе [4], можно принять горизонтальную составляющую функциональной нагрузки  $Q_x$  равной по величине, скажем,  $0,1F$  и вести расчет по формулам этой работы. Но, на наш взгляд, у конкретных пациентов эта составляющая функциональной нагрузки может оказаться сравнимой с величиной нормального напряжения, возникающего в прослойке композиционного материала при эксцентриситете ( $\Delta$ ) действия силы  $P$  (рис. 4). На наличие такого силового фактора указывается в работах [1, 2], где он называется «опрокидывающим моментом». Покажем, как его учесть. Величина изгибающего момента  $M_\Delta$ , действующего в орально-вестибулярной плоскости, равна  $M_\Delta=F\Delta/2$ , и, как видим, зависит и от величины функциональной нагрузки, и от степени несовпадения плоскости протеза с плоскостью опорных зубов. «Обнаружить» этот силовой фактор можно только при использовании трехмерной расчетной схемы. Нормальное напряжение при наличии этого вида нагружения будет изменяться по линейному закону, и его максимальное значение (достигаемое в точках  $B$  и  $C$ ) можно определять по формуле

$$\sigma_{\max} = M_\Delta / W_x = 8F\Delta / \pi d^3. \quad (3)$$

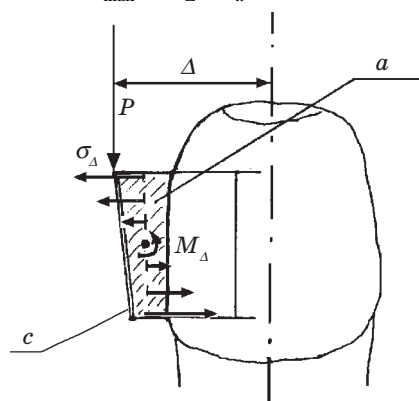


Рис. 4. Распределение касательных напряжений, создаваемых «опрокидывающим моментом» в адгезивном слое

Это значение нормального напряжения нужно алгебраически складывать со значением напряжения от горизонтальной компоненты функциональной нагрузки.

При небольшом отклонении «адгезивной» площадки от вертикали вместо величины  $F$  силы  $Q_y$  следует брать проекцию этой силы на плоскость «адгезивной» площадки. Однако нужно быть внимательными к величине этого отклонения у конкретного пациента: при большом отклонении «опрокидывающий момент» может оказаться противоположным по направлению, определяться плечом, равным не эксцентриситету ( $\Delta$ ), а полуширине протеза и вызвать его кручение.

В любом случае композиционный материал прослойки, создающий неразъемное адгезивное соединение, будет находиться в условиях плоского напряженного состояния в точке  $A$  и в условиях объемного напряженного состояния в точках  $B$  и  $C$ . Оценка критичности таких состояний осложнена тем, что они описываются не скалярной величиной, а тензором деформаций, который может требовать для своего описания до шести независимых скалярных величин:  $\sigma_x, \sigma_y, \sigma_z, \tau_{xy}, \tau_{yz}, \tau_{xz}$ . В таких случаях обычно применяют расчет с использованием так называемых эквивалентных напряжений (по энергетической теории прочности) или вычисляют «напряжение по Мизесу» (как в программах комплексах ANSYS, COSMOS, NASTRAN):

$$\sigma_M = \sqrt{0,5[(\sigma_x - \sigma_y)^2 + (\sigma_y - \sigma_z)^2 + (\sigma_z - \sigma_x)^2] + 6(\tau_{xy}^2 + \tau_{yz}^2 + \tau_{xz}^2)}. \quad (4)$$

Напряжения, рассчитанные по этой формуле в точках  $A, B$  и  $C$ , следует проверить на справедливость условия прочности

$$\sigma \leq [\sigma], \quad (5)$$

где  $[\sigma]$  — допускаемое напряжение, определяемое как разрушающее, деленное на коэффициент запаса прочности. В точке, где эти напряжения максимальны, ожидается разрушение либо возникновение трещин, снижающих долговечность адгезивного протеза.

Специфика нашей задачи практического расчета позволяет предложить критерий типа (5) применительно к более простой и наглядной величине максимального касательного напряжения (1)–(2), сохраняя в большинстве случаев в ее составе только наиболее значимый фактор — крутящий момент.

Итак, результаты данной работы позволяют решать следующие задачи:

- проверка прочности адгезивного слоя при известных нагрузке и размерах поперечного сечения по критерию

$$\tau_{\max} \leq [\tau], \quad (6)$$

где  $[\tau]$  — допускаемое касательное напряжение;

- определение допускаемой из условия прочности функциональной нагрузки (при из-

вестном диаметре и заданном допускаемом напряжении)

$$M_{\max} \leq W_p [\tau]; \quad (7)$$

• подбор минимально допустимых размеров поперечного сечения адгезивного слоя, т. е. определение полярного момента сопротивления по наибольшему моменту в опасном сечении и выбранному допускаемому напряжению:

$$W_p \geq \frac{M_{\max}}{[\tau]}, \quad (8)$$

а затем определение диаметра слоя композиционного материала с учетом того, что

$$W_p = \frac{\pi d^3}{16};$$

• имея основные конструктивные параметры для адгезивного протеза конкретного пациента и используя (5) или (6), определение того, какой прочностью должен обладать композиционный материал.

**Обсуждение.** Проверим на данных работы [4] прочность соединения некоторого адгезив-

ного протеза, приняв  $F=200$  МПа, допускаемое касательное напряжение  $[\tau]=10$  МПа, диаметр композиционного слоя  $d=5$  мм, что соответствует площади  $S=19,6$  мм<sup>2</sup> (в работе [4] за максимальную принята площадь 20 мм<sup>2</sup>) и моменту сопротивления  $W_x=12,27$  мм<sup>3</sup>. Расстояние между опорными зубами примем более близким к реальному значению  $l=17$  мм. Подставив все необходимые данные в формулу (2), получим  $\tau_{\max}=16,52$  МПа, из которых  $\tau_c=6,13$  МПа (в работе [4]  $\tau_c=5,00$  МПа) и  $\tau_k=10,39$  МПа. Таким образом, возникающие касательные напряжения в 1,65 раза превосходят допускаемые и условия прочности не удовлетворяются.

Таким образом, предлагаемый новый метод расчета прочностных характеристик адгезивных протезов позволяет учитывать реальные особенности мостовидного протеза конкретного пациента и более обоснованно выбирать применяемые материалы по их прочностным свойствам.

#### Список литературы

1. Петрикас О.А. Современные щадящие методы исправления дефектов зубных рядов. Часть 1. Новое в стоматологии 1998; 5 (Спец. выпуск). 104 с.
2. Жулев Е.Н. Несъемные протезы: Теория, клиника и лабораторная техника. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1995. 365 с.
3. Chuiko A. Peculiarities of modeling and analysis of stressedly-deformed condition in elements of tooth-and-jaw system. Proceedings of the 13<sup>th</sup> Conference of the European Society of Biomechanics. ACTA of Bioengineering and Biomechanics 2002; 4, 1: 805–806.
4. Жданов В.Е., Ковальчук И.С., Клемин В.А., Озерова Т.Л. Обоснование конструкции адгезивных мостовидных протезов по границе соприкосновения с зубом. Вісн. стоматології 2001; 3: 18–20.

#### ОБЧИСЛЕННЯ МІЦНЕВИХ ХАРАКТЕРИСТИК АДГЕЗИВНИХ МОСТОВИДНИХ ПРОТЕЗІВ

*Р.В. Кузнецов, О.Н. Чуйко*

Розроблено та теоретично обґрунтовано новий метод обчислення міцневих характеристик адгезивних мостовидних протезів, який дозволяє враховувати біомеханіку системи протез–щелепа для конкретного пацієнта. Метод роботи базується на застосуванні до цієї системи сучасних прийомів інженерної дисципліни «Опір матеріалів».

**Ключові слова:** адгезивний мостовидний протез, біомеханіка системи протез–щелепа, опір матеріалів.

#### CALCULATION OF STRENGTH CHARACTERISTICS OF ADHESIVE DENTAL BRIDGES

*R.V. Kuznetsov, A.N. Chuiko*

A new calculation method of strength characteristics of adhesive dental bridges enabling taking into consideration the biomechanics of the denture–jaw system of the given patient has been developed and theoretically grounded. The mode of operation is based on up-to-date methods of the engineering discipline Strength of Materials applied to this system.

