

## ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 615.371/.372-084

*А.Ю. Волянський*

*ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова  
НАМН України», м. Харків*

### **ВЗАЄМОЗАЛЕЖНІСТЬ ФОРМУВАННЯ ВАКЦИНАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ І АКТИВНОСТІ СТОВБУРОВИХ ГЕМОПОЕТИЧНИХ ОДИНИЦЬ**

Вивчено взаємозв'язок формування вакцинального імунітету і клітинних перебудов у кістковому мозку експериментальних тварин, імунізованих різними типами вакцин. Вироблення напруженого довготривалого імунітету асоціюється з активацією стовбурових клітин і посиленням їх диференціювання у мієлоїдному напрямі. Подібний процес був більш вираженим при щепленні молекулярними, комбінованими вакцинами, а також при вторинній імунізації.

**Ключові слова:** *вакцинальний імунітет, стовбурові кровотворні клітини, вторинна імунізація.*

Центральним органом імунної системи є кістковий мозок, основною функцією якого в імунологічному сенсі є поповнення пулу дозрілих лімфоцитів і моноцитарно-макрофагальних клітин. Від характеру подій, що відбуваються у лімфоїдному пулі цього органа, багато в чому залежить перебіг процесів імуногенезу в периферичних лімфоїдних органах.

Відомо, що зсуви в імунному статусі організму під впливом мікроорганізмів здатні змінювати гемопоез [1–3], а ці зміни, у свою чергу, здатні або пригнічувати, або стимулювати імунні процеси. Вважається, що ця взаємозалежність обумовлена наявністю спільного попередника для всіх ланок гемо- і лімфопоезу, яким є стовбурава кровотворна клітина. Саме тому важливою властивістю вакцин повинна бути здатність стимулювати, а не пригнічувати активність стовбурових клітин і спрямовувати їх диференціювання у лімфоїдному та моноцитарно-гранулоцитарному напрямі.

Від характеру реакції гемопоетичної тканини на імунізацію залежить формування поствакцинального імунітету. Метою даного дослідження було встановлення зв'язку напруженості специфічного імунітету,

індукованого у експериментальних тварин введенням різних типів вакцин, з поствакцинальними змінами активності та диференціювального потенціалу стовбурових кровотворних клітин кісткового мозку.

**Матеріал і методи.** Дослідження було виконано на 240 тримісячних щурах-самцях лінії Вістар масою 100–150 г та 230 мишах-самцях лінії СВА×С57В1/F<sub>1</sub> 6–10-тижневого віку масою 20–24 г.

Експерименти проведено у відповідності до Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Для щеплення експериментальних тварин були застосовані наступні препарати: № 1 – вакцина стафілококова лікувальна рідка – антифагін стафілококовий (Біомед ім. І.І. Мечникова, Росія); № 2 – вакцина грипозна алантоїсна інтраназальна жива суха (НВО «Мікроген», Росія); № 3 – анатоксин дифтерійний очищений адсорбований рідкий модифікований (АДМ, «Біомед» ім. І.І. Мечникова, Росія); № 4 – анатоксин дифтерійний і правцевий (АДПМ, Біолек, Україна); № 5 – вакцина стафілопротеїносиньогнійна адсорбована рідка (СПСВ, Імунопрепарат, Росія).

© А.Ю. Волянський, 2012

Щеплення включало одноразове введення препарату о 10-й годині ранку. Ревакцинацію проводили через 1 місяць. АДМ вводили підшкірно в дозі 15 ОД у 0,25 мл препарату, АДПМ вводили підшкірно в дозі 15 ОД дифтерійного та 5 ОД правцевого анатоксинів у 0,25 мл, вакцину стафілококову інактивовану рідку – підшкірно у 0,25 мл, алантоїсну живу – інтраназально по 0,05 у кожен носовий хід, СПСВ – підшкірно в 0,1 мл препарату.

Титр антитіл після щеплення вивчали в динаміці протягом одного року (через 5, 15 днів та 1, 6, 12 місяців).

Концентрацію антитіл до дифтерійного і правцевого анатоксинів визначали у сироватці крові в реакції пасивної гемаглютинації за допомогою стандартного комерційного «Діагностикума еритроцитарного дифтерійного антигенного рідкого» з активністю 1 : 3200 та «Діагностикума еритроцитарного протиправцевого антигенного рідкого» з активністю 1 : 1280, виготовлених Біомедом ім. І. І. Мечникова (Росія).

Антитіла до стафілокока визначали в реакції пасивної гемаглютинації згідно з інструкцією. Титри протигрипозних антитіл оцінювали за реакцією гальмування гемаглютинації зі специфічним антигеном. Реакція гальмування гемаглютинації є методом виявлення протівірусних антитіл у сироватці крові, що базується на феномені відсутності аглютинації еритроцитів під дією антигену в присутності імунної до нього сироватки крові [4]. Об'єктом дослідження була сироватка крові імунованих грипнозною вакциною тварин, що отримана в різні терміни після імунізації.

На мишах було вивчено вплив вакцинації на стовбурові кровотворні клітини КУОС<sub>8 дів</sub> і КУОС<sub>13 дів</sub>.

Клітини кісткового мозку виділяли шляхом вимивання зі стегнових кісток роз-

чином «Гемодез» за допомогою шприца з голкою № 25. Абсолютне число ядерних клітин у кістковому мозку визначали в суспензії міелокаріоцитів, отриманих з одного стегна, загальноприйнятим методом підрахунку в камері Горяєва. Кількість КУОС<sub>8 дів</sub> і КУОС<sub>13 дів</sub> визначали за Till, McCulloch [5]. Клітини кісткового мозку, отримані із стегнових кісток експериментальних тварин на 5-ту та 15-ту добу після вакцинації, вводили внутрішньовенно мишам-реципієнтам, опроміненим 9 Гр, у дозі  $1 \cdot 10^5$  клітин/мишу, що приводило до формування окремих колоній (КУОС) на їх селезінках, які макроскопічно виявляються. Макроскопічні колонії підраховували на 8-му та 13-ту добу після введення клітин у вилучених селезінках мишей-реципієнтів, зафіксованих у розчині Буена. Напрям диференціювання КУОС вивчали на гістологічних препаратах із селезінок тварин-реципієнтів, на яких визначали кількість КУОС.

Отримані результати обробляли статистично, використовуючи критерій Стьюдента в якості параметричного та критерій Вількоксона–Манна–Уїтні в якості непараметричного методу [6, 7].

**Результати та їх обговорення.** Дослідження показало, що через 1 місяць у всіх тварин, вакцинованих препаратами № 1–5, вироблялися антитіла. Через 6 місяців вони зберігалися у високих титрах у всіх тварин, імунованих препаратами № 3 і 4; у 26 % тварин, що отримали вакцину № 1; у 16 % тварин, імунованих препаратом № 2, та у 76 % тварин – препаратом № 5. Через 12 місяців специфічні антитіла виявлялися у тварин, що отримали препарати № 3 та 4, та у 24 % тварин, імунованих препаратом № 5 (табл. 1). Отримані дані вказують на те, що найбільша імунна реакція розвивається на АДПМ і АДМ, найменша – на грипнозну вакцину.

Таблиця 1. Концентрація специфічних антитіл у сироватці крові щурів (n=50), імунованих вакцинами № 1, 3, 4, 5 (M±m) МО/мл

| Термін після щеплення, міс | Антитіла                 |                 |             |                   |             |
|----------------------------|--------------------------|-----------------|-------------|-------------------|-------------|
|                            | протиправцеві АДПМ (№ 4) | протидифтерійні |             | антистафілококові |             |
|                            |                          | АДПМ (№ 4)      | АДМ (№ 3)   | АС (№ 1)          | СПСВ (№ 5)  |
| 1                          | 2,000±0,012              | 1,125±0,020     | 1,300±0,026 | 2,1±0,3           | 5,4±0,8     |
| 6                          | 1,615±0,011              | 1,012±0,018     | 1,026±0,021 | 1,6±0,2*          | 3,3±0,4**   |
| 12                         | 0,734±0,009              | 0,531±0,016     | 0,531±0,016 | 0,64±0,07         | 0,94±0,1*** |

Примітки: 1. Захисний титр проти дифтерії становить 0,03 МО/мл; проти правця – 0,01 МО/мл.  
2. Довакцинальний титр АТ до стафілокока (0,63±0,07) МО/мл; \* середній титр АТ у 13 з 50 вакцинованих тварин; \*\* середній титр АТ у 38 з 50 вакцинованих тварин; \*\*\* середній титр АТ у 12 з 50 вакцинованих тварин.

Титр протигрипозних антитіл до А(Н1N1) у сироватці крові щурів (n=50) через 1 місяць складав 1 : 68, через 6 місяців – 1 : 28 у 8 з 50, а через 12 місяців – 1 : 12 у всіх 50 вакцинованих тварин. Захисний титр протигрипозних антитіл складав 1 : 20.

При використанні вакцин № 4 АДПМ і № 3 АДМ на 5-ту поствакцинальну добу число КУОС<sub>8 дів</sub> у кістковому мозку підвищувалося відповідно на 21 та 17 % (табл. 2). При цьому число КУОС<sub>13 дів</sub> залишалося на тому ж рівні, що у інтактних тварин. Вакцини № 1, 2, 5 на вміст і активність КУОС<sub>8 дів</sub> і КУОС<sub>13 дів</sub> не впливали. У цей термін під впливом вакцин № 3–5 диференціювання КУОС<sub>8 дів</sub> і КУОС<sub>13 дів</sub> змінювалося з еритроїдного типу на мієлоїдний (табл. 3, 4).

*Таблиця 2. Абсолютна кількість КУОС у кістковому мозку мишей після первинної і вторинної імунізації на 5-ту і 15-ту добу (M±m)*

| Доба                              | Вакцина № | КУОС <sub>8 дів</sub> | КУОС <sub>13 дів</sub> |
|-----------------------------------|-----------|-----------------------|------------------------|
| <i>Після первинної імунізації</i> |           |                       |                        |
| 5-та                              | 1         | 1654,6±55,5           | 1260,5±43,4            |
|                                   | 2         | 1647,5±55,7           | 1263,4±43,3            |
|                                   | 3         | 1914,9±59,4           | 1277,5±43,5            |
|                                   | 4         | 1983,7±59,5           | 1283,9±43,4            |
|                                   | 5         | 1750,6±56,4           | 1260,3±43,9            |
| 15-та                             | 1         | 1641,5±55,3           | 1258,3±43,1            |
|                                   | 2         | 1640,6±55,6           | 1260,5±43,1            |
|                                   | 3         | 1865,8±57,6           | 1260,7±43,2            |
|                                   | 4         | 1911,3±59,8           | 1259,8±43,3            |
|                                   | 5         | 1689,7±55,4           | 1255,7±43,2            |
| <i>Після вторинної імунізації</i> |           |                       |                        |
| 5-та                              | 1         | 1667,5±55,7           | 1663,4±56,0            |
|                                   | 2         | 1659,8±55,1           | 1656,7±55,7            |
|                                   | 3         | 1996,7±59,1           | 1947,6±59,3            |
|                                   | 4         | 2045,8±62,1           | 1980,4±59,3            |
|                                   | 5         | 1849,4±58,2           | 1816,7±58,1            |
| 15-та                             | 1         | 1260,3±43,1           | 1246,1±42,8            |
|                                   | 2         | 1263,1±43,0           | 1258,6±42,7            |
|                                   | 3         | 1702,1±44,2           | 1296,8±43,0            |
|                                   | 4         | 1784,0±44,2           | 1334,6±43,2            |
|                                   | 5         | 1263,7±43,1           | 1267,5±43,1            |

*Примітка.* Абсолютна кількість КУОС в одній стегновій кістці інтактної експериментальної миші складає: КУОС<sub>8 дів</sub> – 1636,7±53,5; КУОС<sub>13 дів</sub> – 1259,1±42,6.

На 5-ту поствакцинальну добу кількість сформованих КУОС<sub>8 дів</sub> мієлоїдних колоній при використанні вакцини № 4 збільшувалася на 23 %, вакцини № 3 – на 18 %. При цьому кількість недиференційованих гемопоетичних колоній відповідно зменшувалася на 11 та 9 % відповідно. Вакцина № 5 не впливала на загальну кількість колоній, що формуються у кістковому мозку, підвищувала кількість мієлоїдних колоній на 15 % головним чином за рахунок зменшення відносного числа недиференційованих колоній.

У цей же термін кількість КУОС<sub>13 дів</sub> у кістковому мозку збільшувалася на 18 % під впливом вакцини № 4, на 14 % – вакцини № 3, на 9 % – вакцини № 5 у порівнянні з їх кількістю у інтактних тварин (табл. 3).

Вакцини № 1 і 2 на вміст і активність КУОС<sub>8 дів</sub> і КУОС<sub>13 дів</sub> не впливали.

На 15-ту поствакцинальну добу у кістковому мозку тварин, що отримали вакцини № 1, 2 та 5, суттєвих змін у вмісті КУОС<sub>8 дів</sub> і КУОС<sub>13 дів</sub> не відбувалося. У тварин, що отримали вакцини № 4 та 3, виявлено підвищений вміст КУОС<sub>8 дів</sub>. У тварин, яким було введено вакцину № 4, їх кількість у цей термін на 17 %, а у тварин, що отримали вакцину № 3, на 14 % перевищувала ту, що спостерігалася у інтактних тварин. Концентрація у кістковому мозку КУОС<sub>13 дів</sub> у експериментальних тварин цих груп відповідала такій у інтактних тварин (див. табл. 2).

На 15-ту поствакцинальну добу, як і на 5-ту, у тварин, імунізованих препаратами № 4, 3 та 5, спостерігалася переорієнтація диференціювання гемопоетичних клітин у напрямі мієлоїдного паростка. У тварин, які отримали препарати № 1 і 2, змін у вмісті окремих типів КУОС не було.

У тварин, імунізованих препаратом № 4, кількість КУОС<sub>8 дів</sub> перевищувала таку у інтактних тварин на 20 %, КУОС<sub>13 дів</sub> – на 16 %; у тварин, що отримали вакцину № 3, кількість КУОС<sub>8 дів</sub> була вищою на 15 %, КУОС<sub>13 дів</sub> – на 13 % порівняно з контролем; переважання кількості КУОС<sub>8 дів</sub> у тварин, імунізованих препаратом № 5, над такою у інтактних тварин становило 11 %, КУОС<sub>13 дів</sub> – 9 % (табл. 3, 4).

Збільшення кількості КУОС<sub>8 дів</sub> і КУОС<sub>13 дів</sub> мієлоїдного типу відбувалося за рахунок зменшення кількості КУОС еритроїдного типу і недиференційованих колоній.

Через 1 місяць після вакцинації активність клітин кісткового мозку у формуванні гемопоетичних колоній і спрямованість ди-

Таблиця 3. Характер диференціювання 8-добових колоній, сформованих КУО кісткового мозку на 5-ту та 15-ту поствакцинальну добу після первинної і вторинної імунізації ( $M \pm m$ )

| Доба                              | Вакцина № | Типи колоній                  |                             |                                     |                                |
|-----------------------------------|-----------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
|                                   |           | еритроїдні<br>(N=1050,0±46,7) | міелоїдні<br>(N=455,2±21,8) | недиференційовані<br>(N=130,9±11,4) | еритроміелоїдні<br>(N=2,3±0,2) |
| <i>Після первинної імунізації</i> |           |                               |                             |                                     |                                |
| 5-та                              | 1         | 1045,1±46,8                   | 460,0±22,3                  | 129,6±11,0                          | 2,3±0,2                        |
|                                   | 2         | 1049,3±46,7                   | 458,3±22,0                  | 128,3±11,0                          | 1,8±0,1                        |
|                                   | 3         | 980,0±40,3                    | 537,1±23,6                  | 119,1±10,8                          | 1,8±0,1                        |
|                                   | 4         | 961,1±40,0                    | 559,8±23,9                  | 116,5±10,6                          | 1,7±0,1                        |
|                                   | 5         | 999,2±40,8                    | 523,4±23,0                  | 113,8±10,4                          | 1,9±0,1                        |
| 15-та                             | 1         | 1052,1±46,8                   | 462,4±22,1                  | 125,1±11,1                          | 2,3±0,2                        |
|                                   | 2         | 1047,5±46,5                   | 468,5±22,1                  | 119,2±10,9                          | 2,2±0,2                        |
|                                   | 3         | 997,5±43,2                    | 523,4±23,6                  | 117,8±10,6                          | 1,9±0,1                        |
|                                   | 4         | 976,5±42,4                    | 546,2±23,9                  | 113,8±10,3                          | 1,7±0,1                        |
|                                   | 5         | 1008,0±45,1                   | 505,3±23,3                  | 124,3±11,1                          | 2,0±0,2                        |
| <i>Після вторинної імунізації</i> |           |                               |                             |                                     |                                |
| 5-та                              | 1         | 1029,0±45,1                   | 487,0±22,3                  | 124,3±11,0                          | 2,1±0,2                        |
|                                   | 2         | 1047,8±46,6                   | 477,9±22,1                  | 124,3±11,0                          | 2,2±0,2                        |
|                                   | 3         | 945,0±45,1                    | 555,3±23,5                  | 115,1±9,6                           | 1,7±0,1                        |
|                                   | 4         | 924,0±44,8                    | 578,1±24,1                  | 111,2±9,4                           | 1,6±0,1                        |
|                                   | 5         | 966,0±45,3                    | 541,6±23,1                  | 111,6±9,7                           | 1,8±0,2                        |
| 15-та                             | 1         | 1042,1±46,1                   | 458,2±21,9                  | 135,1±11,7                          | 2,2±0,2                        |
|                                   | 2         | 1045,0±46,1                   | 459,1±21,9                  | 131,6±11,7                          | 2,2±0,2                        |
|                                   | 3         | 976,5±45,7                    | 532,5±23,1                  | 117,8±9,8                           | 1,8±0,1                        |
|                                   | 4         | 976,8±45,7                    | 555,3±23,6                  | 111,2±9,6                           | 1,7±0,1                        |
|                                   | 5         | 987,0±45,8                    | 518,9±23,1                  | 120,4±10,3                          | 1,9±0,1                        |

ференціювання гемопоетичних клітин відповідали таким у інтактних тварин.

Після вторинної імунізації тварин клітинність кісткового мозку як на 5-ту, так і на 15-ту добу достовірно не змінювалася і відповідала значенням у інтактних тварин. При цьому зміни в активності клітин, що формували гемопоетичні колонії, були більш суттєвими, ніж у тварин після первинної імунізації. На 5-ту добу у тварин, що отримали вакцини № 4 та 3, зросла активність КУОС<sub>8дб</sub> на 25 та 22 % відповідно, КУОС<sub>13дб</sub> – на 9 та 4 % відповідно (див. табл. 2). Збільшилася кількість клітин, що формували 13-добові колонії; кількість клітин, що формують 8-добові колонії міелоїдного типу, зросла на 27 та 22 % відповідно, 13-добові – на 19 та 14 % відповідно (табл. 3, 4). При цьому кількість клітин, що формують не-

диференційовані 8-добові колонії, знизилася на 15 та 12 %, 13-добові – на 11 та 8 % відповідно, а що формують еритроїдні колонії на 8-му добу – на 12 і 10 % відповідно, на 13-ту добу – на 8 і 6 % відповідно.

У тварин, що були вдруге імунізовані препаратом № 5, на 13 % зросла кількість кісткомозкових клітин, що формували 8-добові гемопоетичні колонії, та на 19 % – кількість клітин, що формували міелоїдні колонії. При цьому кількість КУОС<sub>13дб</sub> у цих тварин не змінилася, але на 8 % збільшилася кількість клітин, які формують міелоїдні колонії (табл. 2–4).

Під впливом препаратів № 1 і 2 загальна кількість клітин, що формують гемопоетичні колонії у кістковому мозку, не змінилася (див. табл. 2). При цьому кількість клітин, що формують 8-добові міелоїдні колонії, у

Таблиця 4. Характер диференціювання 13-добових колоній, сформованих КУОС кісткового мозку на 5-ту та 15-ту поствакцинальну добу після первинної і вторинної імунізації

| Доба                              | Вакцина № | Типи колоній                 |                             |                                     |                                |
|-----------------------------------|-----------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
|                                   |           | еритроїдні<br>(N=803,3±30,5) | мієлоїдні<br>(N=304,8±16,4) | недиференційовані<br>(N=151,0±12,3) | еритромієлоїдні<br>(N=2,6±0,2) |
| <i>Після первинної імунізації</i> |           |                              |                             |                                     |                                |
| 5-та                              | 1         | 805,1±30,4                   | 311,5±16,9                  | 143,3±12,2                          | 2,6±0,2                        |
|                                   | 2         | 801,9±30,3                   | 312,2±16,9                  | 146,6±12,3                          | 2,6±0,2                        |
|                                   | 3         | 776,3±28,6                   | 346,5±17,2                  | 135,9±12,0                          | 2,2±0,2                        |
|                                   | 4         | 767,5±28,6                   | 358,9±17,6                  | 131,3±12,0                          | 2,1±0,2                        |
|                                   | 5         | 788,0±28,6                   | 332,2±17,1                  | 138,9±12,4                          | 2,3±0,2                        |
| 15-та                             | 1         | 804,1±30,3                   | 308,9±16,5                  | 146,5±12,1                          | 2,6±0,2                        |
|                                   | 2         | 803,2±30,3                   | 310,6±16,6                  | 144,8±12,1                          | 2,6±0,2                        |
|                                   | 3         | 763,1±28,5                   | 344,4±17,1                  | 138,9±12,0                          | 2,2±0,2                        |
|                                   | 4         | 722,9±28,4                   | 353,5±17,3                  | 141,9±12,1                          | 2,0±0,2                        |
|                                   | 5         | 763,1±28,6                   | 332,2±17,0                  | 144,9±12,2                          | 2,3±0,2                        |
| <i>Після вторинної імунізації</i> |           |                              |                             |                                     |                                |
| 5-та                              | 1         | 805,1±30,6                   | 307,8±16,5                  | 146,8±12,0                          | 2,6±0,2                        |
|                                   | 2         | 800,2±30,1                   | 309,1±16,5                  | 149,1±12,0                          | 2,6±0,2                        |
|                                   | 3         | 755,1±28,6                   | 347,4±17,1                  | 138,9±12,0                          | 2,1±0,2                        |
|                                   | 4         | 739,0±28,4                   | 362,7±17,6                  | 134,3±11,8                          | 2,0±0,2                        |
|                                   | 5         | 771,1±29,1                   | 308,6±16,7                  | 144,9±11,9                          | 2,3±0,2                        |
| 15-та                             | 1         | 800,6±30,2                   | 310,1±16,8                  | 148,6±12,0                          | 2,6±0,2                        |
|                                   | 2         | 800,1±30,2                   | 308,6±16,7                  | 150,6±12,1                          | 2,6±0,2                        |
|                                   | 3         | 731,0±28,3                   | 341,3±17,0                  | 146,4±12,0                          | 2,1±0,2                        |
|                                   | 4         | 714,9±28,0                   | 350,5±17,3                  | 144,9±11,9                          | 2,0±0,2                        |
|                                   | 5         | 795,2±28,8                   | 326,1±16,9                  | 144,6±11,9                          | 2,4±0,2                        |

тварин, імунізованих препаратом № 1, зросла на 7 %, препаратом № 2 – на 5 % (табл. 4). Змін у типі 13-добових колоній не відбувалося (табл. 3, 4). В цілому на 15-ту добу після повторної вакцинації гемопоетична активність клітин кісткового мозку перебувала на більш високому рівні, ніж у інтактних тварин (див. табл. 2).

У тварин, що отримали препарати № 3, 4 та 5, активність клітин кісткового мозку у формуванні 8-добових колоній перевищувала таку в інтактних тварин відповідно на 21, 19 та 11 %, а у формуванні 13-добових колоній – суттєво не відрізнялася від такої, що спостерігалася у інтактних тварин. При цьому на 15-ту добу, як і на 5-ту, у тварин цих груп спостерігалася підвищена на 22, 17 та 14 % відповідно здатність кістково-мозкових клітин до формування 8-добових

колоній та на 15, 12 і 7 % відповідно збільшений потенціал до формування 13-добових мієлоїдних колоній у порівнянні з клітинами кісткового мозку інтактних тварин.

У тварин, що отримали препарати № 1 та 2, на цей строк змін в активності клітин кісткового мозку у формуванні колоній та спрямованості їх диференціювання не спостерігалася порівняно з інтактними тваринами. Через 1 місяць після повторної імунізації гемопоетична активність клітин кісткового мозку тварин, які отримали препарати № 1–5, відповідала такій інтактних тварин.

Таким чином, проведені дослідження показали, що препарати АДПМ і АДМ найбільш активно впливають на гемопоетичні клітини. У полівалентної корпускулярної синьогнійної та моновалентних вакцин ця

властивість була виражена слабкіше. В цілому ж усі досліджені вакцини впливають на стовбурові гемопоетичні одиниці, викликаючи їх активацію.

Отримані дані свідчать, що формування напруженого і довготривалого імунітету асоціюється з активацією гемопоезу та стовбурових кровотворних клітин, змінами спрямованості їх диференціювання.

### Висновки

1. Вакцинація викликає активацію клітин і клітинні перебудови у кістковому мозку – центральному лімфомієлоїдному органі імунної системи. Виробка напруженого і довготривалого імунітету асоціюється з підвищенням активності стовбурових кровотворних клітин, зростанням їх відсоткового

вмісту в кістковому мозку, посиленням диференціювання гемопоетичних клітин у мієлоїдний паросток.

2. Більш виражені клітинні перебудови у кістковому мозку відбуваються при щепленні комбінованими вакцинами порівняно з монопрепаратами, молекулярними вакцинами порівняно з корпускулярними бактеріальними та вірусними препаратами, а також при повторних щепленнях порівняно з первинною імунізацією.

Перспективою подальших досліджень у вказаному напрямі є вивчення характеру клітинних перебудов у центральних і периферичних лімфоїдних органах під впливом імунізації вакцинними препаратами різних типів та участі в них цитокінів як основних імунних сигналізаторів.

### Список літератури

1. Шуйкина Э. С. Патология иммунной системы при инфекционных болезнях / Э. С. Шуйкина // Итоги науки и техники. Сер. Иммунология. – М. : ВИНТИ, 1979. – Т. 8. – С. 70–91.
2. Семенов Б. Ф. Клеточные и молекулярные основы противовирусного иммунитета / Б. Ф. Семенов, Д. Р. Каулен, И. Г. Баландин. – М. : Медицина, 1982. – 240 с.
3. Попов Н. Н. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие для врачей / Н. Н. Попов, В. Ф. Лавров, Э. Н. Солошенко. – М. : Реинфор, 2004. – С. 115–162.
4. Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и лечения гриппа: методические указания / Федеральный центр Госэпиднадзора Минздрава России. – М., 2003. – 32 с.
5. Till J. E. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse marrow cells / J. E. Till, E. A. McCulloch // Radiation Res. – 1961. – Vol. 14, № 12. – P. 213–233.
6. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических исследованиях / В. Ю. Урбах. – М., 1975. – 175 с.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.

*А. Ю. Волянский*

### ВЗАИМОЗАВИСИМОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ ВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И АКТИВНОСТИ СТВОЛОВЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ ЕДИНИЦ

Изучена взаимосвязь формирования вакцинального иммунитета и клеточных перестроек в костном мозге экспериментальных животных, иммунизированных разными типами вакцин. Выработка напряжённого продолжительного иммунитета ассоциируется с активацией стволовых клеток и усилением их дифференцировки в миелоидном направлении. Подобный процесс был более выраженным при вакцинации молекулярными, комбинированными препаратами, а также при повторной иммунизации.

**Ключевые слова:** вакцинальный иммунитет, стволовые кроветворные клетки, повторная иммунизация.

*A. Yu. Volyanskiy*

### INTERDEPENDENCY OF VACCINAL IMMUNITY FORMING AND HEMATOPOIETIC STEM CELLS ACTIVITY

The correlation of vaccinal immunity forming and cell change in bone marrow of vaccinated of different types vaccines experimental animals were investigated. The formation of strained and long immunity associated with stem cells activation and intensification of their differentiation in the myeloid direction. This process was more expressed by vaccination of molecular, multipartial vaccines, and repeated immunization.

**Key words:** vaccinal immunity, hematopoietic stem cells, repeated immunization.

*Поступила 03.01.12*

УДК 579.861.2:616-092.4-085.281

*А.Я. Циганенко, О.В. Лупай, М.М. Мішина, С.М. Граматюк*  
*Харківський національний медичний університет*

## **ВИЗНАЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТУ ГАТИМАК НА ПЛАНКТОННІ КЛІТИНИ ТА БІОПЛІВКИ ШТАМІВ STAPHYLOCOCCUS AUREUS IN VITRO**

Встановлено, що здатність до утворення біоплівок у виділених штамів *S. aureus* є різною. Чутливість до антибіотика Гатимак планктонних клітин майже в 6 разів більша, ніж біоплівок. Мікроорганізми у формі біоплівки набагато стійкіші до дії Гатимаку, ніж планктонні клітини.

**Ключові слова:** біоплівки, *S. aureus*, антибіотикорезистентність, катетер-асоційовані інфекції.

Останнім часом однією з найпоширеніших причин гнійно-запальних інфекцій, таких як пневмонії, ендокардити, ранові інфекції, остеомієліти, інфекції урогенітального тракту, є золотистий стафілокок. Цей збудник також здатен викликати госпітальні й так звані катетер-асоційовані інфекції [1].