**Keys words:** adhesive dental bridges, biomechanics of the denture–jaw system, strength of materials.

Поступила 12.11.03

# ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

## ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ФУЗИОННЫХ РЕЗЕРВОВ

*А.В. Яворский*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Представлены результаты исследования возрастной динамики фузионных резервов. Показано значительное снижение величины фузионных резервов детей и подростков в последнее десятилетие.

**Ключевые слова:** *бинокулярное зрение, дети, подростки, фузия.*

В настоящее время в Украине отмечено явное снижение зрительных функций у детей и подростков, что обусловлено значительным усложнением современного визуального окружения [1–3]. Эта ситуация представляется достаточно тревожной, поскольку функциональные возможности зрительной системы во многом ограничивают выбор профессии, пригодность к службе в армии, управление автомобилем.

Неотъемлемой частью полноценного функционирования зрительной системы является бинокулярное зрение, под которым следует понимать объединенную деятельность сенсорных и моторных систем обоих глаз, обеспечивающую одновременное направление зрительных осей на объект фиксации, слияние монокулярных изображений этого объекта в единый зрительный образ и локализация его в соответствующее место пространства. Показатели бинокулярного зрения в норме существенно выше, чем монокулярные. Особенно наглядно преимущества бинокулярного зрения выступают при оценке трехмерной формы объектов и их абсолютной и относительной удаленности. Стимулом бинокулярной фиксации объекта служит постоянная тенденция зрительной системы к преодолению диплопии и одиночному видению.

Бинокулярное зрение постепенно вырабатывается у детей с момента рождения и достигает своего полного развития к 15–16 годам. Существование и нормальная функция бинокулярного зрения, естественно, возможны только при достаточной остроте зрения обоих глаз и отсутствии значительной анизейконии, а также при способности к одновременному видению (слиянию, фузии) обоими глазами.

Бинокулярная фузия — это процесс интеграции сигналов от двух сетчаток, заканчивающийся формированием единого видимого образа, который лучше всего соответствует данной паре сетчаточных проекций. Стиму-

лом возникновения фузионных движений является диспаратность ретинальных изображений, а целью — перенесение изображений на корреспондирующие участки сетчаток [4, 5].

Фузионная способность сохраняется лишь в некоторых пределах схождения или расхождения зрительных осей. Эти пределы обозначают амплитуду, ширину фузии, или фузионные резервы. Амплитуда фузии определяется той максимальной величиной конвергенции и дивергенции, при которой еще возможно бинокулярное слияние. О состоянии фузии можно судить по величине фузионных резервов. Последние обеспечивают возможность слияния монокулярных изображений фиксируемого объекта, расположенного в широком диапазоне расстояний — от бесконечности до ближайшей точки конвергенции.

В последние десятилетия практически отсутствуют работы, в которых исследуется возрастная динамика фузионных резервов зрительной системы. Имеются лишь отдельные публикации, не охватывающие всего периода обучения детей и подростков в школе, что не дает возможности установить основные закономерности формирования бинокулярной зрительной системы под действием современной визуальной нагрузки.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение возрастной динамики фузионных резервов.

**Материал и методы.** Для оценки возрастной динамики фузионных резервов проведено исследование 990 школьников (495 муж. и 495 жен. пола) в возрасте от 7 до 15 лет и 1665 подростков (564 муж. и 1101 жен. пола) в возрасте от 16 до 19 лет. Фузионные резервы у всех испытуемых определяли как для дали, так и для близи с помощью призмы Гершеля [6].

Исследование фузионных резервов осуществляли следующим образом: перед одним из

глаз испытуемого располагали призму Гершеля, после чего он двумя глазами смотрел на фиксируемый текст, расположенный на расстоянии 5 м (при определении фузионных резервов для дали) или 33 см от глаз (при определении фузионных резервов для близи). При медленном вращении валика призмённых компенсаторов происходило усиление действия призм, расположенных основанием к носу, процесс продолжался до тех пор, пока не появлялось двоение текста. В этом положении отмечалась суммарная сила призм, что и являлось резервом дивергенции (т. е. резервом, обеспечивающим максимальную возможность разведения зрительных осей с сохранением бинокулярного слияния). Исследования повторяли, но валики компенсаторов вращали в другую сторону, т. е. с усилением действия призм основанием к виску. Суммарная сила призм, при которой текст начинал двоиться, указывала на резерв конвергенции — максимальной возможностью сведения зрительных осей с сохранением бинокулярного слияния.

**Результаты и их обсуждение.** В таблице представлены средние значения фузионных резервов разных возрастных групп детей и подростков мужского и женского пола. Разделение испытуемых по полу обусловлено особенностями возрастной физиологии мужского и женского организма [7]. Известно, что на некоторых этапах развития девочки опережают мальчиков на год и даже более, что относится и к зрительной системе, поэтому анализ полученных результатов проведен отдельно для групп лиц мужского и женского пола.

По данным, приведенным в таблице, очевидно, что конвергентные фузионные резервы имеют тенденцию к незначительному росту начиная с 7 и до 15 лет как в группе мальчиков, так и в группе девочек. Причем средние значения конвергентных и дивергентных резервов как для дали, так и для близи совершенно не соответствуют данным, приведенным в литературе. По данным, представленным в работе [8], в норме у подростков 17–

20 лет конвергентные фузионные резервы для близи равны 25,5 пр. дпт., а дивергентные — 19,2 пр. дпт. Для дали эти величины меньше: соответственно 20,6 и 10,4 пр. дпт. У детей семилетнего возраста конвергентные фузионные резервы составляют 16,6 пр. дпт., а дивергентные — 5,2 пр. дпт., у детей старше 7 лет — 25,5 и 9,6 пр. дпт. соответственно.

В работе [9] показано, что у эметропов с возрастом увеличиваются конвергентные резервы, причем значительный сдвиг отмечается начиная с 10 лет. Так, в возрасте 7–9 лет они составляют 18,4 пр. дпт., а к 14–15 годам — 29,4 пр. дпт. Дивергентные резервы также имеют тенденцию к увеличению, но степень увеличения их значительно ниже по отношению к конвергентным. Разница в увеличении конвергентных резервов между этими возрастными группами составляет 11,0 пр. дпт., а дивергентных — всего лишь 1,7 пр. дпт. Соответственно меняется и ширина фузии, а соотношение между конвергентными и дивергентными резервами в младшей возрастной группе составляет 1,4:1,0; в старшей — 2,0:1,0.

Проанализировав данные наших исследований, приведенные в таблице, можно отметить, что максимальная разница в фузионных резервах между теми же возрастными группами (7–9 и 14–15 лет) составляет всего 1,1 пр. дпт. для мальчиков и 1,9 пр. дпт. для девочек (для дали и близи). Соотношение между конвергентными и дивергентными резервами для дали в младшей возрастной группе составляет 3,0:1,0, а в старшей — 6,0:1,0. Для близи эти соотношения практически сохраняются и составляют 3,4:1,0 и 5,0:1,0 соответственно. Полученные нами результаты существенно отличаются от данных литературы. Соотношения между фузионными резервами от младшей группы к старшей возрастают и значительно превышают данные, полученные другими авторами. Кроме того, абсолютные значения резервов и их возрастная динамика существенно изменились. Максимальные значения как конвергентных резервов, так и дивергентных намного ниже

*Средние значения фузионных резервов в разных возрастных группах детей и подростков*

Возраст, годы	Мальчики				Девочки			
	ФРК		ФРД		ФРК		ФРД	
	даль	близь	даль	близь	даль	близь	даль	близь
7–9	8,8±0,4	11,2±0,4	2,8±0,3	3,3±0,1	9,6±0,5	12,4±0,2	3,3±0,4	4,2±0,2
10–11	10,7±0,4	13,3±0,2	3,9±0,4	4,1±0,2	10,8±0,4	13,5±0,4	4,5±0,4	5,1±0,3
12–13	10,8±0,5	14,1±0,3	1,3±0,2	2,1±0,4	10,9±0,5	13,3±0,1	1,2±0,2	2,0±0,2
14–15	9,9±0,6	12,1±0,2	1,5±0,3	2,3±0,3	11,7±0,5	14,3±0,6	2,0±0,3	3,0±0,2
16–17	8,3±0,5	10,2±0,5	2,1±0,2	2,3±0,2	8,3±0,4	9,5±0,1	10,7±0,3	2,1±0,1
18–19	8,8±0,8	11,9±0,2	2,9±0,3	3,3±0,3	8,7±0,5	11,0±0,6	2,0±0,2	3,8±0,2

*Примечание.* ФРК — конвергентные фузионные резервы; ФРД — дивергентные.