Тяжкість перебігу стафілококових інфекцій пов'язана з наявністю факторів патогенності і вірулентності збудника та розладами імунної системи організму. До факторів патогенності золотистого стафілокока відносяться компоненти клітинної стінки (пептидоглікани, тейхоєві кислоти, білок А), ферменти агресії, можливість утворення токсинів і формування біоплівок [1].

Біоплівки утворюються на будь-якому матеріалі як біогенного, так і абіогенного походження, який контактує з будь-якою рідиною, де можуть існувати мікроорганізми [2, 3].

Вісімдесят п'ять відсотків маси біоплівки займає екстрацелюлярний матрикс, який складається з екзополісахаридів і виділяється мікробами. Він здійснює важливі функції в життєдіяльності біоплівки, є потужним біологічним клеєм, за допомогою якого біоплівка міцно прикріплюється до поверхні матеріалу [4].

Понад 60 % усіх внутрішньолікарняних інфекцій є результатом діяльності мікроорганізмів, що знаходяться у біоплівках [3]. Формування мікробних біоплівок на синтетичних імплантатах, особливо у осіб з ослабленим імунітетом, може приводити до роз-

витку сепсису і смерті пацієнтів [3, 5]. Вважається, що бактерії в біоплівках можуть обмінюватися плазмідами, які містять гени, відповідальні за резистентність до антибіотиків [4].

Поява резистентних мікроорганізмів особливо небезпечна у випадку їхнього росту і розмноження в умовах стаціонара, оскільки вони здатні поширюватися від пацієнта до пацієнта через руки медичного персоналу [6].

Антибіотики й фактори імунітету більш ефективно діють на планктонні форми мікроорганізмів, ніж на біоплівки. Частина мікробних клітин, які утворюють матрикс, залишаються недоступними для фагоцитів, ці мікроби виживають і після скасування антибактеріальної терапії. Вони можуть знову розмножуватися і викликати рецидив захворювання.

Можна припустити, що застосування антибіотика знищує велику частину популяції, залишаючи невелику кількість персистентів. Якщо концентрація антибіотика тимчасово знижується чи терапія припиняється, зникають симптоми захворювання, персистенти знову починають зростати, утворюють біоплівки, від яких згодом знову почнуть відділятися планктонні клітини. Цей динамічний механізм пояснює і рецидиви інфекцій, які пов'язані з біоплівками, і потребу в тривалому лікуванні антибіотиками ряду інфекцій [2, 6].

Отже, стійкість біоплівки до антибактеріальної терапії, на відміну від планктон-

© А.Я. Циганенко, О.В. Лупай, М.М. Мішина, С.М. Граматюк, 2012

них клітин, не обов'язково пов'язана з високим рівнем генетично опосередкованої резистентності до антибіотиків у бактерій. Після терапії залишається деяка кількість персистентів, які будуть виживати значно краще за своїх планктонних клонів, бо вони не руйнуються імунною системою макроорганізму [6].

Метою даної роботи було вивчення здатності до формування біоплівки ізолятів і референтних штамів *S. aureus* ATCC 25923 та визначення дії протимікробного препарату Гатимакс на планктонні клітини та біоплівки *in vitro*.

**Матеріал і методи.** Ізоляти *S. aureus* у кількості 24, з них 11 із зіву і 13 із носа, були виділені від пацієнтів, які проходили профілактичне обстеження на базі обласної студентської поліклініки м. Харкова. Для вивчення чутливості планктонних клітин і біоплівок був використаний фторхінолон третього покоління Гатимакс (гatifлоксацин).

Для вивчення здатності штамів до утворення біоплівок чисту культуру золотистого стафілокока засівали на поживний агар і інкубували в термостаті 24 год при 37 °С [7]. Змив з агарової культури проводили додаванням 1 мл ізотонічного розчину та доводили до стандарту мутності з урахуванням кількості 10<sup>9</sup> кл/мл. Біоплівки на дні пластикових планшетів, які мають 96 лунок, формували наступним чином: в кожен лунку вносили по 150 мкл поживного бульйону та по 10 мкл культури, окрім останньої лунки, яка була контрольною. Планшети інкубували в термостаті 24 год при 37 °С. Наступного дня вміст лунок відбирали та відмивали тричі ізотонічним розчином. У лунки вносили 150 мкл дистильованої води й 15 мкл 1% -вого спиртового розчину генціанвіолету та інкубували при кімнатній температурі 45 хв. Барвник відбирали та промивали лунку тричі дистильованою водою. Далі в лунку вносили по 250 мкл етилового спирту та інкубували при кімнатній температурі протягом 45 хв. Після цього оптичну щільність біоплівок вимірювали при довжині хвилі 545 нм на світлофотометрі СФ-46.

Також біоплівки формували в пластикових чашках діам. 40 мм, на дні яких поміщали стерильне покривне скло. Вісімнадцятигодинну культуру штамів, розведену 1 : 100, вносили по 4 мл таким чином, щоб суспензія рівномірно розподілялася на дні чашки. Для визначення контрольних показників у декілька чашок вносили стерильне поживне середовище. Чашки розміща-

ли в термостаті при 37 °С на 24 год. Наступного дня вміст чашок обережно відбирали, щоб не зруйнувати сформовану біоплівку, вносили по 4 мл дистильованої води та по 400 мкл 1% -вого спиртового розчину генціанвіолету, залишали при кімнатній температурі на 45 хв. Після цього розчин обережно відбирали та тричі промивали чашки дистильованою водою і підсушували.

Протимікробну дію антибіотика Гатимакс вивчали у полістиролових планшетах. У лунку вносили по 100 мкл поживного середовища й по 10 мкл розведеної за стандартом мутності агарової добової культури золотистого стафілокока. Мінімальну переважну концентрацію (МПК) Гатимаку визначали шляхом двократних розведень. Для визначення дії Гатимаку на планктонні клітини антибіотик вносили в першу лунку в концентрації 16 мг/л і титрували. Інкубацію планшетів проводили при 37 °С на 24 год. Наступного дня вимірювали оптичну щільність на світлофотометрі при довжині хвилі 545 нм.

Для визначення дії МПК Гатимаку на біоплівку препарат вносили в лунку на 2-гу добу в концентрації 16 мг/л і титрували. Інкубацію планшетів проводили при 37 °С на 24 год. Наступного дня оцінювали оптичну щільність на фотометрі при довжині хвилі 545 нм.

Цифрові дані обробляли за допомогою коефіцієнта Стьюдента-Фішера.

**Результати.** Отримані дані показали, що середня оптична щільність планктонних клітин і біоплівок у штамів, виділених із зіву (S1-S11), склала (1,86±0,32) ОД, виділених із носа (S12-S24) – (1,41±0,22) ОД, контрольні значення референтних штамів – (1,28±0,15) ОД, що мало статистичну різницю між групами  $p < 0,05$ .

Середня оптична щільність біоплівок у штамів, виділених із зіву (S1-S11), склала (0,49±0,164) ОД, у штамів, які були виділені із носа (S12-S24), – (0,53±0,18) ОД, в контрольній групі ATCC 25923 оптична щільність складала (0,38±0,13) ОД, що мало достовірну статистичну різницю між групами ( $p < 0,05$ ).

За даними експерименту можна зробити припущення, що здатність до формування біоплівок у всіх штамів є різною. Так, штам S12 – S24, які були виділені з носа, найбільш активно формували біоплівки, тоді як штами S1-S11 – менш активно. Найменшою була здатність до формування біоплівок у референтних штамів.

При визначенні дії Гатимаку на загальну біомасу планктонних клітин і біоплівок отримано наступні дані. Середні значення МПК для штамів S1–S11 склали  $(0,44 \pm 0,25)$  мкг/л, для штамів S12–S24 –  $(0,76 \pm 0,32)$  мкг/л, для штамів ATCC 25923 –  $(0,125 \pm 0,06)$  мкг/л.

При визначенні дії Гатимаку на біоплівки спостерігався прямий кореляційний зв'язок між здатністю формувати стійку біоплівку та МПК препарату. Середні значення МПК для штамів S1–S11 склали  $(7,64 \pm 0,32)$  мкг/л, для штамів S12–S24 –

$(8,2 \pm 0,25)$  мкг/л, для референтних штамів –  $(6,42 \pm 0,21)$  мкг/л.

Таким чином, здатність до утворення біоплівок у виділених штамів є різною. Найбільшою вона була у штамів, виділених із носа (S12–S24), декілька меншою – у виділених із зіву (S1–S11), найменшою – у референтних штамів. Чутливість до антибіотика Гатимак планктонних клітин майже в 6 разів більша, ніж біоплівок.

Доведено, що мікроорганізми у формі біоплівки набагато стійкіші до дії антибіотика Гатимак, ніж планктонні клітини.

### Список літератури

1. Лабинская А. С. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований / А. С. Лабинская, Л. П. Блинова, А. С. Ещина. – М. : Медицина, 2005. – 509 с.
2. Costerton J. W. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections / J. W. Costerton, P. S. Stewart, E. P. Greenberg // Science. – 1999. – Vol. 284, № 1318. – P. 22.
3. Costerton J. W. Microbial biofilms / J. W. Costerton, Z. Lewandowski, D. E. Caldwell // Ann. Rev. Microbiol. – 1995. – № 49. – P. 711–745.
4. Тец В. В. Бактериальные сообщества / В. В. Тец // Клеточные сообщества. – СПб. : ГМУ, 1998. – С. 15–73.
5. Гинцбург А. Л. «Quorum sensing» или социальное поведение бактерий / А. Л. Гинцбург, Т. С. Ильина, Ю. М. Романова // Микробиология. – 2003. – № 5. – С. 86–93.
6. Camilli A. Bacterial small molecule signaling pathways / A. Camilli, B. Bassler // Science. – 2006. – Vol. 311, № 5764. – P. 1113–1116.
7. Романова Ю. М. Способность к формированию биопленок в искусственных системах у различных штаммов *Salmonella typhimurium* / Ю. М. Романова, Н. В. Алексеева, Т. А. Смирнова // Микробиология. – 2006. – № 4. – С. 38–42.

**А.Я. Цыганенко, Е.В. Лупай, М.М. Мишина, С.М. Граматюк**

### ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА ГАТИМАК НА ПЛАНКТОННЫЕ КЛЕТКИ И БИОПЛЁНКУ ШТАММОВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* IN VITRO

Установлено, что способность к образованию биоплёнок у выделенных штаммов *S. aureus* различна. Чувствительность к антибиотикам Гатимак планктонных клеток почти в 6 раз больше, чем биоплёнок. Микроорганизмы в форме биоплёнок гораздо более стойкие к действию Гатимака, чем планктонные биоклетки.

**Ключевые слова:** биопленки, *S. aureus*, антибиотикорезистентность, катетер-ассоциированные инфекции.

**A.Ya. Tsyganenko, E.V. Lupai, M.M. Mishina, S.N. Gramatyuk**

### STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTION OF GATIMAK ON PLANKTON CELLS AND BIOFILM OF STRAINS *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* IN VITRO

Found that the ability to form biofilms in selected strains of *S. aureus* is different. Sensitivity to the antibiotic Gatimak planktonic cells of almost 6 times more than the biofilm. The microorganisms in form biofilms is more persistent for action of Gatimak than planktonic cells.

**Key words:** biofilm, *S. aureus*, antibiotic resistance, catheter-associated infections.

Поступила 28.10.11

УДК 611.817.1

*А.Ю. Степаненко, Н.И. Марьенко**Харьковский национальный медицинский университет***СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ  
ДОЛЬКИ IX ЧЕРВЯ МОЗЖЕЧКА ЧЕЛОВЕКА**

Установлены варианты структурной организации долики IX червя мозжечка. Выделен её анатомический стандарт. Таковым можно считать дольку пятого вида.

**Ключевые слова:** мозжечок, человек, вариантная анатомия.

Мозжечок среди всех структур ЦНС имеет наиболее сложную пространственную конфигурацию, связанную с организацией *arbor vitae* («древа жизни») – белого вещества, являющегося структурной основой его коры [1]. Древо жизни состоит из центрального белого вещества и отходящих от него восьми ветвей, образующих основу десяти классических долек червя и полушарий [2]. Долькам червя соответствуют определённые долики полушарий; форма долек полушарий мозжечка определяется формой долек его червя [3].

В настоящее время многие вопросы анатомии мозжечка пересматриваются и уточняются в связи с широким применением компьютерной и магнитно-резонансной томографии, создаются новые атласы «классической» и «компьютерной» анатомии мозжечка [4–9]. Однако содержащиеся в руководствах сведения о строении мозжечка не отражают многообразия его индивидуальной изменчивости. В связи с этим актуальным направлением морфологических исследований мозжечка является изучение вопроса нормы его строения, отражающей закономерности индивидуальной изменчивости [10–17].

Целью данной работы было установить многообразие индивидуальной изменчивости и закономерности вариантной анатомии долики IX (*uvula*, язычок [1]) червя мозжечка человека.

**Материал и методы.** Исследование проведено на базе Харьковского областного бюро судебно-медицинской экспертизы на 211 объектах – мозжечках трупов людей обоего пола, умерших по причинам, не связанным с патологией мозга, в возрасте

20–99 лет. В ходе вскрытия определяли антропометрические и краниометрические данные и проводили морфометрию мозжечка после его выделения из черепной коробки. Мозжечок фиксировали в течение месяца в 10% -ном растворе формалина, затем рассекали червь строго по центральной сагиттальной плоскости. Вид мозжечка на разрезе фотографировали с помощью зеркального цифрового фотоаппарата Nicon 3100, после чего анализировали оцифрованные изображения.

**Результаты и их обсуждение.** Долька IX относится к нижней доле мозжечка и вместе с долькой VIII образует нижний палеocerebellum (рис. 1). Формирующая дольку седьмая ветвь белого вещества отходит от центрального белого вещества мозжечка самостоятельно либо коротким общим стволом вместе с шестой, формирующей пирамиду, или восьмой, формирующей узелок, ветвью [2]. В дольке IX можно выделить три поверхности: верхнюю внутреннюю, или ростральную, обращённую к дольке VIII; на-

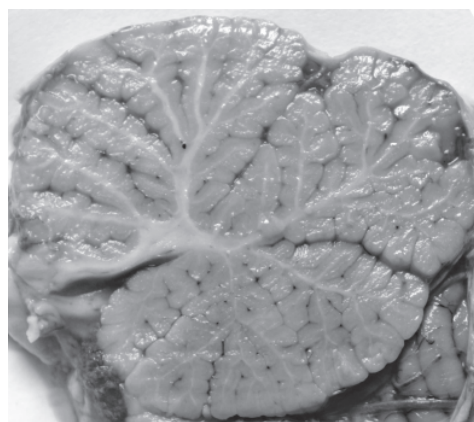


Рис. 1. Поперечное сечение червя мозжечка человека

© А.Ю. Степаненко, Н.И. Марьенко, 2012

ружную, или свободную, формирующую видимую поверхность мозжечка, и нижнюю внутреннюю, или каудальную, обращённую к дольке X. Верхняя внутренняя и наружная поверхности имеют выпуклую форму, нижняя внутренняя – вогнутую. Таким образом, по форме долька IX напоминает равносторонний треугольник. Условной её вершиной можно считать место отхождения ветви белого вещества дольки от центрального белого вещества мозжечка, основанием – свободную поверхность.

Главный ствол белого вещества формирующей дольку ветви разделяется на две главные ветви. Первая из них лежит ближе к дольке VIII (рострально), вторая – к дольке X (каудально), рис. 2. Первую главную ветвь можно рассматривать как продолжение главного ствола, так как она отклоняется от его оси на небольшой угол. Вторая, каудальная, ветвь отходит от главного ствола под большим углом, часто близким к прямому.

От первой и/или второй главных ветвей в пространство между ними в сторону свободной поверхности отходят одна или две меньшие, непостоянные средние ветви – ростральная (передняя) и каудальная (задняя).

В зависимости от количества непостоянных ветвей можно выделить три типа, а по месту их отхождения – девять видов строения дольки (рис. 2 и 3).

I тип – средних ветвей нет (первый вид);

II тип – есть одна средняя ветвь, которая начинается от первой главной ветви (второй вид); от второй главной ветви (третий вид); от места разделения главного ствола на две главные ветви (четвертый вид);

III тип – есть обе средние ветви. При этом ростральная средняя ветвь отходит от первой главной ветви, каудальная – от второй (пятый вид);

обе средние ветви отходят от первой главной ветви (шестой вид);

обе средние ветви отходят от второй главной ветви (седьмой вид);

ростральная ветвь отходит от первой главной ветви, а каудальная – от места разделения главного ствола на две главные ветви (восьмой вид);

ростральная ветвь отходит от места разделения главного ствола на две главные ветви, а каудальная ветвь отходит от второй главной ветви (девятый вид).

Виды строения долек в пределах типа выделены и пронумерованы в соответствии

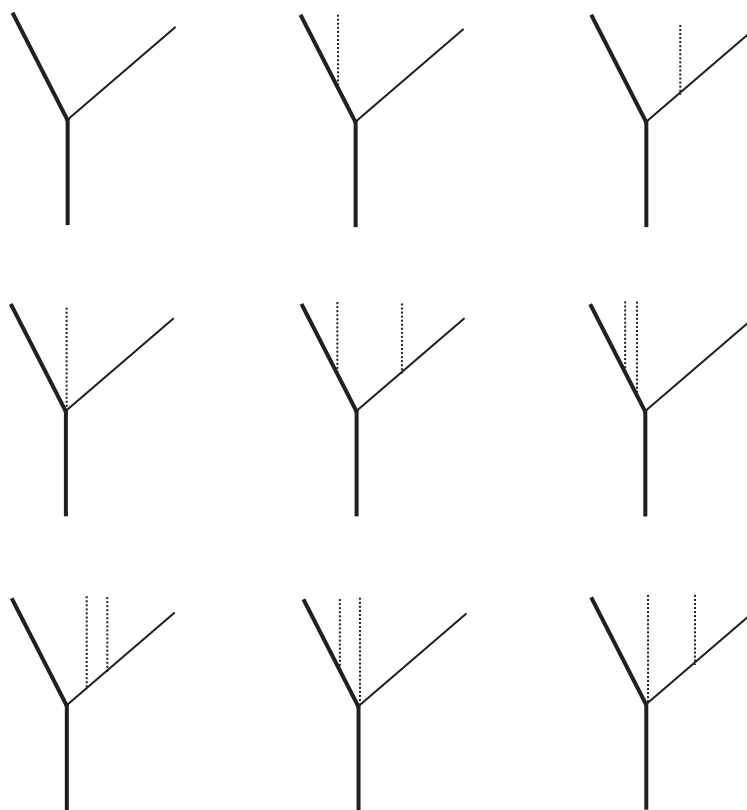


Рис. 2. Варианты ветвления белого вещества дольки IX

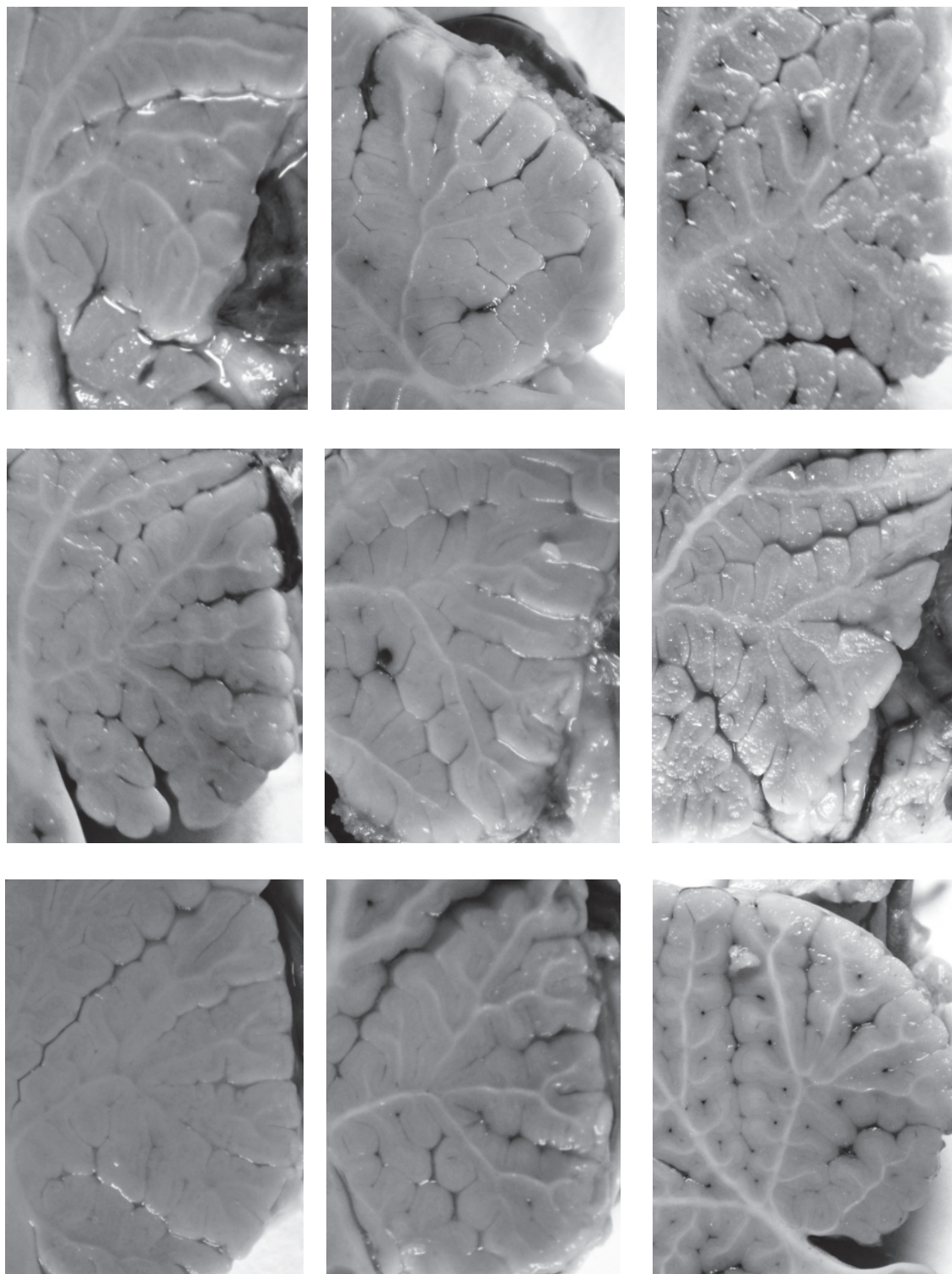


Рис. 3. Варианты строения долики IX

с частотой их встречаемости (табл. 1). Как видно из данных табл.1, III тип встречается несколько чаще, чем II, а I является редким. Пятый вид строения долики встречается чаще других.

Толщина белого вещества второй главной ветви обычно (в 70 %) меньше, в 29 % – одинаковая и лишь в 1 % больше толщины белого вещества первой главной ветви. Толщина белого вещества средних ветвей,

Таблица 1. Частота встречаемости разных форм дольки IX

| Варианты строения дольки |       | Частота встречаемости |      |
|--------------------------|-------|-----------------------|------|
| Тип                      | Вид   | абс. ч.               | %    |
| I                        | 1-й   | 3                     | 1,4  |
| II                       | Всего | 94                    | 44,6 |
|                          | 2-й   | 55                    | 26,1 |
|                          | 3-й   | 22                    | 10,4 |
|                          | 4-й   | 17                    | 8,1  |
| III                      | Всего | 114                   | 54,0 |
|                          | 5-й   | 81                    | 38,4 |
|                          | 6-й   | 23                    | 10,9 |
|                          | 7-й   | 2                     | 0,9  |
|                          | 8-й   | 5                     | 2,4  |
|                          | 9-й   | 3                     | 1,4  |

как правило, равна толщине дистальных участков ветвей, от которых они отходят.

Листки серого вещества располагаются как на главном стволе, так и на всех его ветвях с обеих сторон. Ветвление белого вещества определяет расположение листков серого вещества дольки на её поверхности. Так, главный ствол вместе с первой главной ветвью формирует верхнюю внутреннюю поверхность дольки; верхушечные листки первой главной ветви образуют верхний угол и верхнюю часть её свободной поверхности. Нижняя внутренняя поверхность дольки сформирована листками главного ствола и второй главной ветви. Её верхушечные листки образуют нижний угол и нижнюю часть свободной поверхности дольки.

ки. Середина свободной поверхности дольки образована листками серого вещества средних ветвей. Количество листков на поверхностях дольки IX приведено в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, количество листков на поверхности, соприкасающейся с пирамидой, варьирует от 4 до 8; на поверхности, соприкасающейся с нодулюсом, – от 3 до 8; на свободной поверхности – от 4 до 11. Чаще других на ростральной поверхности находится семь листков, на каудальной – пять и на свободной – семь-восемь. Дольку с таким количеством листков и пятым видом ветвления белого вещества можно считать анатомическим стандартом.

#### Выводы

Белое вещество дольки IX представлено главным стволом, двумя постоянными главными (первой, ростральной, и второй, каудальной) и двумя непостоянными средними (ростральной и каудальной) ветвями. Средние ветви отходят от главного ствола, первой и/или второй главных боковых ветвей.

В зависимости от количества средних ветвей можно выделить три типа строения дольки: без них (первый), с одной (второй) или двумя (третий). В зависимости от места отхождения средних ветвей можно выделить девять видов строения дольки.

Количество листков серого вещества на главном стволе и его ветвях подвержено индивидуальной изменчивости.

Анатомическим стандартом можно считать дольку пятого вида, у которой на ростральной поверхности находится семь листков, на каудальной – пять и на свободной – семь-восемь листков серого вещества.

Таблица 2. Распределение количества листков серого вещества на сторонах дольки IX

| Количество листков | Поверхность |      |             |      |             |      |
|--------------------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|
|                    | ростральная |      | свободная   |      | каудальная  |      |
|                    | общее число | %    | общее число | %    | общее число | %    |
| 3                  | –           | –    | –           | –    | 11          | 5,2  |
| 4                  | 3           | 1,4  | 3           | 1,4  | 61          | 28,9 |
| 5                  | 23          | 10,9 | 4           | 1,9  | 87          | 41,2 |
| 6                  | 68          | 32,2 | 31          | 14,7 | 36          | 17,1 |
| 7                  | 89          | 42,2 | 60          | 28,4 | 12          | 5,7  |
| 8                  | 28          | 13,3 | 55          | 26,1 | 4           | 1,9  |
| 9                  | –           | –    | 36          | 17,1 | –           | –    |
| 10                 | –           | –    | 17          | 8,1  | –           | –    |
| 11                 | –           | –    | 5           | 2,4  | –           | –    |

Полученные данные могут стать основой для построения атласов серийных срезов

мозжечка, составленных с учётом индивидуальной анатомической изменчивости.

### Список литературы

1. Синельников Р. Д. Атлас анатомии человека : в 4 т. / Р. Д. Синельников, Я. Р. Синельников. – М. : Медицина, 1996. – Т. 4. – 1996. – С. 71–75.
2. Степаненко А. Ю. Структурная организация и вариантная анатомия белого вещества червя мозжечка человека / А. Ю. Степаненко // Медицина сьогодні і завтра. – 2011. – № 3 (52). – С. 5–10.
3. Калиниченко С. Г. Кора мозжечка / С. Г. Калиниченко, П. А. Мотавкин. – М. : Наука, 2005. – 320 с.
4. Соловьев С. В. Размеры мозжечка человека по данным МР-томографии / С. В. Соловьев // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2006. – № 1. – С. 19–22.
5. Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space / J. D. Schmahmann, J. Doyon, D. McDonald [et al.] // Neuroimage. – 1999. – Sep. – Vol. 10 (3), pt. 1. – P. 233–260.
6. Van Essen D. C. Surface-based atlases of cerebellar cortex in the human, macaque, and mouse / D. C. Van Essen // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2002. – Dec. – V. 978. – P. 468–479.
7. Probabilistic 3D MRI atlas of the human cerebellar dentate/interposed nuclei / A. Dimitrova, D. Zeljko, F. Schwarz [et al.] // Neuroimage. – 2006. – Mar. – Vol. 30 (1). – P. 12–25.
8. MRI atlas of the human cerebellar nuclei / A. Dimitrova, J. Weber, C. Redies [et al.] // Neuroimage. – 2002. – Sept. – Vol. 17 (1). – P. 240–255.
9. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum / J. Diedrichsen, J. H. Balsters, J. Flavell [et al.] // Neuroimage. – 2009. – May 15. – Vol. 46 (1). – P. 39–46.
10. Ellis R. S. Norms for some structural changes in human cerebellum from birth to old age / R. S. Ellis // J. Comp. Neurol. – 1920/1921. – Vol. 32. – P. 1–35.
11. Бекова Д. Б. Индивидуальная анатомическая изменчивость органов, систем и формы тела человека / Д. Б. Бекова. – К. : Здоров'я, 1988. – 224 с.
12. Корольков А. А. Философские проблемы и нормы в биологии и медицине / А. А. Корольков, В. П. Петленко. – М. : Просвещение, 1977. – 391 с.
13. Максименков А. Н. Учение об изменчивости органов и систем тела человека / А. Н. Максименков // Вестник хирургии. – 1957. – № 8. – С. 3–19.
14. Маргорин Е. М. Индивидуальная анатомическая изменчивость организма человека / Е. М. Маргорин. – М., 1975. – 215 с.
15. Мардерштейн И. Г. О трактовке нормы в анатомии человека / И. Г. Мардерштейн // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1965. – № 12. – С. 83–87.
16. Сперанский В. С. О понятии анатомической нормы / В. С. Сперанский // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1967. – № 6. – С. 101–107.
17. Шевкуненко В. Н. Материалы по типовой анатомии нервной системы / В. Н. Шевкуненко // Совр. клиника. – 1932. – Т. 318. – С. 7–10.