существующих возрастных норм и абсолютный прирост резервов с возрастом очень маленький (1,0–2,0 пр. дпт. — по нашим данным в сравнении с 11,0 пр. дпт., полученными ранее другими авторами). Конвергентные фузионные резервы у современных детей и подростков в 2,0–2,5 раза меньше, чем были 15–20 лет назад, а дивергентные — в 4–5 раз.

Ранее считалось, что средние величины фузионных резервов имеют существенные возрастные различия в сторону роста, причем увеличение ширины фузии происходит вследствие увеличения положительных резервов, тогда как отрицательные резервы устанавливаются еще в раннем детском возрасте и в дальнейшем лишь незначительно увеличиваются. В наших исследованиях после некоторого роста конвергентные фузионные резервы начинают снижаться и к 18–19 годам равны или даже меньше тех, что были в 7–9 лет. Дивергентные фузионные резервы ведут себя аналогично конвергентным, увеличиваясь до 12–13 лет, а затем снижаясь до исходной величины.

Сложность современной ситуации обусловлена тем, что с развитием ребенка увеличивается его потребность в рассматривании близких предметов, а у учащихся добавляется еще и некоторая зрительная нагрузка вблизи, возрастающая с каждым годом и требующая увеличения конвергентных движений. Таким образом, с одной стороны, потребность в фузионных резервах с возрастом увеличивается, поскольку идет усложнение зрительных

задач, дети и подростки сталкиваются с нетрадиционными носителями визуальной информации (телевизор, компьютер, миниатюрные электронные развлечения), а с другой — реальные значения резервов снижаются, что не может ни приводить к нарушениям в бинокулярной зрительной системе.

Как показали исследования у лиц, выполняющих напряженную зрительную работу на близком расстоянии, работоспособность находится в прямой зависимости от величины конвергентных фузионных резервов [10]. Качество выполнения производственных заданий также напрямую зависит от величины конвергентных фузионных резервов. При плохих результатах труда на близком расстоянии они составляли 8,75 пр. дпт., а при хороших — 22,25 пр. дпт.

Следовательно, современные дети и подростки запрограммированы на плохие результаты зрительного труда и низкую зрительную работоспособность, поскольку имеют низкие значения фузионных резервов.

#### Выводы

1. Возрастная динамика фузионных резервов современных детей и подростков существенно отличается от той, которая наблюдалась 10–15 лет назад.

2. Низкие значения фузионных резервов современных детей и подростков свидетельствуют о слабости бинокулярных функций, что может быть причиной низкой зрительной работоспособности и астенопических жалоб.

#### Список литературы

1. Кочина М.Л. Роль качества визуальной нагрузки в процессе формирования зрительной системы детей и подростков. Гигиена населенных мест. К., 1999; 35: 416–424.
2. Кочина М.Л., Подригало Л.В., Яворский А.В. и др. Современные факторы визуального воздействия и их влияние на зрительный анализатор школьников. Междунар. мед. журн. 1999; 2: 133–135.
3. Кочина М.Л., Яворский А.В., Маслова Н.М. Визуально-агрессивное окружение ребенка и «школьная миопия». Гигиена населенных мест. К., 2001; 38, II: 355–357.
4. Аветисов Э.С. Сопутствующее косоглазие. М.: Медицина, 1977. 312 с.
5. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М.: Медицина, 1998. 416 с.
6. Сомов Е.Е. Введение в клиническую офтальмологию. СПб.: Изд-во ПМИ, 1991. 199 с.
7. Физиология подростка. М.: Педагогика, 1988. 208 с.
8. Мирецкая В.О. Нарушение артериофтальмического давления, конвергенции и аккомодации в динамике закрытой травмы мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1979. 27 с.
9. Адигезалова-Полчаева К.А. Фузионные резервы у детей различного возраста в зависимости от характера рефракции. Офтальмол. журн. 1974; 5: 381–383.
10. Осипов Г.И., Розенблюм Ю.З. О снижении производительности труда стереофотограмметристов и их профотбор. Вестн. офтальмологии 1982; 4: 68–71.

#### ВІКОВА ДИНАМІКА ФУЗІЙНИХ РЕЗЕРВІВ

*О.В. Яворський*

Представлено результати дослідження вікової динаміки фузійних резервів. Виявлено значне зменшення величини фузійних резервів дітей та підлітків в останнє десятиріччя.

**Ключові слова:** бінокулярний зір, діти, підлітки, фузія.

#### AGE DYNAMICS OF FUSION RESERVES

*A.V. Yavorsky*

The results of age dynamics fusion reserves research have been submitted. Significant decrease in size of fusion reserves at children and teenagers in last decade has been shown.

**Key words:** binocular vision, children, teenagers, fusion.

Поступила 23.12.03

## ВОПРОСЫ ПРЕПОДАВАНИЯ

### ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В США II. ФУНКЦИИ И СТРУКТУРА МЕДИЦИНСКИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

*Н.А. Клименко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Как известно, американские университеты и их колледжи автономны в создании образовательных программ, а соответствие этих программ конкретным требованиям устанавливается путем аккредитации соответствующими национальными неправительственными органами. В медицинском образовании это осуществляется Связующей комиссией по медицинскому образованию (LCME), созданной в 1942 г. Ассоциацией американских медицинских колледжей (ААМС) и Советом по медицинскому образованию (СМЕ) Американской медицинской ассоциации (АМА) как раз в целях аккредитации медицинских образовательных программ, ведущих к степени доктора медицины (M.D.) в США и Канаде. В 70-е гг. XX в. установлена связь с Комиссией по аккредитации канадских медицинских школ (САСМС) для совместной аккредитации M.D. программ в Канаде. LCME признан аккредитирующим органом для этих программ медицинскими школами и университетами, к которым они принадлежат, а также Секретарем по образованию США, Конгрессом США в различных законах, связанных со здравоохранением, штатами США, провинциальными (Канада) и территориальными лицензионными советами.

Исторической и уникальной обязанностью медицинской школы является отбор и дача образования студентам-медикам, достигающая кульминации в присуждении степени M.D. Чтобы осуществлять это, школа должна обеспечить соответствующие ресурсы, включая преподавательский состав и средства, достаточные для выполнения предложенного ею учебного плана и достижения стандартов LCME. Учебный план должен быть разработан так, чтобы вложить в выпускников знания, умения и навыки, фундаментальные в медицинской практике. Кроме того, учебный план должен на всю жизнь выработать привычку учиться,

преданность делу и ценности и отношение, присущие сострадательному врачу.

Расширение сферы ответственности медицинской школы на другие образовательные программы зависит от ее ресурсов и образовательных ресурсов сообщества школ (программ). LCME считает важными для образования медицинских студентов программы медицинского образования выпускников (резидентуры), с тем чтобы преподаватели каждой из школ (программ) вносили вклад в разработку и передачу новых знаний. Учебный план для степени M.D. должен быть дополнен периодом последиplomного медицинского образования для того, чтобы подготовить врача к самостоятельной медицинской практике. Резиденты в последиplomных обучающих программах являются важным ресурсом для клинического образования медицинских студентов. Медицинская школа также должна вносить вклад в интеллектуальный рост студентов и преподавателей путем научной деятельности, включая исследование в биомедицинских науках, культурных и поведенческих аспектах медицины, медицинском обслуживании, политике в медицине, профилактической медицине и поддержании здоровья, а также в процессе самого медицинского образования.