**О.Ю. Степаненко, Н.І. Мар'єнко**

### СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ І ВАРІАНТНА АНАТОМІЯ ДОЛЬКИ ІХ ЧЕРВ'ЯКА МОЗОЧКА ЛЮДИНИ

Встановлено варіанти структурної організації дольки ІХ черв'яка мозочка. Виділений її анатомічний стандарт. Таким можна вважати дольку п'ятого виду.

**Ключові слова:** мозочок, людина, варіантна анатомія.

**A.Yu. Stepanenko**

### STRUCTURAL ORGANIZATION AND VARIANT ANATOMY OF LOBULE IX OF THE HUMAN CEREBELLAR VERMIS

Installed versions of the structural organization of the lobule IX of the cerebellar vermis. Its anatomical standard is proposed. As such can be considered as a slice of the fifth kind.

**Key words:** cerebellum, the person, variant anatomy.

Поступила 10.01.12

УДК 616-002.1-092:612.419

*Н. А. Шутова**Харьковский национальный медицинский университет***РЕАКЦИИ КОСТНОГО МОЗГА В ДИНАМИКЕ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ**

На модели карагиненового острого асептического перитонита прослежены реакции костного мозга в динамике воспаления. Приведённые результаты свидетельствуют об усилении гемопоэза при остром воспалении с самого начала процесса и до конца исследуемого периода (10-х суток). Отмечен фазный характер клеточных реакций костного мозга, зависящий от соотношения активности гемопоэза и выхода клеток из костного мозга и очага воспаления.

*Ключевые слова:* воспаление, система крови, костный мозг, гемопоэз.

Известно, что система крови является основной эффекторной системой воспаления. Реакции системы крови при воспалении включают эмиграцию лейкоцитов из крови в очаг, поступление лейкоцитов из костномозгового резервного пула в кровь, активацию кроветворения и, соответственно, транзиторную лейкопению и лейкоцитоз [1–3]. Изменения в периферической крови служат в клинике основным критерием распространённости, течения, этапа воспаления, эффективности противовоспалительных средств и соответствующей терапии. Закономерности реакций костного мозга в динамике воспаления менее изучены, так как их исследование возможно преимущественно в эксперименте.

Целью исследования было изучить клеточные реакции костного мозга в динамике при остром воспалении.

**Материал и методы.** Работа выполнена в осенне-зимний период в утренние часы на 78 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Все болезненные и стрессовые процедуры, а также выведение животных из эксперимента проводили под анестезией с использованием диэтилового эфира в соответствии с типовым положением по вопросам этики Минздрава Украины № 66 от 13.02.2006 г.

Моделью воспаления служил острый асептический перитонит, который воспроизводили внутрибрюшинным введением 5 мг  $\lambda$ -карагинена («Sigma», США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [4]. Раствор карагинена перед введением

стерилизовали автоклавированием при 121 °С в течение 15 мин. Животных забивали через 3, 6, 12 часов, 1, 2, 3, 5, 7, 10 суток. Сроки воспаления отсчитывали от момента введения флогогена. У животного забирали костный мозг из бедра. Критерием воспаления служила клеточная динамика экссудата, костного мозга и периферической крови.

Клеточные реакции костного мозга изучали путём подсчёта общего количества кардиоцитов (ОКК) и клеточного состава костного мозга [5]. Для получения костного мозга бедренную кость очищали от мягких тканей и тщательно промывали костномозговой канал 1 мл 3% -ной уксусной кислоты, содержащей гепарин (50 ЕД/мл) и подкрашенной генцианвиолетом. Для определения ОКК использовали меланжерный метод: 1 мкл суспендированного костного мозга набирали в меланжер для белой крови и разводили 3% -ной уксусной кислотой. Подсчёт общего количества миелокариоцитов на бедро осуществляли с помощью камеры Горяева. Клеточный состав костного мозга исследовали путём подсчёта миелограмм в мазках костного мозга. Для этого костный мозг выдавливали из дистального конца бедренной кости на обезжиренное стекло и разводили сывороткой крови. Мазки фиксировали в метаноле и окрашивали азуром II-эозином по методу Романовского – Гимзы. Подсчитывали количество бластных клеток, зрелых и незрелых нейтрофильных гранулоцитов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов, эритроидных клеток и мегакариоцитов. Процентное содержание кардиоцитов пере-

© Н. А. Шутова, 2012

рассчитывали на абсолютное количество клеток на основании ОКК.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** ОКК в костном мозге к 3-му часу воспаления по сравнению с таковым у интактных крыс снижалось (таблица), что связано с вымыванием кариоцитов из постмитотического ре-

количество бластных клеток также изменяется волнообразно, в некоторые сроки (особенно на 1-е сутки) бывает даже несколько ниже исходного, а на 2-е и 7-е сутки достигает пиков (максимального на 7-е), но следует иметь в виду, что количество бластных клеток зависит от соотношения между их образованием и превращением в более зрелые клетки.

Содержание как палочкоядерных, так и сегментоядерных нейтрофилов практиче-

*Общее количество кариоцитов (ОКК) и клеточный состав костного мозга ( $\times 10^6$ /бедра)*

| Срок исследования | ОКК                      | Бластные клетки        | Нейтрофилы              |                         |
|-------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                   |                          |                        | палочкоядерные          | сегментоядерные         |
| К                 | 40,00±1,45               | 0,40±0,07              | 8,30±0,66               | 11,60±0,47              |
| 3 ч               | 36,00±0,95 <sup>#</sup>  | 0,54±0,03              | 1,70±0,32 <sup>^</sup>  | 8,20±0,71 <sup>#</sup>  |
| 6 ч               | 58,00±2,13 <sup>#</sup>  | 0,29±0,19              | 3,90±0,18 <sup>^</sup>  | 14,90±0,77 <sup>#</sup> |
| 12 ч              | 69,17±6,79 <sup>#</sup>  | 0,34±0,21              | 9,10±0,74               | 25,20±3,15 <sup>#</sup> |
| 1-е сут           | 54,00±2,62 <sup>#</sup>  | 0,20±0,07              | 6,10±1,90               | 15,20±1,47 <sup>#</sup> |
| 2-е сут           | 96,00±3,17 <sup>^</sup>  | 0,98±0,50              | 8,40±1,20 <sup>^</sup>  | 29,10±3,15 <sup>^</sup> |
| 3-и сут           | 62,00±7,22 <sup>#</sup>  | 0,90±0,39              | 7,50±2,10               | 20,30±1,75 <sup>#</sup> |
| 5-е сут           | 81,00±1,10 <sup>^</sup>  | 0,40±0,23              | 15,60±1,40 <sup>^</sup> | 24,70±4,08 <sup>^</sup> |
| 7-е сут           | 103,00±2,96 <sup>#</sup> | 2,03±0,30 <sup>^</sup> | 15,30±1,90 <sup>^</sup> | 32,10±2,40 <sup>^</sup> |
| 10-е сут          | 79,00±2,96 <sup>#*</sup> | 0,79±0,30              | 14,50±1,70 <sup>^</sup> | 32,10±2,10 <sup>^</sup> |

*Примечание.* \*  $p < 0,05$ , #  $p < 0,01$ , ^  $p < 0,001$  в сравнении с контролем.

зервного пула в кровь. Оно объясняется рефлекторным и гуморальным ускорением кровотока в костном мозге вследствие расширения сосудов, в частности под влиянием медиаторов воспаления, таких как простагландины, окись азота и др., высвобождающихся из активированных лейкоцитов очага и периферической крови [1–3]. Однако уже к 6-му часу ОКК не только восстанавливалось, но и превышало исходное, что свидетельствует об активации гемопоэза, а к 12-му часу отмечался первый пик увеличения ОКК. В последующем ОКК в целом нарастало, но волнообразно, снижаясь по сравнению с предыдущими сроками исследования на 1-е, 3-и и 10-е сутки и возрастая на 2-е сутки (2-й пик увеличения ОКК) и 5-е – 7-е сутки (3-й пик возрастания ОКК на 7-е сутки).

Таким образом, начиная с 6-го часа воспаления и до конца исследования (10-е сутки) ОКК было увеличено по сравнению с контролем, но соотношение между гемопоэзом и выходом кариоцитов в кровь фазно изменялось. При этом по бластным клеткам видно, что активация гемопоэза наблюдается уже на 6-й час воспаления. В дальнейшем

ски повторяло динамику ОКК (таблица). В отличие от этого число эозинофилов вначале не снижалось, а несколько нарастало и удерживалось на примерно таком же уровне до первых суток, а после первых суток совпадало с динамикой ОКК и нейтрофилов.

Число моноцитов после первого увеличения на 3-й и особенно на 6-й и 12-й час возвращалось к исходному на 2-е сутки и повторно, но меньше, возрастало на 3-и и 5-е сутки с максимумом на 5-е, а на 7-е и 10-е сутки было достоверно меньше контроля. Содержание лимфоцитов постепенно увеличивалось (достоверно на 6-й час – 2-е сутки) с максимумом на 2-е сутки, а с 3-х до 10-х суток практически не отличалось от контроля.

Количество эритроидных клеток было увеличено во все сроки исследования с пиками на 6-й час и особенно на 2-е и 7-е сутки. Оно, по-видимому, в наибольшей степени отражает общие закономерности изменений гемопоэза при воспалении, поскольку не связано с активным выходом этих клеток в очаг [6, 7], и показывает, что активация гемопоэза действительно наблюдается уже

на 3-й час воспаления, достигает первого пика на 6-й, несколько стихает на 12-й час – 1-е сутки, но ещё больше возрастает в дальнейшем, изменяясь волнообразно, с примерно одинаковыми пиками на 2-е и 7-е сутки. На 10-е сутки активность гемопоэза значительно ослабевает по сравнению с седьмыми, но остаётся достоверно выше исходной.

Сопоставление количества эритроидных клеток с ОКК и содержанием отдельных видов лейкоцитов в костном мозге показы-

12-й час, заметно снижается по сравнению с 12-м часом ОКК, содержание нейтрофилов и моноцитов, что свидетельствует о новом усилении выхода нейтрофилов, а также о значительном выходе моноцитов. На 2-е сутки наблюдается новый, более мощный виток активации гемопоэза – отмечается второй, более выраженный пик ОКК и содержания всех форм клеток, за исключением моноцитов, которые именно в это время, как известно, усиленно выходят в кровь и очаг

*в динамике карагиненового острого асептического перитонита у крыс ( $M \pm m, n=6$ )*

| Эозинофилы              | Моноциты               | Лимфоциты   | Эритроидные клетки |
|-------------------------|------------------------|-------------|--------------------|
| 3,10±0,35               | 2,34±0,02              | 5,78±0,18   | 8,90±0,36          |
| 3,90±0,56               | 2,46±0,04*             | 6,80±0,47   | 12,20±0,59^        |
| 4,40±0,42*              | 5,84±0,02 <sup>#</sup> | 9,80±0,45^  | 18,80±1,20^        |
| 4,20±0,15               | 6,63±0,02^             | 9,10±1,30^  | 14,60±1,95^        |
| 4,20±0,59               | 3,83±0,12^             | 11,30±1,15^ | 13,20±0,71^        |
| 6,90±1,80^              | 2,10±0,25              | 13,10±0,14^ | 35,10±1,90^        |
| 4,30±0,19 <sup>#</sup>  | 3,10±0,29 <sup>#</sup> | 7,30±1,20   | 20,30±3,80^        |
| 5,20±1,08^              | 3,60±0,19^             | 6,80±2,20   | 24,60±1,86^        |
| 11,80±1,07 <sup>#</sup> | 1,83±0,07^             | 6,10±0,19   | 34,10±1,42^        |
| 10,56±1,12^             | 1,85±0,12 <sup>#</sup> | 6,40±0,90   | 12,36±1,26^        |

вает, что снижение ОКК на 3-й час объясняется увеличением выхода нейтрофилов в кровь на фоне активации гемопоэза и, соответственно, увеличения числа бластных клеток, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов и эритроидных клеток. На 6-й час активация гемопоэза нарастает, о чём свидетельствует дальнейшее увеличение числа эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов, эритроидных клеток, восстановление и даже превышение исходного со стороны ОКК и сегментоядерных нейтрофилов, заметное восстановление содержания палочкоядерных нейтрофилов, причем на фоне продолжающегося выхода лейкоцитов в кровь и очаг. На 12-й час гемопоэз несколько стихает, судя по количеству эритроидных клеток, однако в это время наблюдаются первый пик ОКК, числа сегментоядерных нейтрофилов, максимум содержания моноцитов, восстановление количества палочкоядерных нейтрофилов, что, по-видимому, объясняется некоторым снижением выхода лейкоцитов в кровь и очаг в это время. На 1-е сутки на фоне примерно такого же количества эритроидных клеток, как и на

[8, 9]. На 3-и сутки гемопоэз вновь стихает (по сравнению со вторыми сутками, но остаётся больше такового в контроле) одновременно с некоторым усилением выхода лейкоцитов (нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов) в очаг. На 5-е – 7-е сутки наблюдается третий виток активации гемопоэза с пиком на 7-е сутки. По количеству эритроидных клеток он выражен почти так же, как и второй виток, однако ОКК, содержание нейтрофилов и эозинофилов максимальные, что отражает сниженный выход гранулоцитов. Вместе с тем не увеличивается и даже снижается количество моноцитов и лимфоцитов, по-видимому, в связи с их усиленным выходом. На 10-е сутки интенсивность гемопоэза вновь снижается (по сравнению с седьмыми сутками, оставаясь выше таковой в контроле), соответственно уменьшается и ОКК, но содержание отдельных форм лейкоцитов остаётся практически на том же уровне, что свидетельствует о снижении их выхода.

#### **Выводы**

При остром воспалении гемопоэз усилен с самого начала и до конца исследованного

періода (10-е сутки). Вместе с тем изменения в клеточности костного мозга носят фазный характер в связи с изменением соотношения активности гемопоэза и выхода клеток в кровь и очаг. В течение исследованного периода карагиненового воспаления они являются трёхфазными. Пики активации гемопоэза наблюдаются на 6-й час (умеренный), 2-е и 7-е сутки (более выраженные, между собой практически одинаково).

Усиленные выходы лейкоцитов наблюдаются на 3-й час (выход нейтрофилов из резервного пула на фоне активации гемопоэза), 1-е сутки (выход нейтрофилов и моноцитов), 3-и сутки (выход гранулоцитов и лимфоцитов). Значительное ОКК на 12-й час и 10-е сутки связано со снижением выхода клеток в кровь; во многом это касается и 5-х – 7-х суток, наряду с очередным витком активации гемопоэза в это время.

### Список литературы

1. Клименко Н. А. Общие принципы противовоспалительной терапии / Н. А. Клименко // Харьковск. мед. журн. – 1997. – Т. 9, № 1. – С. 5–11.
2. Клименко Н. А. Медиаторы патологии / Н. А. Клименко // Эксперим. і кліні. мед. – 2001. – № 1. – С. 6–10.
3. Реакції кісткового мозку в процесі хронізації запалення / Н. А. Клименко, О. М. Шевченко, В. В. Яворський [та ін.] // Гематологія і переливання крові / міжвідомч. збірник. – Харків, 2009. – Вип. 34 (додатковий).
4. Клименко Н. А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н. А. Клименко // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1993. – Т. 116, № 9. – С. 249–253.
5. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.
6. Дыгай А. М. Воспаление и гемопоэз / А. М. Дыгай, Н. А. Клименко. – Томск : Изд-во Томск. ун-та, 1992. – 276 с.
7. Transient expression of Ym1, a heparin-binding lectin? During developmental hematopoiesis and inflammation / S. L. Hung, A. C. Chang, I. Kato [et al.] // J. Leukocyte Biol. – 2002. – Vol. 72, № 7. – P. 72–82.
8. Гольдберг Е. Д. Итоги изучения механизмов регуляции кроветворения в норме и при патологии / Е. Д. Гольдберг, А. М. Дыгай, И. А. Хлусов // Вестн. РАМН. – 1997. – № 5. – С. 56–59.
9. Роль тучных клеток в регуляции эритропоэза при воспалении / Н. А. Клименко, А. М. Дыгай, Б. Ю. Гумилевский [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1997. – Т. 123, № 6. – С. 626–629.

### Н. А. Штотова

#### РЕАКЦІЇ КІСТКОВОГО МОЗКУ В ДИНАМІЦІ ГОСТРОГО ЗАПАЛЕННЯ

На моделі карагиненового гострого асептичного перитоніту досліджені реакції кісткового мозку в динаміці запалення. Результати свідчать про посилення гемопоезу при гострому запаленні з самого початку розвитку процесу і до кінця досліджуваного періоду (10-ї доби). Відмічений фазний характер клітинних реакцій кісткового мозку, який залежить від співвідношення активності гемопоезу і виходу клітин із кісткового мозку і вогнища запалення.

**Ключові слова:** запалення, система крові, кістковий мозок, гемопоез.

### N. A. Shutova

#### REACTIONS OF THE BONE MARROW IN DYNAMICS OF ACUTE INFLAMMATIONS

The reactions of the bone marrow are traced on the model of carragenan-induced acute aseptic peritonitis in rats in dynamics of inflammation. The listed results prove the strengthening of hemopoiesis of acute inflammation from the beginning of the process and to the end of the experimental period (10th days). Set phase character of cellular reactions of the bone marrow, depending on the correlation of hemopoiesis activity and efflux cells from the bone marrow and inflammatory focus was observed.

**Key words:** inflammation, blood system, bone marrow, hemopoiesis.

Поступила 01.12.11

УДК 612.017.062:[615.849.114+616.594.171.2]

*О.Н. Коляда, Н.И. Скляр\**

*Харьковский национальный медицинский университет  
\*ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова  
АМН Украины», г. Харьков*

## **ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОБЛУЧЁННЫХ КРЫС НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ДИССЕМНИРОВАННОГО КАНДИДОЗА ДО И ПОСЛЕ ИММУНОКОРРЕКЦИИ**

В эксперименте на облучённых крысах показано, что влияние иммунокорректоров на интенсивность реакции неспецифической резистентности повышает скорость элиминации возбудителя и способствует снижению тяжести течения инфекционного процесса.

**Ключевые слова:** рентгеновское облучение, иммунокоррекция, инфекционный процесс, неспецифическая резистентность.

Иммунная система млекопитающих представляет собой сложную систему регуляции, которая позволяет активировать реакцию организма в ответ на широкий спектр потенциальных патогенов. CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоциты (Т-helper cells, Th0) являются мультипотентными прекурсорами с выраженной пластичностью в плане развития различных эффекторных и регуляторных субпопуляций, которые в результате синтеза цитокинов управляют мобилизацией конкретных типов иммунных клеток для устранения инфекции. Кроме ранее идентифицированных вариантов дифференциации (Th1/Th2) относительно недавно было доказано наличие ещё двух функционально отличных фенотипов (RORγt<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Th17 и Foxp3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Th<sub>reg</sub>) [1–3].

Многочисленные экспериментальные исследования на животных свидетельствуют, что CD4<sup>+</sup>(Th1)-клеточный иммунитет является ключевым компонентом в противокандидозной защите вследствие активации фагоцитов, киллеров и стимуляции синтеза защитных антител [4, 5]. Принципиальное значение в патогенезе кандидозной инфекции в процессе развития специфического иммунного ответа имеет способность *C. albicans* манипулировать балансом Th1/Th2/Th17/Th<sub>reg</sub> [6].

На модели диссеминированного кандидоза показано наличие достоверных отличий в характере поляризации CD4<sup>+</sup>-Т-эф-

фекторных механизмов иммунитета, а также скорости элиминации возбудителя и степени тяжести клинического течения инфекционного процесса [7].

Целью исследования было оценить возможность влияния метилглюкамина акридоацетата и дипептид глутамил-триптофана на ряд звеньев патогенетических механизмов антиинфекционной резистентности на модели острого генерализованного кандидоза облучённых крыс линии Вистар.

**Материал и методы.** Фракционированное тотальное облучение самцов крыс массой 180–200 г проводилось ежедневно по 0,5 Гр в течение трёх суток (суммарная доза 1,5 Гр). Наблюдение велось на 7-е и 14-е сутки. Инфицирование животных проводили с применением штамма *C. albicans* ATCC 885-653 0,5 мл в концентрации 5×10<sup>6</sup> КОЕ/мл на протяжении первых суток после прекращения облучения. Препарат вводили внутривенно на следующий день после инфицирования, в течение пяти суток. Декапитацию (с соблюдением международных норм гуманного обращения с животными) осуществляли на 7-е сутки после инфицирования.

В качестве тестов использовали фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов и нейтрофилов по отношению к инфекции *C. albicans* (процент фагоцитирующих клеток – фагоцитарный индекс (ФИ) и количество поглощённых ими микробных частиц – фагоцитарное число (ФЧ),

© О.Н. Коляда, Н.И. Скляр, 2012

уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), комплементарную активность сыворотки крови, концентрацию цитокинов IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-17 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических тест-систем ELISA KIT Biosources, San Jose, CA, USA) [8].

В качестве объективного критерия эффективности терапевтического воздействия использованы результаты бактериологического исследования процесса элиминации возбудителя по степени обсеменения внутренних органов, а также определённый рост уровня летальности в группе облучённых животных.

Учитывая отсутствие у облучённых крыс признаков достаточной активации моноцитарно-макрофагальной системы в ответ на кандидозную инфекцию, мы решили, что для коррекции выявленных нарушений антиинфекционной резистентности, индуцированных фракционированным облучением, следует выбрать препараты метилглюкамина акридоацетат и дипептид глутамил-триптофан.

Метилглюкамина акридоацетат является низкомолекулярным индуктором альфа-, бета- и гамма-интерферонов в органах и тканях, богатых лимфоидными элементами. Этот препарат обладает широким спектром биологической активности, что используется для повышения эффективности терапии хронических инфекционных заболеваний, однако конкретные механизмы реализации его иммуностропного потенциала изучены недостаточно. Суточная терапевтиче-

ская доза составляла 10 мг/кг массы тела. В качестве иммуномодулятора сравнения использовали препарат дипептид глутамил-триптофан – синтетический аналог тимотропных препаратов зубной железы, который способствует дифференцировке CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и нормализует соотношения их эффекторных и регуляторных популяций. Кроме того, препарат обладает радиопротекторными свойствами и способен угнетать развитие серотонинового и гистаминового отёка, что свидетельствует о его возможной эффективности в условиях гиперэргического воспаления, индуцированного длительной поляризацией адаптивного иммунного ответа. Суточная терапевтическая доза препарата – 1 мкг/кг массы тела.

Терапевтическую эффективность иммуномодуляторов проводили у животных следующих групп: I – облучённые; II – инфицированные; III – облучённые и инфицированные; IV – интактные; V – облучённые, получавшие метилглюкамина акридоацетат; VI – инфицированные, получавшие метилглюкамина акридоацетат; VII – облучённые и инфицированные, получавшие метилглюкамина акридоацетат; VIII – интактные, получавшие метилглюкамина акридоацетат; IX – облучённые, получавшие дипептид глутамил-триптофан; X – инфицированные, получавшие дипептид глутамил-триптофан; XI – облучённые и инфицированные, получавшие дипептид глутамил-триптофан; XII – интактные, получавшие дипептид глутамил-триптофан.

Полученные данные статистически обработали.

Таблица 1. Показатели неспецифической резистентности при лечении *Candida*

| Показатель            | Группы                |          |                         |
|-----------------------|-----------------------|----------|-------------------------|
|                       | V                     | I        | VI                      |
| ФИ <sub>мф</sub> , %  | 49,3±4,3 <sup>#</sup> | 41,7±3,9 | 77,5±6,8                |
| ФЧ <sub>мф</sub>      | 5,1±1,7*              | 3,2±0,4  | 15,1±1,6*               |
| ФИ <sub>нф</sub> , %  | 52,1±5,3*             | 44,7±4,1 | 77,5±6,9                |
| ФЧ <sub>нф</sub>      | 6,4±0,5 <sup>#</sup>  | 5,2±0,4  | 10,5±1,2*               |
| ЦИК, МЕ               | 91,3±2,6              | 95,0±4,5 | 125,2±9,5               |
| Комплемент, гем. ед.  | 89,7±6,9              | 94,8±8,1 | 67,2±5,7*               |
| IFN- $\gamma$ , пг/мл | 28,4±10,1*            | 16,1±5,3 | 282,3±17,8 <sup>#</sup> |
| IL-4, пг/мл           | 29,7±10,2             | 21,1±2,6 | 122,3±22,5              |
| IL-10, пг/мл          | 45,4±8,9              | 37,9±6,6 | 11,2±7,8                |
| IL-17, пг/мл          | 30,4±12,6             | 42,2±5,6 | 40,5±30,4               |

Примечание. \* p<0,05 и <sup>#</sup> p<0,01; достоверность отличий от группы животных, не подвергавшихся Здесь и в табл. 2.

**Результаты.** Результаты исследования влияния метилглюкамина акридоацетата на показатели иммунологической резистентности при лечении инфекции *S. albicans* приведены в табл. 1.

У облучённых животных, которые получали метилглюкамина акридоацетат (V), на 5-е сутки после начала введения препарата наблюдалось статистически достоверное повышение уровня активации макрофагов: ФИ перитонеальных макрофагов был увеличен до (49,3±4,3) % по сравнению с контролем (без введения препарата), где он составлял (41,7±3,9) %, ФЧ – 5,1±1,7 против 3,2±0,4 в контроле.

У инфицированных животных групп VI и VII на фоне общего нарастания фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов влияние метилглюкамина акридоацетата на фагоцитарную активность макрофагов было менее заметным, так, наблюдалась лишь статистически недостоверная тенденция к увеличению. Для необлучённых крыс группы VI ФИ составлял (79,5±6,8) % против (74,7±7,1) % в контроле, ФЧ – 15,1±1,6 против 13,4±1,5. Для облучённых крыс группы VII ФИ составлял (62,3±5,5) % против (55,8±4,6) % в контроле, ФЧ – 8,4±0,9 против 7,4±0,6. Отсутствие активации можно объяснить истощённостью резервов стимуляции фагоцитарных функций на фоне острого инфекционного процесса.

Достоверное повышение фагоцитарной активности нейтрофилов под влиянием метилглюкамина акридоацетата также было обнаружено лишь у облучённых крыс, не подвергавшихся инфицированию: ФИ –

(52,1±5,3) % против (44,7±4,1) % в контроле, а ФЧ – 6,4±0,5 против 5,2±0,4 в контроле. В обеих группах инфицированных животных на фоне общего нарастания фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов метилглюкамин акридоацетат статистически недостоверно влиял на увеличение фагоцитарной активности макрофагов. Для группы VI ФИ составлял (77,5±6,8) % против (74,7±7,1) % в контроле, ФЧ – 15,1±1,6 против 13,4±1,5, а для облучённых крыс группы VII ФИ составлял (65,4±5,6) % против (55,8±4,6) % в контроле, ФЧ 8,4±0,9 против 7,4±0,6 в контроле.

Недостаточность достигнутого уровня стимуляции фагоцитарных функций подтверждает и стабильность концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в обеих группах инфицированных животных. Так, концентрация ЦИК была статистически достоверно выше по сравнению с контрольной группой интактных животных (IV). В группе VI на фоне введения метилглюкамина акридоацетата не наблюдалось статистически достоверного снижения уровня ЦИК, он составлял (125,2±9,5) МЕ против (131,0±8,4) МЕ в группе без лечения. У облучённых животных группы VII уровень ЦИК составлял (148,4±11,0) МЕ против (154,0±7,1) МЕ в группе без лечения.

Существенно не менялся в этих группах и уровень общего комплемента. Так, метилглюкамина акридоацетат не оказывал влияния на динамику изменения содержания комплемента сыворотки крови на фоне инфицирования как подверженных предварительному облучению животных, так и не

*albicans метилглюкаминол акридоацетата у крыс разных групп (M±m)*

| II         | VII                     | III        | VIII                  | IV       |
|------------|-------------------------|------------|-----------------------|----------|
| 74,7±7,1   | 65,4±5,6*               | 55,8±4,6   | 51,3±5,4              | 52,8±5,1 |
| 13,4±1,5   | 8,4±0,9*                | 7,4±0,6    | 7,8±0,7               | 9,5±0,8  |
| 73,4±6,5   | 61,3±5,5                | 65,4±5,6   | 71,3±8,4              | 62,8±5,4 |
| 12,4±1,4   | 6,4±0,8                 | 7,2±0,7    | 9,8±0,8               | 8,5±0,9  |
| 131,0±8,4  | 148,4±11,0              | 154,0±7,1  | 93,5±9,2              | 85,0±5,3 |
| 58,8±4,7   | 45,6±3,5*               | 39,8±2,9   | 101,4±9,3             | 96,6±8,1 |
| 181,7±48,9 | 252,3±22,5 <sup>#</sup> | 116,6±30,9 | 44,3±4,7 <sup>#</sup> | 20,3±8,5 |
| 102,1±2,5  | 72,2±7,3 <sup>#</sup>   | 57,9±3,3   | 41,2±5,1              | 35,8±4,2 |
| 17,7±2,6   | 23,1±5,6*               | 16,4±3,6   | 2,0±1,3               | 3,1±0,6  |
| 67,4±9,1   | 218,2±32,5 <sup>#</sup> | 273,5±47,2 | 30,6±9,5*             | 17,7±4,1 |

коррекции.