Другие образовательные программы, проводимые медицинскими школами или относящимися к ним институтами, которые вносят вклад в обогащение среды для додипломного медицинского образования, включают в себя последиplomные стажировки, образование со степенью в теоретических медицинских науках, непрерывное образование врачей и образование в других здравоохраненческих и смежных здравоохраненческих профессиях. В то время как оконченное медицинское образование является безусловным для преподавания клинической медицины, последиplomные стажировки в биомедицинских науках и клинических

субспециальностях вносят вклад в развитие науки и подготовку преподавателей для будущих врачей. Будущие преподаватели и исследователи в фундаментальных медицинских науках готовятся через программы в образовании со степенью, ведущие к степеням магистра наук (Master of Science, M.S.), доктора философии (Doctor of Philosophy, Ph.D.) или доктора наук (Doctor of Science, Sc.D.). Появились многие программы, открывающие дополнительные возможности для медицинских студентов, чтобы расширить им выбор, включая M.D./J.D., M.D./M.B.A., M.D./M.P.H. программы\*. Медицинские школы обеспечивают лидерство в программах непрерывного образования, поддерживающих и увеличивающих знания и умения практических врачей. Они участвуют также в программах образования других специалистов в областях здравоохранения, в образовании и обучении представителей смежных здравоохранению профессий и в других программах университета в целом.

В дополнение к осуществлению или участию в других, кроме M.D., программах преподаватели-клиницисты медицинской школы обычно обеспечивают профессиональное обслуживание пациентов. Оно может включать в себя непосредственную помощь, такую, как выполнение специальных исследований или процедур. Эта деятельность не только вносит вклад в поддержание и повышение умений клиницистов, но и имеет фундаментальное значение в развитии таких навыков у обучающихся врачей; клиническое образование вырабатывает у студентов постепенно возрастающую ответственность за ведение пациентов под присмотром. Упомянутое составляет необходимую среду для медицинских студентов в обучении практической медицине, а также помогает удовлетворять местные, региональные и национальные потребности в обслуживании пациентов.

**Аккредитация и LCME.** *Цель и ответственность.* Процесс аккредитации предназначен для определения и сертификации достижений и поддержания минимальных стандартов образования. Аккредитация является добровольной и проводится по запросу институтов или программ, желающих аккредитоваться.

Главная обязанность LCME — установить образовательное качество аккредитируемых программ, непосредственно служа интересам широкой общественности и вовлекаемых студентов. Исторически лицензирующие органы США и Канады приняли степень M.D. из программы, аккредитируемой LCME как необходимое предварительное условие выдачи ли-

цензии. Перечень аккредитованных программ, публикуемый ежегодно LCME, обеспечивает информацию, полезную при выборе личного врача пациентами или медицинской школы абитуриентами. Процесс оценки и аккредитации LCME помогает институтам определить действенное распределение их усилий и ресурсов. LCME поощряет институты с аккредитованными M.D. программами к поддержке за счет их существующих ресурсов других образовательных программ, включая последипломное образование и непрерывное образование врачей, смежное здравоохранению образование, образование со степенью в биомедицинских науках, здравоохранении, научных исследованиях и др., хотя пределы ответственности LCME лимитированы M.D. программой. LCME фокусируется на одном направлении деятельности медицинской школы или учебного здравоохраненческого центра, но он также учитывает вклад других видов деятельности в качестве M.D. программы. Другие образовательные программы аккредитируются соответствующими программными органами и региональными ассоциациями, которые аккредитуют институты в целом.

*Состав LCME.* LCME состоит из 17 членов — преподавателей и администраторов медицины, практических врачей, представителей общественности и студентов-медиков. ААМС и СМЕ АМА назначают по 6 профессиональных членов и по одному студенту с правом голоса. LCME назначает двух голосующих общественных членов, а САСМС — одного члена с правом голоса. Членов комиссий LCME по обследованию институтов и программ приглашают на основе их интереса и знания современного медицинского образования. Члены LCME и комиссий по обследованию служат LCME без компенсации, за исключением штата LCME и ограниченной компенсации внештатным секретарям комиссий по обследованию. LCME обычно собирается на 2 дня в квартал. Поездки на места обычно занимают 3–4 дня. LCME может собираться по необходимости касательно особых проблем.

*Процесс аккредитации.* Процесс аккредитации включает в себя институтскую самооценку, подготовку базы данных с внесением программы медицинского образования и выезд на место команды профессионалов, отобранных секретариатом LCME. Обычно этот процесс повторяется через 7 лет. Создатели аккредитируемых программ не привлекаются к аккредитационному обследованию, а расходы на поездки комиссий на места возмещаются LCME. Для программ, находящихся в процес-

\*J.D. — Doctor of Justice, доктор юстиции; M.B.A. — Master of Business Administration, магистр управления делом; M.P.H. — Master of Public Health, магистр здравоохранения.

се развития, но еще не аккредитованных условно (см. ниже), LCME требует плату за администрирование обследования и возмещения расходов на выезд на место. Расходы на консультативные выезды в школы, намеревающиеся подавать заявку на аккредитацию, также возмещаются заведениями.

*Стандарты.* Аккредитационный статус M.D. программ определяется исключительно LCME. Чтобы аккредитоваться, программа должна соответствовать национальным стандартам (см. ниже), установленным LCME.

LCME разрабатывает свои стандарты для аккредитации через процесс изучения и обсуждения, включая общественные слушания. Чтобы обеспечить широкое обсуждение, к участию в нем привлекаются общественность, студенты и преподаватели медицинских школ, практические врачи, администраторы медицинских заведений, больниц и университетов. Подкомиссия по стандартам LCME обязана постоянно продолжать разработку и оценку стандартов. Существенные изменения в стандартах должны быть одобрены Исполнительным советом ААМС и СМЕ АМА, а в Канаде — Ассоциацией канадских медицинских колледжей (АСМС) и СМЕ Канадской медицинской ассоциации (СМА).

*Типы аккредитации и действия, являющиеся предметом апелляции.* Аккредитация, присуждаемая LCME, может быть полной и условной. Установившиеся программы подлежат полной аккредитации на семилетний срок, развиваемые программы — условной аккредитации, обычно на один год при условии обновления. В год, когда набранный класс студентов по плану выпускается, развиваемая программа становится подлежащей полной аккредитации.

LCME отвечает на запросы об информации и помощи от создателей новых M.D. программ предоставлением печатных материалов, консультативными совещаниями и выездами на место. В целях оценки, для начальной условной аккредитации, школа должна прислать документацию, включая базу данных медицинского образования, чтобы показать, что предлагаемая программа может соответствовать стандартам для аккредитации ко времени, когда установленное количество студентов первого курса будет принято. После рецензирования и принятия документов LCME принимает решение о готовности к планированию поездки комиссии по обследованию. Основываясь на заполненном данными предобследования вопроснике и отчете комиссии по обследованию, LCME определяет, присуждать или нет начальную условную аккредитацию. Присуждение начальной аккредитации не может производиться ретроактивно.

Будучи условно аккредитованной, M.D. программа ежегодно переоценивается подобным образом на продление условной аккредитации, до года выпуска набранного класса. В этот год проводится полное обследование. Готовясь к нему, заведение должно провести самоанализ и приготовить полную базу данных. Основываясь на рассмотрении базы данных, самоанализа и результатов обследования, LCME решает, присуждать ли полную аккредитацию.

Как указывалось, стандартный срок полной аккредитации — 7 лет. К концу этого срока, от программ, которые были полностью аккредитованы, требуется прислать базу данных и провести самоанализ до выезда на место комиссии по обследованию. LCME определяет аккредитацию программы после рассмотрения базы данных, самоанализа и отчета комиссии по обследованию. Во время срока аккредитации LCME может потребовать один или больше отчетов о прогрессировании или проводить кратковременные промежуточные повторные выезды, чтобы оценить состояние дел по вопросам, вызывающим особое беспокойство.

Поводами для апелляции являются отказ в условной или полной аккредитации, испытательный срок или отозвание аккредитации. LCME назначает испытательный срок на некоторый период времени, в течение которого недостатки программы могут быть исправлены. Имеются определенные процедуры для апелляции.

Если LCME устанавливает программе испытательный срок, отказывает или отзывает аккредитацию, программа должна уведомить всех вовлеченных студентов, вновь принятых и абитуриентов, об изменении в аккредитационном статусе.