подверженных:  $(45,6 \pm 3,5)$  и  $(67,2 \pm 5,7)$  Ед против  $(96,6 \pm 8,1)$  Ед у интактных.

К однозначно негативным последствиям применения метилглюкамина акридоацетата в группах облучённых животных нужно отнести усугубление имеющегося дисбаланса в цитокиновом профиле: соотношение ИФН- $\gamma$ /IL-10 в группе инфицированных животных (VII) возросло с 7,0 до 9,5 за счёт умеренного увеличения уровня IL-10 до  $(23,1 \pm 5,6)$  пг/мл против  $(16,4 \pm 3,6)$  пг/мл в контроле и повышения уровня ИФН- $\gamma$  до  $(252,3 \pm 22,5)$  пг/мл со  $(116,6 \pm 30,9)$  пг/мл в группе сравнения. В группе неинфицированных животных (V) этот эффект был менее заметным: соотношение ИФН- $\gamma$ /IL-10 возросло с 0,6 до 1,5 за счёт снижения уровня IL-10 до  $(25,4 \pm 2,2)$  пг/мл с  $(37,9 \pm 2,1)$  пг/мл в контрольной группе и повышения уровня ИФН- $\gamma$  до  $(28,4 \pm 10,1)$  пг/мл с  $(16,1 \pm 5,3)$  пг/мл в группе без лечения.

Кроме того, возрастал уровень IL-4 в группе VII до  $(72,2 \pm 7,3)$  пг/мл против  $(57,9 \pm 3,3)$  пг/мл в контроле, в группе V до  $(29,7 \pm 10,2)$  пг/мл против  $(21,1 \pm 2,6)$  пг/мл, что, очевидно, только содействовало усугублению дисбаланса в цитокиновом профиле. При этом ожидаемого уровня стимуляции функций фагоцитов в группе инфицированных облучённых животных не наблюдалось.

Указанное позволяет сделать неоднозначный вывод относительно целесообразности использования метилглюкамина акридоацетата для коррекции исследуемого типа нарушений антиинфекционной резистентности.

В качестве оппозитного иммуномодулятора использовали препарат дипептид глутамил-триптофан. Результаты исследова-

ния влияния этого препарата на показатели иммунологической резистентности при лечении инфекции *C. albicans* приведены в табл. 2.

Фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов статистически достоверно повышалась при введении дипептид глутамил-триптофана именно в группах облучённых животных, которые имели наиболее низкий исходный уровень этих показателей. В группе IX значительно повысились показатели ФИ и ФЧ. Аналогичный, но менее выраженный эффект стимуляции был в группе инфицированных необлучённых животных (группа X).

Дипептид глутамил-триптофан оказывал достоверное стимулирующее влияние на фагоцитарную активность перитонеальных нейтрофилов во всех исследованных группах, кроме инфицированных необлучённых крыс (группа X), у которых был наиболее высокий исходный уровень этого показателя.

В обеих группах инфицированных животных на фоне введения дипептид глутамил-триптофана статистически достоверно снижалось количество ЦИК –  $(100,0 \pm 8,1)$  МЕ против  $(131,0 \pm 8,4)$  МЕ в группе X и  $(123,8 \pm 9,7)$  МЕ против  $(154,0 \pm 7,1)$  МЕ в группе XI. В этих же группах наблюдалось повышение комплементарной активности сыворотки крови:  $(78,5 \pm 6,8)$  гем. ед. против  $(58,8 \pm 4,7)$  гем. ед. в группе X и  $(61,5 \pm 6,3)$  гем. ед. против  $(39,8 \pm 2,9)$  гем. ед. в группе XI.

К наиболее существенным положительным изменениям в иммунном статусе облучённых животных на фоне введения исследуемого препарата нужно отнести наличие тенденции к уменьшению дисбаланса в цитокиновом профиле, более выраженной у

Таблица 2. Показатели неспецифической резистентности при лечении *Candida*

| Показатель            | Группы              |                |                      |
|-----------------------|---------------------|----------------|----------------------|
|                       | IX                  | I              | X                    |
| ФИ <sub>мф</sub> , %  | $54,7 \pm 4,2^{\#}$ | $41,7 \pm 3,9$ | $85,8 \pm 7,9^*$     |
| ФЧ <sub>мф</sub>      | $7,1 \pm 0,8^{\#}$  | $3,2 \pm 0,4$  | $16,5 \pm 2,1^*$     |
| ФИ <sub>нф</sub> , %  | $54,8 \pm 4,5^{\#}$ | $44,7 \pm 4,1$ | $79,8 \pm 6,3$       |
| ФЧ <sub>нф</sub>      | $6,1 \pm 0,7^*$     | $5,2 \pm 0,4$  | $14,3 \pm 2,4$       |
| ЦИК, МЕ               | $84,3 \pm 7,4$      | $91,7 \pm 4,5$ | $100,0 \pm 8,1^{\#}$ |
| Комплемент, гем. ед.  | $98,4 \pm 8,7$      | $94,8 \pm 8,1$ | $78,5 \pm 6,8^{\#}$  |
| ИФН- $\gamma$ , пг/мл | $32,1 \pm 15,6^*$   | $16,1 \pm 5,3$ | $203,1 \pm 15,6$     |
| IL-4, пг/мл           | $15,2 \pm 6,7$      | $21,1 \pm 2,6$ | $89,2 \pm 15,4$      |
| IL-10, пг/мл          | $50,4 \pm 15,6$     | $37,9 \pm 6,6$ | $35,3 \pm 10,4^{\#}$ |
| IL-17, пг/мл          | $20,3 \pm 17,6^*$   | $42,2 \pm 5,6$ | $45,3 \pm 23,4$      |

животных группы XI: соотношение ИФН- $\gamma$ /IL-10 в группе инфицированных животных уменьшилось с 7,1 до 5,4 за счёт увеличения уровня IL-10 до (30,1 $\pm$ 12,6) пг/мл против (16,4 $\pm$ 3,6) пг/мл в контроле и умеренного повышения уровня ИФН- $\gamma$  до (182,2 $\pm$ 8,9) пг/мл против (116,6 $\pm$ 9,6) пг/мл в контроле. Аналогичный эффект наблюдался и в группе необлучённых животных (группа X): соотношение ИФН- $\gamma$ /IL-10 уменьшилось с 10,3 до 5,8 за счёт достоверного повышения уровня IL-10 к (35,3 $\pm$ 10,4) пг/мл от (17,7 $\pm$ 2,6) пг/мл в контроле и умеренного повышения уровня ИФН- $\gamma$  до (203,1 $\pm$ 15,6) пг/мл со (181,7 $\pm$ 48,9) пг/мл в контроле.

Кроме того, как и следовало ожидать, у облучённых и инфицированных животных в группе XI уменьшался уровень IL-4 до (41,2 $\pm$ 15,9) пг/мл против (57,9 $\pm$ 3,3) пг/мл в контроле, в группе X до (89,2 $\pm$ 15,4) пг/мл против (102,1 $\pm$ 2,5) пг/мл, что, очевидно, свидетельствует о противовоспалительном его эффекте.

Что касается IL-17, то наблюдалось его уменьшение у животных группы XI до (103,4 $\pm$ 32,6) пг/мл против (273,5 $\pm$ 47,2) пг/мл в контроле ( $p < 0,05$ ).

Эффекторное звено системной противокандидозной защиты обеспечивается не только за счёт активации фагоцитов, но и за счёт стимуляции синтеза защитных антител (табл. 3).

На 7-е сутки инфекции титры специфических антител были четверо ниже у облучённых крыс группы III: 1:20 против 1:80 у необлучённых группы II, на 14-е сутки различия в титрах антикандидозных антител были вдвое ниже. При этом в группах облучённых животных введение метилглюкамина

на акридоацетата (группа VII) стимулировало рост антител в два раза как на 7-е, так и на 14-е сутки, а введение дипептид глутамил-триптофана (группа XI) на 7-е сутки увеличивало их рост в четыре раза, на 14-е сутки – в восемь раз.

В группах необлучённых крыс (группа X) на 7-е и 14-е сутки стимуляция титров антител увеличивалась в два раза при введении дипептид глутамил-триптофана. Метилглюкамина акридоацетат в группе VI на титры антител не влиял.

Исследование процесса формирования специфического иммунного ответа на антигены *C. albicans* показало, что у облучённых животных группы XI дипептид глутамил-триптофан способствовал развитию более эффективного гуморального ответа, чем метилглюкамина акридоацетат (группа VI).

Течение инфекционного процесса оценивали по результатам бактериологического исследования элиминации возбудителя (КОЕ log $_{2}$ /г $^{-1}$ ), табл. 4.

У необлучённых крыс группы II наблюдалась 100% -ная генерализация инфекционного процесса на 7-е сутки, а на 14-е сутки – у 66,7 % животных, также наблюдалась тенденция к снижению степени обсеменения внутренних органов. Для необлучённых животных использовали сублетальную инфекционную модель.

У облучённых крыс группы III наблюдалась 100% -ная генерализация инфекционного процесса как на 7-е, так и на 14-е сутки. Элиминация возбудителя, о которой судили по отсутствию положительной динамики степени обсеменения внутренних органов, свидетельствует об усугублении клинического течения инфекции, индуцированной

*albicans* дипептид глутамил-триптофаном у крыс разных групп ( $M \pm m$ )

| II               | XI                           | III              | XII                        | IV             |
|------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|----------------|
| 74,7 $\pm$ 7,1   | 64,7 $\pm$ 5,8*              | 55,8 $\pm$ 4,6   | 77,6 $\pm$ 5,0             | 52,8 $\pm$ 5,1 |
| 13,4 $\pm$ 1,5   | 10,3 $\pm$ 1,1 <sup>#</sup>  | 7,4 $\pm$ 0,6    | 7,2 $\pm$ 1,5              | 9,5 $\pm$ 0,8  |
| 72,4 $\pm$ 7,1   | 74,7 $\pm$ 7,8*              | 65,4 $\pm$ 5,6   | 77,6 $\pm$ 5,0             | 62,8 $\pm$ 5,4 |
| 12,4 $\pm$ 1,2   | 10,3 $\pm$ 1,1*              | 7,2 $\pm$ 0,7    | 7,2 $\pm$ 1,5              | 8,5 $\pm$ 0,9  |
| 131,0 $\pm$ 8,4  | 123,8 $\pm$ 9,7 <sup>#</sup> | 154,0 $\pm$ 7,1  | 90,8 $\pm$ 7,4             | 85,0 $\pm$ 6,3 |
| 58,8 $\pm$ 4,7   | 61,5 $\pm$ 6,3 <sup>#</sup>  | 39,8 $\pm$ 2,9   | 94,2 $\pm$ 7,0             | 96,6 $\pm$ 8,1 |
| 181,7 $\pm$ 48,9 | 182,2 $\pm$ 8,9*             | 116,6 $\pm$ 30,9 | 30,2 $\pm$ 15,8            | 20,2 $\pm$ 8,5 |
| 102,1 $\pm$ 2,5  | 41,2 $\pm$ 15,9*             | 57,9 $\pm$ 3,3   | 20,5 $\pm$ 16,4            | 35,8 $\pm$ 4,2 |
| 17,7 $\pm$ 2,6   | 30,1 $\pm$ 12,6*             | 16,4 $\pm$ 3,6   | 7,2 $\pm$ 1,3 <sup>#</sup> | 3,1 $\pm$ 0,6  |
| 67,4 $\pm$ 9,1   | 103,4 $\pm$ 32,6*            | 273,5 $\pm$ 47,2 | 14,5 $\pm$ 5,9             | 17,7 $\pm$ 4,1 |

Таблиця 3. Динаміка наростання титров специфічних антител к *Candida albicans* в групах животних, получавших метилглюкамина акридоацетат и дипептид глутамил-триптофан

| Период, сутки | Титры антител животных групп |       |        |            |       |       |
|---------------|------------------------------|-------|--------|------------|-------|-------|
|               | необлучённые                 |       |        | облучённые |       |       |
|               | II                           | VI    | X      | III        | VII   | XI    |
| 7-е           | 1:80                         | 1:80  | 1:160  | 1:20       | 1:40  | 1:80  |
| 14-е          | 1:160                        | 1:640 | 1:1280 | 1:80       | 1:160 | 1:640 |

Таблиця 4. Результаты бактериологического исследования течения кандидозного сепсиса у крыс, получавших метилглюкамина акридоацетат и дипептид глутамил-триптофан

| Группа животных | Сутки | % животных с генерализованной формой | % животных с разной степенью обсеменения внутренних органов, КОЕ log <sub>2</sub> /г <sup>-1</sup> |       |        |      |
|-----------------|-------|--------------------------------------|--|-------|--------|------|
|                 |       |                                      | 1-20   | 21-50 | 51-100 | >100 |
| II              | 7-е   | 100                                  | 0  | 0     | 0      | 100  |
|                 | 14-е  | 66,7                                 | 0  | 0     | 25     | 75   |
| III             | 7-е   | 100 <sup>#</sup>                     | 0  | 0     | 0      | 100  |
|                 | 14-е  | 100                                  | 0  | 0     | 0      | 100  |
| VI              | 7-е   | 100                                  | 0  | 33,3  | 66,7   | 0    |
|                 | 14-е  | 66,7                                 | 33,3*  | 66,7* | 0      | 0    |
| VII             | 7-е   | 100                                  | 0  | 0     | 0      | 100  |
|                 | 14-е  | 100                                  | 0  | 16,7  | 33,3*  | 50*  |
| X               | 7-е   | 66,7*                                | 25*  | 75*   | 0      | 0    |
|                 | 14-е  | 16,7*                                | 100*   | 0     | 0      | 0    |
| XI              | 7-е   | 100                                  | 0  | 0     | 50*    | 50*  |
|                 | 14-е  | 50*                                  | 33,3   | 66,7  | 0      | 0    |

Примечания: 1. В каждой группе по 6 крыс.

2. <sup>#</sup> Трое животных погибло.

3. \* p<0,05 в сравнении с контрольной группой.

фракционированным облучением, и даже наблюдалась летальность в данной группе животных.

На фоне лечения метилглюкамина акридоацетатом необлучённых животных (группа VI) на протяжении первой недели генерализованного процесса наблюдалась тенденция к снижению степени обсеменения. На протяжении второй недели наблюдалось существенное снижение показателей генерализации процесса (50 % животных), а плотность культуры *C. albicans* во внутренних органах ни в одной из исследуемых групп на 14-е сутки не превышала 50 КОЕ/г.

У облучённых животных (группа VII) на 7-е сутки при 100% -ной генерализации и высокой степени обсеменённости эффект влияния метилглюкамина акридоацетата проявился лишь через две недели и составлял больше 100 КОЕ/г у 50 %, меньше 100 КОЕ/г у 33,3 % и меньше 50 КОЕ/г у 16,7 %. О положительном влиянии на клинический ход инфекции используемых иммуностимуляторов свидетельствует отсутствие летальности у облучённых животных.