*Мониторинг аккредитованных программ.* Как указывалось, условно аккредитованные программы присылают обновленные базы данных и обследуются путем выезда комиссии на место каждый год до того, как становятся подходящими для полной аккредитации. Полностью аккредитованным программам в интервале между обследованиями могут быть предложены промежуточный выезд на место, присылка отчетов о прогрессе в проблемах, обнаруженных во время предыдущего обследования, или ответов на вопросник LCME, касающийся ежегодного обзора программ. Подробный финансовый и образовательный вопросники посылают ежегодно в каждую школу, находящуюся в ведении LCME. Обобщенные данные, извлеченные из этого вопросника, анализируются штатом АМА и ААМС и публикуются в ежегодном образовательном номере «Journal of the American Medical Association». Издание ААМС «Directory of American Medical Education»,

а также Web-страница LCME ([www.lcme.org](http://www.lcme.org)) перечисляют аккредитованные программы в США и Канаде.

Исполнительный комитет LCME ежегодно делает обзор наглядных данных, сравнивая каждое заведение со всеми другими школами, оценивает данные каждого заведения в динамике за несколько лет подряд и докладывает о пунктах, требующих действия, LCME.

**Стандарты для аккредитации М.Д. программ.** В целом стандарты для аккредитации М.Д. программ предполагают, что их выпускники будут подготовлены к тому, чтобы поступить и закончить последипломное медицинское образование, быть пригодными к выдаче им лицензии, обеспечить компетентную медицинскую помощь и иметь образовательный фон, необходимый для непрерывного обучения.

Аккредитация присуждается на основе решения о наличии соответствующего равновесия между величинами ежегодного набора студентов и общими ресурсами программы, включая преподавателей, физические средства и бюджет.

Аккредитация дается только тем программам, которые юридически уполномочены соответствующим законом обеспечивать программу образования сверх среднего образования. Медицинская школа должна быть составной частью университета, имеющего другие программы — выпускные и с профессиональной степенью. Она должна быть частью неприбыльного университета или учреждена как неприбыльный институт правительства, в юрисдикции которого он находится. Если она не является частью университета, то такая независимая школа должна иметь совет правления, образованный лицами, не имеющими личного или денежного интереса, или другого конфликта интересов в функционировании заведения, связанных с ним больниц или любых относящихся предприятий.

Администраторы и преподаватели должны назначаться советом правления медицинской школы или ее университета либо с его разрешения. Главное должностное лицо медицинской школы, обычно именуемое «декан», должно иметь свободный доступ к президенту университета или другому должностному лицу университета, на которое возложена конечная ответственность за медицинскую школу, и другим должностным лицам, что касается необходимости выполнения обязанностей декана.

Декан должен быть квалифицированным с точки зрения образования и опыта, чтобы обеспечивать лидерство в медицинском образовании, преподавательской деятельности и научных исследованиях, в помощи пациентам. Декан должен иметь помощь таких ассо-

цированных деканов и помощников декана и штата, которые необходимы для управления набором, делами студентов, учебными делами, последипломным образованием, непрерывным образованием, взаимосвязью с больницами, научными исследованиями, бизнесом и планированием, и увеличением фондов.

Способ, в который медицинская школа организована, включая обязанности и права административных должностных лиц, преподавателей, студентов и комиссий, должен быть опубликован в уставе медицинского заведения или университета. Комиссионная структура является обычным механизмом вовлечения преподавателей и др. в решения, касающиеся наборов, продвижений, учебного плана, библиотеки и научных исследований и т. д.

Некоторые университеты\* с программами в областях здравоохранения в дополнение к медицине имеют должность вице-президента по делам здравоохранения или подобно обозначенную должность. Если такая должность существует, то должно быть точное разграничение полномочий и обязанностей вице-президента по делам здравоохранения, декана медицинской школы, преподавательского состава и директоров других составных частей медицинского центра и университета.

В определении соответствующей организации ударение должно быть сделано на важности коллегиальности преподавательского состава, ответственного за додипломное и непрерывное медицинское образование. Предпочтение должно быть отдано привлечению преподавателей, имеющих множественные учебные обязанности в нескольких образовательных программах всего университета, так чтобы обеспечить каждую образовательную программу адекватными преподавательскими ресурсами. Должно быть принято решение о способности отдельного преподавателя или совокупности преподавателей обеспечить потребности каждой из нескольких связанных со здоровьем или других учебных программ университета и о целесообразности объединения усилий преподавателей.

**Образовательная программа для степени М.Д. Продолжительность.** Программа медицинского образования, ведущая к степени М.Д., должна занимать по меньшей мере 130 нед обучения, предпочтительно расписанных минимум на четыре календарных года.

**Разработка и управление.** Преподавательский состав программы ответственен за разработку, внедрение и оценку учебного плана. Должна быть интегрированная институтская ответственность за разработку и управление стройным и скоординированным учебным

\*Как, например, Университет Цинциннати.

планом. Главное должностное лицо по учебной работе\* должно обладать достаточными ресурсами и полномочиями, данными ему институтом, чтобы выполнять эту обязанность. Учебный план программы, ведущей к степени M.D., должен быть разработан так, чтобы обеспечить общее профессиональное образование и понимание того, что одного этого недостаточно для подготовки выпускника к самостоятельной, без руководства, практике. Медицинские школы должны оценивать эффективность образовательной программы путем документирования достижений студентов и выпускников достоверными и логически последовательными способами, показывающими параметры, которым отвечают цели учебного заведения и программы.

Комиссия, ответственная за учебный план, должна уделять особое внимание достаточности требуемого объема работы студентов. Она должна провести мониторинг содержания, даваемого каждой дисциплиной, на предмет полноты, конкретности и систематичности знаний по этой дисциплине. Цели, содержание и методы педагогики, используемые в учебном плане, должны быть предметом периодической переоценки. Излишества и неполнота в учебном плане, установленные при переоценке, должны быть устранены.

В оценке качества программ путем разнообразных замеров учебные заведения должны предусматривать оценку студентами их курсов и преподавателей, а также другие показатели, такие, как данные успеваемости студентов, прогрессирования в учебе, выполнения требований программы, прием в резидентуру, постдипломные успехи, лицензирование выпускников и др. Результаты таких оценок должны использоваться для определения того, насколько хорошо учебные заведения выполняют свои задачи, и оценки необходимости усовершенствования программы. Школы также должны оценивать успехи своих студентов и выпускников, исходя из национальных норм достижений.

*Содержание.* Преподавательский состав медицинского факультета ответственен за составление учебного плана, который позволяет студентам изучить фундаментальные принципы медицины, приобрести навыки критического суждения, основанные на наблюдении и опыте, и развить способность разумно использовать знания и умения в разрешении проблем здоровья и болезни. Кроме того, учебный план должен быть разработан так, чтобы студенты приобретали понимание научных концепций, лежащих в основе медицины. При разработке учебного плана преподаватели должны вводить современные достижения в

фундаментальных и клинических науках, включая лечение и технологии, изменения в понимании болезни и влияние социальных потребностей на медицинскую помощь.

Учебный план не может быть всеохватывающим. Однако он должен включать в себя фундаментальные медицинские науки, разнообразие клинических дисциплин, этические, поведенческие и социально-экономические предметы, относящиеся к медицине. Должен быть представлен материал по медицинской этике и человеческим ценностям. Преподаватели должны воспитывать у студентов способность учиться путем целенаправленного самостоятельного обучения на протяжении всей их профессиональной жизни.

Учебный план должен включать в себя современное содержание таких дисциплин, как анатомия, биохимия, физиология, микробиология и иммунология, патология, фармакология и лекарственные средства, профилактическая медицина. Обучение этим фундаментальным наукам должно включать в себя лабораторные или другие практические занятия, в процессе которых вырабатывается способность производить точные количественные наблюдения биомедицинских явлений и практический анализ данных. Если выпускники или специализирующиеся в биомедицинских науках работают преподавателями или учебными ассистентами, они должны быть знакомы с образовательными целями курса и быть подготовленными к своей роли в обучении и оценке знаний.

Все школы должны обеспечить широкие клинические образовательные программы, которые вооружают студентов знаниями, навыками, мышлением и поведением, необходимыми для последующего обучения медицинской практике. Обучение и обретение опыта в лечении больных должны обеспечиваться в условиях как амбулатории, так и больницы. Все школы должны предоставлять, как один из основных, учебный план по первичной помощи. Клинические образовательные программы, вовлекающие больных, должны включать в себя такие дисциплины как семейная медицина, внутренние болезни, акушерство и гинекология, педиатрия, психиатрия и хирургия. Клинические занятия должны охватывать все органы и системы и включать в себя важные аспекты профилактической, острой, хронической, непрерывной, реабилитационной и предсмертной помощи.

Преподаватели должны определять цели клинического образования и устанавливать количественные критерии для типов пациентов (настоящих или притворных), уровень ответственности студентов и соответствующие

\* Им может быть декан или один из вице-деканов или ассоциированных деканов.

клинические условия, необходимые для достижения этих целей. Должна быть разработана система для мониторинга достижения клинических образовательных целей, основанная на этих критериях, и студентов должны оценивать в этих рамках.

Учебный план должен обеспечивать обучение основам по дисциплинам, «поддерживающим» фундаментальные клинические предметы, например, по диагностическому изображению и клинической патологии. Студенты должны иметь возможность получить знания в тех областях, которые соединяют несколько дисциплин в обеспечении медицинской помощи, в частности, неотложной медицины и помощи пожилым и инвалидам. Кроме того, студенты должны иметь возможность участвовать в научных исследованиях и других видах деятельности преподавателей.

Комиссия, ответственная за учебный план, должна требовать тщательного наблюдения со стороны преподавателей за учебным опытом каждого студента на соответствующей клинической ступени. Наблюдение должно обеспечиваться сквозь все учебные курсы. Обязательные учебные курсы должны проводиться в больнице или амбулатории, где резиденты, под руководством преподавателей, могут участвовать в обучении студентов. Комиссия преподавателей, ответственная за учебный план, должна разработать такие же строгие стандарты по содержанию программ на каждый учебный год. Последний год должен дополнить учебный план, так чтобы каждый студент приобрел соответствующую компетенцию в общей медицинской помощи, независимо от последующей специализации.

Учебный план должен включать в себя элективные курсы, предназначенные дополнить обязательные курсы и обеспечить возможности для студентов следовать личным учебным интересам. Преподаватели-наставники должны направить студентов в выборе элективных курсов. Если студентам разрешается брать элективные курсы в других институтах, в деканате должна быть централизованная система скрининга предлагаемых студентами внешних программ до их одобрения. Другая система, предложенная и внедренная деканом, должна обеспечивать мандат студентам из других школ, желающим взять курсы при данном институте.

Все обучение должно быть направлено на то, чтобы студенты заботились об общих медицинских нуждах своих пациентов и влиянии на их здоровье социальных и культурных

обстоятельств. Учебный план должен готовить студентов к их роли в обращении к медицинским последствиям общих социальных проблем, например, обеспечивать обучение диагностике, предупреждению, соответствующему рапортованию и помощи при насилии и злоупотреблениях. Медицинская школа должна быть уверена, что ее студенты добросовестно изучают и соблюдают этические принципы по отношению к больным, их семьям и др. Преподаватели и студенты должны демонстрировать понимание культурных и религиозных различий в отношении людей к здоровью и болезни. Студенты-медики должны научиться узнавать и соответственно относиться к родовым и культурным предубеждениям в оказании медицинской помощи, прежде чем обсуждать здоровье пациента.

Учитывая рост новых знаний и технологий в медицине, LCME поощряет экспериментирование в повышении эффективности медицинского образования. Такие эксперименты должны иметь тщательно определенные цели и планы по внедрению. Планирование образовательных нововведений должно предполагать приращение ресурсов, которые потребуются, включая спрос на библиотечные средства и работу, потребности информационного управления и компьютерное обеспечение.

LCME должна быть уведомлена о планах по значительным изменениям учебного плана, с тем чтобы срок аккредитации программы мог быть пересмотрен при необходимости.

*Оценка студенческих достижений.* Преподаватели медицинской школы должны устанавливать принципы и методы оценки достижений студентов и принимать решения, касающиеся продвижения\* и окончания.

Оценка достижений студента должна основываться на разнообразных замерах знаний, компетентности и исполнения, систематически и последовательно применяемых сквозь всю медицинскую школу. Должно быть уделено особое внимание развитию способностей к разрешению проблем и клиническому мышлению. Каждая временно аккредитованная программа должна использовать методы определения качества этой программы и уровня достижений своих студентов путем сравнения с национальными нормами.

Преподаватели по каждой дисциплине должны установить стандарты достижений студентов в изучении этой дисциплины. Факультетская комиссия должна прорецензировать частоту экзаменов\*\* и их расписание,

\*Продвижения по учебному плану — в нашем понимании, перевода с семестра на семестр и с курса на курс.

\*\* В процессе изучения одного и того же предмета студенты сдают несколько экзаменов, некий аналог — наши итоговые занятия.

особенно если студенты одновременно изучают несколько предметов. LCME понуждает школы к разработке системы оценки, которая поощряет самоинициативное обучение студентов, и не одобряет использования частых испытаний, заставляющих студентов запоминать детали, удерживаемые в памяти только короткое время. Институты должны разработать систему оценивания, которая давала бы уверенность в том, что студенты приобрели и могут продемонстрировать сердцевинные клинические навыки, умения и действия, необходимые в последующем медицинском обучении. Коммуникативные навыки являются составной частью образования и действенной функцией врачей. Должны быть специальное обучение и оценка этих навыков применительно к профессии врача, включая общение с пациентами, семьями, коллегами и другими профессионалами в области здоровья.

Должны быть сравнимые образовательные испытания и эквивалентные методы оценки сквозь всю дисциплину.

Медицинская школа должна донести до всех преподавателей и студентов свои стандарты и процедуры оценки, продвижения и выпуска ее студентов и дисциплинарных действий. Должен быть открытый и относительно официальный процесс, которому должны следовать преподаватели или администрация, предпринимая любое действие, неблагоприятно затрагивающее статус студента. Процесс должен включать в себя своевременное уведомление о предстоящем действии, предъявление доказательств, на котором основывалось бы действие, и возможности для студента ответить. Должен существовать официальный документ на студента для ознакомления студентом, и последний должен иметь право, и ему должна быть предоставлена возможность оспорить правильность документа. Документы студента должны быть конфиденциальными и доступными только членам факультета и администрации, кому положено знать, до тех пор, пока не разрешено студентом или урегулировано законами, касающимися конфиденциальности.

*Учебное консультирование и карьерное руководство.* Главный администратор по учебной работе и директора всех курсов должны создать и внедрить систему оценки работы каждого студента при прохождении каждого курса. Каждый студент должен быть оценен как можно раньше, чтобы иметь время для исправления. Учебное консультирование — сущностная обязанность преподавателей. Система учебного консультирования студентов должна интегрировать усилия преподавателей, директоров курсов и администраторов по делам студентов с совещательными и настав-

ническими ресурсами школы. Преподавательский состав и главный администратор по учебной работе должны установить систему, помогающую студентам в выборе будущей медицинской карьеры и разработке стратегии для подачи заявления на программы резидентуры. Эта система не должна разрешать разрыв в учебном плане студента по общему медицинскому образованию. Письма-отношения или другие верительные грамоты не должны выдаваться до осени последнего года обучения.

**Медицинские студенты.** Прием. Студенты, готовящиеся изучать медицину, должны поощряться к получению широкого общего образования в дополнение к окончанию любого требуемого курса наук. Допускается, что некоторые студенты выберут более глубокое изучение узкой специальной области в соответствии с их индивидуальными интересами и способностями.

Каждая медицинская школа должна ограничить требования своего премедицинского курса до тех предметов, которые она рассматривает как существенные, чтобы обеспечить студента учебной подготовкой, необходимой для удовлетворительного выполнения учебного плана медицинской школы. Обычно необходимы три или более лет домедицинского образования, чтобы выполнить требования для поступления в медицинскую школу; однако, специальные программы могут сократить этот срок.

Преподаватели каждой школы должны разработать и опубликовать критерии и процедуры для отбора студентов. Каждая медицинская школа должна иметь политику и практику относительного полового, расового, культурного и экономического разнообразия ее студентов. Медицинские школы должны стараться отобрать студентов, обладающих существенными способностями, целью и индивидуальными и эмоциональными характеристиками, необходимыми для того, чтобы стать настоящими врачами.

Отбор студентов для обучения медицине является обязанностью преподавателей медицинской школы через должным образом устроенную комиссию. Внешние лица и группы могут помогать в оценке заявителей, но конечная ответственность не должна быть делегирована за пределы медицинского факультета. Не должно быть никакого политического или финансового влияния на отбор студентов. Все факторы, используемые в процессе отбора, должны быть публичными.

Публикации медицинской школы, реклама и набор студентов должны представлять сбалансированное и точное отражение миссии и целей образовательной программы. Каталог или равноценные информационные материа-

лы должны описывать все курсы, открытые школой, содержать полное описание требований для степени M.D. и всех соединенных степеней, учебное расписание, описание процесса приема, перечень критериев, используемых в отборе студентов.

В процессе приема и в течение обучения не должно быть дискриминации по полу, сексуальной ориентации, возрасту, расе, вере или национальности. Должна быть уверенность в соответствии как записанной, так и практической общественной политике. Студентов должны отбирать из широкого спектра экономических слоев. Предпочтение может быть отдано студентам, имеющим успехи, достигнутые до приема.

*Перевод и визитирующие студенты.* Разница в учебном плане между школами требует того, чтобы решение о переводе студентов основывалось на уверенности в том, что ранее пройденные курсы совместимы с данной программой. Принятые по переводу студенты должны иметь доказательства достижений в премедицинском образовании и медицинской школе, сравнимых с таковыми у студентов курса, к которому они присоединяются. Должно быть достаточно институтских ресурсов, чтобы обеспечить переведенных студентов. Последние могут быть приняты на средние, но не на последний курс, за исключением редких обстоятельств.

Студенты, визитирующие из других школ для узких клинических и элективных курсов, должны обладать квалификацией, эквивалентной таковой у студентов, к которым они присоединятся. Должно быть достаточно институтских ресурсов, чтобы принять таких студентов без ущерба для «своих» студентов. Визитирующие студенты должны быть зарегистрированы школой на период их визита, и должна быть уверенность в том, что они удовлетворяют требованиям школы по состоянию здоровья, прививкам, медицинскому страхованию и подверженности защите.

*Размер набора.* Количество принимаемых студентов определяется ресурсами школы и количеством пригодных заявителей. Чтобы получить и удержать аккредитацию, каждая медицинская школа должна показать, что она имеет доступ к кругу заявителей, достаточно большому и обладающему национальным уровнем квалификации, чтобы заполнить свой первый курс. Критические ресурсы включают в себя финансы, преподавательский состав, разнообразие представленных учебных предметов, библиотеку, количество и размеры учебных комнат и студенческих лабораторий и соответствие оборудования, кабинетное и лабораторное пространство для преподавателей. Должен быть спектр клинических ресурсов, достаточный для того, чтобы под контролем преподавателей обеспечить

широту и качество клинического обучения у постели больного и в амбулатории.

При определении количества студентов школа должна учитывать необходимость выделения ресурсов на образование студентов в целом по университету; размеры и разнообразие программ медицинского образования со степенью, как обязательных, так и дополнительных к учебной программе; обязанности по непрерывному образованию, лечебной и научной работе.

*Финансовая помощь, политика возмещения платы за обучение и взносов.* Медицинская школа должна обеспечить студентов эффективным консультированием о финансовой помощи. Школа должна максимально развивать свои собственные ресурсы для обеспечения финансовой помощи студентам, сокращая таким образом их зависимость от внешних источников.

Институты должны разрабатывать ясную, открытую и справедливую политику по возмещению платы за обучение, взносов и других дозволенных платежей в соответствии с применимыми законами штата и федеральными законами.

*Удобства для студентов.* Школа должна обеспечивать студентов удобствами, которые увеличивают эффективность, такими, как учебное пространство, площади для отдыха, питание. У каждого студента должен быть личный шкафчик. Медицинская школа должна иметь соответствующую систему безопасности для лиц и всей общности.

*Личное консультирование; медицинское обслуживание студентов.* Школа должна иметь эффективную систему личного консультирования студентов. Преподаватели и администраторы должны определять, должен ли личный совет быть обеспечен представителем администрации, назначенным преподавателем или обоими. Должна существовать программа, способствующая психическому благополучию студентов и облегчающая приспособление к физическим и эмоциональным требованиям медицинской школы. Должно существовать конфиденциальное консультирование студентов специалистами по психическому здоровью.

Кроме того, должна существовать система профилактического и лечебного медицинского обслуживания студентов, чтобы обеспечивать действенность медицинского страхования и страхования по нетрудоспособности для всех студентов. Медицинские школы должны следовать руководствам Центра по предупреждению и контролю болезней (или Лабораторного центра по контролю болезней в Канаде) и/или соответствующим руководствам штата (или провинции в Канаде) в определении того, какие прививки являются соответствующими для медицинских студентов. Школы должны разработать политику, касающуюся опасности

контакта студентов с инфекцией и окружающей средой. Эта политика должна включать в себя: обучение студентов методам предупреждения; процедурам помощи и лечения после контакта, включая определение финансовой ответственности, и влияние заболевания или нетрудоспособности на учебу студента.

*Учебная среда.* Каждая медицинская школа или ее университет должны определить стандарты поведения в отношении преподаватель — студент. Школы должны разработать и широко обнародовать письменные процедуры, позволяющие медицинским студентам сообщать о нарушении этих стандартов — таких, как случаи беспокойства или злоупотребления, — без боязни мести. Процедуры также должны определить механизмы для немедленного рассмотрения таких жалоб и образовательных методов, нацеленных на предупреждение плохого обращения со студентами.

#### **Ресурсы для образовательной программы**

*Финансы.* Настоящие и ожидаемые финансовые ресурсы должны быть адекватными, чтобы поддерживать сильную программу медицинского образования и достичь институтских целей. Существенная стоимость проведения аккредитованной образовательной программы, ведущей к степени M.D., должна быть поддержана из разных источников, включая доход от платы за обучение, завещательных вкладов, заработанных преподавателями денег\*, университета, ежегодных даров, грантов от организаций и частных лиц и назначенных правительством штата. Чрезмерное затруднение в институтском самофинансировании не должно входить в компромисс с образовательной миссией медицинской школы. Зависимость от платы за обучение не должна приводить к приему большего количества студентов, чем общие ресурсы школы могут обеспечить.

*Общие средства.* Медицинская школа должна иметь или быть уверенной в использовании зданий и оборудования, количественно и качественно адекватного, чтобы обеспечить среду, ведущую к высокой производительности преподавателей и студентов. Средства должны включать в себя кабинеты преподавателей и научные лаборатории, студенческие учебные комнаты и лаборатории, удобства для студентов, кабинеты для административного и вспомогательного штата и библиотеку. Желателен доступ к достаточно большой аудитории, чтобы расположить студентов в полном составе. Школа должна быть оборудована, чтобы проводить биомедицинские исследования и обеспечить средства для гуманного содержа-

ния животных, если животные используются в обучении и научных исследованиях.

*Преподаватели.* Члены преподавательского состава должны иметь способность и непрерывное обязательство быть действительными преподавателями. Эффективное обучение требует знания дисциплины и понимания содержания учебного плана и педагогики. Администрация и преподаватели должны понимать и употреблять методы оценки студенческих успехов, которые показывают пределы, достигаемые поставленными образовательными целями.

Лица, назначенные на должность преподавателя, должны иметь продемонстрированные достижения в своих дисциплинах, соответственные их рангу преподавателя. Привлечение и рост преподавательского состава медицинской школы должны происходить с учетом ее миссии, разнообразия ее студенческого состава и населения, которое она обслуживает. Ожидается, что члены преподавательского состава будут иметь обязательство к непрерывной продуктивности, внося таким образом вклад в образовательную среду медицинской школы.

По каждой из дисциплин основная масса преподавателей кроме исчерпывающего знания дисциплины должна обладать опытом в одном или больше подразделов или специальностей в пределах этой дисциплины. В клинических науках количество и род специалистов должны соответствовать объему лечебной работы, необходимой для проведения значительного клинического обучения на уровнях до степени, со степенью и непрерывного медицинского образования.

Врачи, практикующие в университетских клиниках, могут вносить значительный вклад в образовательную программу медицинской школы как объект личного опыта, привлечения к медицинскому образованию и пример. Практические врачи, назначенные в преподавательский состав как совместители или добровольцы, должны быть настоящими преподавателями, служить образцом для студентов и обеспечивать проникновение в современные методы медицинской помощи. Качество образовательной программы повышается при добровольном участии преподавателей в управлении факультетом, особенно в определении образовательных целей и задач.

Должна вестись ясная политика в назначении, переназначении, повышении, пожаловании должности\*\* и увольнении преподавателей. Процесс назначения должен вовлекать преподавателей, руководителей кафедр и декана. Каждый назначаемый должен получить точное определение сроков назначения, обязанностей,

\* По учебным и исследовательским грантам, медицинскому обслуживанию.

\*\* «Дарование должности» на долговременной основе высококвалифицированным специалистам, имеющим большие заслуги и продолжающим вносить значительный вклад.

подчиненности, привилегий и выгод и политики по практике заработков. Преподаватели должны на регулярной основе получать обратную связь по их учебной работе и продвижению к повышению. Должны обеспечиваться возможности для профессионального развития, повышающие квалификацию и руководящие способности в преподавании и научных исследованиях.

Образование как медицинских студентов, так и дипломированных врачей требует учебной среды, обеспечивающей тесное взаимодействие между преподавателями, так чтобы представители фундаментальных медицинских наук могли поддерживать свою осведомленность в клинических проблемах\*. Такая среда в равной мере важна для клиницистов, так как из фундаментальных медицинских наук приходят новые знания, которые могут иметь отношение к клиническим проблемам. Медицинская школа должна стараться обеспечить положение, при котором все преподаватели тесно работают вместе в обучении, исследованиях и оказании медицинской помощи, чтобы распространять существующие и генерировать новые знания, важные для здоровья и благополучия человечества.

Медицинское образование со степенью и образование со степенью в биомедицинских и поведенческих науках являются важными частями учебной среды в медицинской школе. Должен быть регулярный институтский обзор программ со степенью, в котором участвуют преподаватели медицинской школы и который адресован качеству образования, научным исследованиям, эрудиции преподавателей и прогрессу в достижениях стажеров.

Декан и совет факультета должны определять политику медицинской школы. Этот совет обычно состоит из руководителей основных кафедр, но может быть организован любым способом, оказывающим разумное и соответствующее влияние преподавательского состава на процессы управления и принятия политики школы. Весь преподавательский состав должен собираться достаточно часто, чтобы обеспечивать возможность для всех обсуждать, устанавливать или как-либо иначе участвовать в политике и практике медицинской школы.

Медицинская школа должна иметь политику на случай, когда частные интересы ее преподавателей или штата могут входить в противоречие с их должностными обязанностями.

### Источник информации

Functions and Structure of a Medical School. LCME, 2001. 27 p.

\* В США преподаватели фундаментальных медицинских наук не являются врачами по образованию.

\*\* Отделения (клиники), являющиеся базой для клинического обучения студентов медицинской школы, принадлежат университету в целом и вместе с медицинским факультетом (и при наличии с другими институтами здравоохранения) объединяются в медицинский центр университета.

*Библиотека.* Медицинская школа должна иметь хорошо содержащуюся и каталогизированную библиотеку, достаточную по размерам и обширности для поддержания образовательных программ, открытых институтом. Библиотека должна получать ведущие биомедицинские и клинические периодические издания, текущие номера которых должны быть легко доступны. Библиотека и любые другие учебные ресурсы должны быть оборудованы так, чтобы позволять студентам обучаться новым методам поиска и овладения информацией, а также пользоваться материалами для самообучения. Профессиональный штат библиотеки должен смотреть за библиотекой и обеспечивать предписание по ее использованию.

Библиотекарь должен быть знаком с методами поддержания связей между библиотекой и национальными библиотечными системами и ресурсами и с современной электронной технологией. Если преподаватели и студенты, обслуживаемые библиотекой, расселены на большие расстояния, библиотекарем, администрацией и преподавательским составом должно быть обеспечено использование кафедральных библиотек и филиалов.

Библиотека также должна быть общественным ресурсом для поддержания непрерывного медицинского образования.

*Средства клинического обучения.* Медицинская школа должна иметь адекватные ресурсы для обеспечения клинического обучения ее студентов. Больница или другое клиническое помещение, которое служит как база для обучения как медицинских студентов, так и резидентов должны иметь адекватные учебные средства и информационные ресурсы для медицинского штата, резидентов и студентов.

Должны быть письменные соглашения об объединении между медицинскими школами и их клиническими отделениями, которые определяют обязанности каждой части\*\*. Во всех отношениях между медицинской школой и клиническими отделениями учебные программы для образования медицинских студентов должны оставаться под контролем преподавателей школы. Руководители кафедр и преподаватели должны иметь полномочия, соответствующие их обязанностям по обучению медицинских студентов. LCME должна быть извещена об ожидающихся изменениях в объединительном статусе учебных больниц программы.

## Авторам журнала

### Требования к оформлению статей

1. Журнал принимает к публикации оригинальные и обзорные статьи по различным проблемам клинической и экспериментальной медицины.

2. Объем оригинальной статьи — не менее 5 и до 10 страниц текста, обзорных — до 12, кратких сообщений — до 3 страниц.

3. Статья подается в редакцию в двух распечатанных экземплярах и на дискете в виде текстового файла.

4. Текстовый файл на дискете должен иметь формат редактора Word или .rtf. Имя файла (латинскими буквами) должно соответствовать фамилии первого автора. Весь материал статьи должен содержаться в одном файле.

5. Текст статьи должен быть распечатан шрифтом Times New Roman (или другим), кегль 14, межстрочный интервал — полуторный. Одна страница распечатанного текста должна вмещать 60–65 знаков в строке, 28–30 строк на странице.

6. Рукопись подписывается всеми авторами.

7. На титульном листе работы должна находиться отметка руководителя учреждения, в котором выполнена работа, о разрешении на публикацию (заверяется печатью). К статье прилагаются официальное направление от руководителя учреждения и экспертное заключение (о соответствии «Положению про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування» (Київ, 1992).

8. Оригинальные статьи пишутся по следующей схеме:

Название статьи

Авторы (И.О. Фамилия)

Университет (институт, академия)

Вступление (заголовком не выделяется)

Материал и методы исследований

Результаты исследований

Обсуждение результатов исследований

Выводы

Список литературы (в порядке упоминания в тексте; если авторов более четырех — указываются три фамилии, а потом «и др.», если четыре — то все четыре фамилии; обязательно дается название журнальной статьи)

Резюме с названием и фамилией автора, а также ключевые слова обязательно на **трех** языках — украинском, русском, английском.

9. Статья может быть написана на украинском или русском языке.

10. Текст статьи может быть иллюстрирован таблицами, графиками, схемами, диаграммами любой степени сложности, фотографиями микропрепаратов. Таблицы должны иметь вертикальную ориентацию и создаваться с помощью мастера таблиц (опция «Таблица — вставить таблицу» редактора Word), заголовок и номер (если их не менее двух). Формулы создаются с помощью редактора формул MS Equation, графики и диаграммы — с помощью MS Graph, MS Excel). Фотографии и другие растровые изображения представлять в оригинале и/или отдельными файлами TIFF, Photoshop EPS с разрешением не менее 300 dpi.

11. Текст статьи и все относящиеся к статье материалы должны быть тщательно выверены; цитаты, таблицы, иллюстрации, формулы, сведения о дозировках должны быть завизированы авторами на полях.

12. Дополнительно авторам необходимо сообщить о себе следующие сведения: фамилию, имя, отчество, место работы, должность, научную степень, ученое звание, тему выполненной (выполняемой) научной работы, домашний адрес и контактные телефоны, e-mail (распечатываются на отдельном листе и вносятся в файл).

Все статьи, представленные в редакцию, проходят редактирование и рецензирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и корректировать текст статьи в части, не затрагивающей содержания работы. При необходимости статья может быть возвращена авторам для доработки или ответов на возникшие вопросы.

Журнал не принимает материалы, ранее опубликованные или поданные для публикации в другие печатные издания.

Адрес редакции: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4, ХГМУ, учебно-лабораторный корпус, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, к. 48.

Тел.: (0572) 40-26-00.