У необлучённых животных, которые получали дипептид глутамил-триптофан (группа X), генерализованная форма инфекционного процесса уже через неделю наблюдалась у 66,7 % животных, а также существенно снизилась степень обсеменённости, которая не превышала 50 КОЕ/г, по сравнению с животными аналогичной группы, которые получали метилглюкамина акридоацетат. Через две недели генерализация инфекционного процесса наблюдалась лишь у 16,7 % животных со слабой обсеменённостью, которая не превышала 20 КОЕ/г.

Эффект от воздействия дипептид глутамил-триптофана наблюдался и у облучённых животных (группа XI): уже через неделю у 50 % снизилась степень обсеменённости, а через две недели процесс генерализации наблюдался лишь у 50 % животных со слабой обсеменённостью. Однако по сравнению с необлучёнными животными процент крыс с генерализованной формой инфекционного процесса и степень обсеменённости внутренних органов были выше.

Проведенные иммунологические, бактериологические и клинические исследования позволяют утверждать, что в пределах разработанной модели дефекта антиинфекционной резистентности дипептид глутамил-триптофан можно считать адекватным средством иммунокоррекции, стимулирующим активность фагоцитарных систем, содействующим восстановлению баланса в цитокиновом профиле и повышению эффективности процессов формирования специфического иммунного ответа с соответствующими клиническими результатами.

#### Выводы

1. Недостаточный уровень стимуляции фагоцитарной активности в ответ на введение метилглуксамина акридоната у облученных и инфицированных животных привёл к снижению скорости элиминации циркулирующих иммунных комплексов и усилению потребления комплемента.

#### Список литературы

1. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells / E. Bettelli, Y. Carrier, W. Gao [et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 441. – P. 235–238.
2. Hori S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3 / S. Hori, T. Nomura, S. Sakaguchi // *Science*. – 2003. – Vol. 299. – P. 1057–1061.
3. Ouyang W. The biological functions of T helper 17 effector cytokines in inflammation / W. Ouyang, J. K. Kolls, Y. Zheng // *Immunity*. – 2008. – № 28. – P. 454–467.
4. Balancing inflammation and tolerance in vivo through dendritic cells by the commensal *Candida albicans* / P. Bonifazi, T. Zelante, C. D'Angelo [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2009. – Vol. 2, № 4. – P. 362–374.
5. IL-23 and the Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance / T. Zelante, A. De Luca, P. Bonifazi [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2007. – Vol. 37. – P. 2695–2706.
6. Gaffen S. L. IL-17 signaling in host defense against *Candida albicans* / S. L. Gaffen, N. Hernandez-Santos, A. C. Peterson // *Immunol Res.* – 2011. Jun 30. [Epub ahead of print].
7. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis / H. R. Conti, F. Shen, N. Nayyar [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2009. – Vol. 206, № 2. – P. 299–311.
8. Коляда О. М. Вплив низькодозового фракціонованого рентгенівського опромінення на показники сироваткового цитокинового профілю та перебіг експериментального сепсису у щурів лінії Вістар // *Експерим. і клін. медицина*. – 2011. – № 3 (52). – С. 12–17.
9. Караулов А. В. Клиническая иммунология / А. В. Караулов. – М. : Мед. информ. агентство, 1999. – 650 с.

*О.М. Коляда, Н.І. Скляр*

#### ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ДИСЕМІНОВАНОГО КАНДИДОЗУ ДО І ПІСЛЯ ІМУНОКОРЕКЦІЇ

В експерименті на опроміненіх щурах продемонстровано, що вплив імунокоректорів на інтенсивність реакцій неспецифічної резистентності підвищує швидкість елімінації збудника та сприяє зниженню важкості перебігу інфекційного процесу.

**Ключові слова:** рентгенівське опромінення, імунокорекція, інфекційний процес, неспецифічна резистентність.

*О.Н. Kolyada, N.I. Sklyar*

#### PECULIARITIES OF THE IMMUNE REACTIVATION OF IRRADIATED RATS ON MODEL ACUTE DISSEMINATED CANDIDOSIS BEFORE AND AFTER THE IMMUNOCORRECTION

In the experiment in rats it has been shown, that an application of immune correctors on intensity of reactions of nonspecific resistance increase the pathogen elimination rate and helps to decrease severity of infectious process course.

**Key word:** X-irradiation, correction of immune system, infectious process, nonspecific resistance.

Поступила 05.01.12

УДК 616-001.17-08:578.085.023(063)

*Е.В. Маркелова, Т.Г. Григорьева, Е.А. Щегельская, В.В. Клименко\**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

*\*Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

## **МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА, ФИБРОБЛАСТЫ И АУТОКЕРАТИНОЦИТЫ В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОЖОГОВЫХ РАН У КРЫС**

Эффективность заживления глубокой ожоговой раны у крыс ( $n=54$ ) изучали с помощью трансплантации мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга, фибробластов и аутокератиноцитов. Размноженные в культуре клетки вводили в рану путём инъекции или на биodeградируемой фибриновой плёнке. Процесс заживления ран оценивали с помощью планиметрических и гистологических методов. Применение в качестве матрицы фибриновой плёнки увеличивало эффективность заживления ран в два раза в случае фибробластов, а в случае МСК в пять раз по сравнению с контролем. Наиболее эффективным является метод трансплантации МСК костного мозга на фибриновой плёнке в комбинации с инъекциями фибробластов в рану и с инокуляцией аутокератиноцитов в ксенокожу, которой закрывали рану.

**Ключевые слова:** ожог, мезенхимальные стволовые клетки, фибробласты, кератиноциты, трансплантация, фибриновая плёнка.

Благодаря успешному развитию клеточных биотехнологий в комбустиологии, всё большее применение находят методы ауто-трансплантации размноженных *in vitro* фибробластов, кератиноцитов и мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга. Во многих исследованиях на животных и человеке уже показано положительное влияние этих типов клеток на процесс заживления послеожоговых ран [1–8]. Так, в работе [7] описан десятилетний опыт трансплантации в Украине аллогенных фибробластов кожи в процессе лечения послеожоговых ран у детей. Имеется сообщение об успешном использовании аутологичных фибробластов кожи в лечении глубоких ожогов [5]. Российскими учёными было показано преимущество МСК костного мозга перед эмбриональными фибробластами при лечении ожогов у крыс [3]. Подтверждённая многими исследованиями плюрипотентность МСК делает их наиболее перспективными для использования в регенеративной медицине. Клетки трансплантируют в рану путём инъекций либо на биodeградируемых матрицах на основе коллагена, фибрина, гиалуроновой кислоты. Так, китайские учёные показали, что трансплантация конструкций, созданных на основе колла-

гена I типа, гиалуроновой кислоты и МСК костного мозга свиней, в послеожоговые раны ускоряет процессы васкуляризации и эпителизации раны и приводит к её быстрому и качественному заживлению [8]. В наших доклинических исследованиях на крысах было показано, что трансплантация МСК костного мозга на фибриновой подложке в сочетании с ксенокожей обладает преимуществом перед методом инъекции этих клеток в рану [1, 2]. Однако вопрос о том, какой тип клеток и способ их трансплантации наиболее предпочтителен для быстрого и качественного заживления ран, остаётся спорным.

Целью данной работы являлось сравнительное исследование эффективности применения фибробластов кожи, аутокератиноцитов и МСК костного мозга в лечении глубоких ожогов у крыс.

**Материал и методы.** Исследование проведено на 54 крысах-самках линии Вистар массой 180–200 г, которым в условиях эфирного наркоза моделировали глубокую ожоговую рану площадью 20 %. После локального удаления шерсти на коже спины животным наносили два симметричных контактных ожога электропаяльником с насадкой диам. 2 см в течение 10 с. Гистоло-

© Е.В. Маркелова, Т.Г. Григорьева, Е.А. Щегельская, В.В. Клименко, 2012

гический анализ подтвердил повреждение всех слоёв кожи в зоне ожога. На 2-е сутки всем животным была сделана первичная некрэктомия. Крысы в зависимости от метода лечения были разделены на шесть групп по девять в каждой: К – без клеточной терапии; О1 – инъекция суспензии фибробластов кожи + покрытие раны ксенокожей; О2 – инъекция суспензии МСК + ксенокожа; О3 – покрытие раны ксенокожей с иммобилизованными аутокератиноцитами; О4 – фибриновая подложка с монослоем фибробластов кожи + ксенокожа; О5 – инъекция фибробластов в рану + фибриновая плёнка с монослоем МСК + инъекция кератиноцитов в ксенокожу. Все виды трансплантаций осуществляли после некрэктомии. В качестве ксенокожи использовали специально обработанную свиную кожу (препарат фирмы «Комбустиолог», г. Тернополь). Опыты были проведены в виварии Харьковской медицинской академии последипломного образования в соответствии с международными требованиями к проведению экспериментов на животных.

Аутокератиноциты выделяли из кожи каждой крысы путём трипсинизации эпидермиса и сразу инъекцировали их в ксенокожу (О3).

Суспензию фибробластов получали после инкубации дермы кожи крысы с коллагеназой II типа (Sigma–Aldrich) в течение двух часов при 37 °С. Полученную клеточную суспензию рассеивали в культуральные флаконы (75 см<sup>2</sup>, РАА, Австрия) и культивировали в среде ДМЕМ с 10 % фетальной бычьей сыворотки в течение двух недель, меняя среду два раза в неделю. После образования клеточного монослоя фибробласты снимали со дна культурального флакона путём последовательной обработки растворами Версена и Трипсина (0,25 %) и осаждали центрифугированием при 430 g в течение 10 минут. Фибриновые подложки диам. 2,5 см, приготовленные из плазмы крови, засеивали полученной первичной культурой фибробластов и культивировали в чашках Петри в течение суток.

Для получения культуры МСК крысы костный мозг вымывали из берцовых костей с помощью раствора Хэнкса (РАА). Полученную суспензию дважды отмывали в этом растворе и осаждали центрифугированием при 430 g в течение 10 минут. Клетки рассеивали по 50 млн на культуральный флакон (75 см<sup>2</sup>, РАА) и культивировали в среде DMEM/F12 (1/1) (РАА) с 10 % феталь-

ной бычьей сыворотки (Sigma–Aldrich) в СО<sub>2</sub>-инкубаторе. Через 24 часа культивирования среду с не прикрепившимися к субстрату клетками костного мозга удаляли, добавляли свежую среду и продолжали культивировать оставшиеся прикрепленными фибробластоподобные МСК ещё 14 дней, меняя среду каждые трое суток. Для инъекций в рану использовали клеточную суспензию МСК в растворе Хэнкса. МСК так же, как и фибробласты, рассеивали на круглые тонкие биodeградируемые фибриновые подложки и культивировали их в течение суток. Рану закрывали фибриновой плёнкой так, чтобы клетки непосредственно контактировали с её поверхностью. Все виды трансплантаций осуществляли после некрэктомии.

Жизнеспособность фибробластов и МСК перед трансплантацией оценивали после окрашивания суспензии 0,1% -ным раствором трипанового синего. Для оценки прижизненного состояния клеток в культуре использовали инвертированный микроскоп фирмы ЛОМО. Кроме того, для оценки цитологического состояния клеток использовали метод окрашивания по Гимзе после предварительной фиксации культур этиловым спиртом.

Динамику репаративного процесса в ранах в послеоперационном периоде оценивали планиметрическими и гистологическими методами на 7, 14 и 21-е сутки после моделирования ожога. Фрагменты послеожоговой раны иссекали и фиксировали в 10%-ном растворе формалина, а затем заключали в парафин. Серийные срезы толщиной (40–50)×10<sup>-6</sup> м окрашивали гематоксилином и эозином для изучения общего состояния тканей. Для выявления и дифференцировки соединительнотканых структур препараты окрашивали фукселеном на эластические волокна по Вейгерту и докрашивали пикрофуксином по ван Гизон. Анализ и фотографирование препаратов проводили на микроскопе Olympus BX-41 и Leica (Япония и Германия).

**Результаты и их обсуждение.** МСК, как и фибробласты кожи, формировали на дне культуральных флаконов гетерогенные колонии фибробластоподобных клеток с овальными ядрами средних размеров и несколькими ядрышками (рис. 1). Через 12–14 суток культивирования из каждого флакона (75 см<sup>2</sup>) можно было получить 2–3 млн клеток. Жизнеспособность клеток в препарате для инъекции составляла (94±2) %.

МСК и фибробласты после рассева распластывались на фибриновой подложке и через сутки культивирования образовывали поверхностный клеточный слой (рис. 2). В таком виде их трансплантировали на рану животных групп О4 и О5.

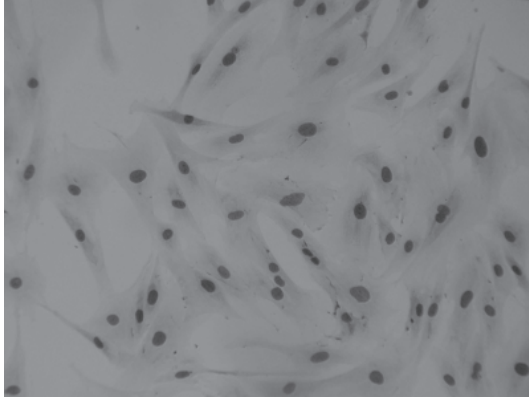


Рис. 1. Культура мезенхимальных стволовых клеток костного мозга крысы, 9-е сутки культивирования. Окраска по Гимзе,  $\times 200$

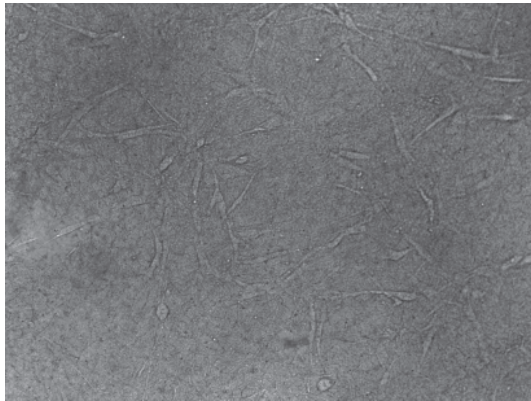


Рис. 2. МСК костного мозга крысы на фибриновой подложке,  $\times 200$

Статистически обработанные результаты планиметрической оценки заживления ран животных всех групп представлены на рис. 3. Они свидетельствуют о явном преимуществе применения МСК костного мозга на биodeградируемых фибриновых подложках в комплексе с инъекциями фибробластов и аутокератиноцитов в лечении послеожоговых ран у крыс группы О5. Почти 90 % ран в этой группе к 21-му дню после трансплантации были закрыты регенерировавшей кожей. Как видим, независимые инъекции в рану фибробластов кожи, МСК костного мозга и аутокератиноцитов (О1, О2 и О3) также положительно влияют на скорость заживления послеожоговых ран, интенсифицируя процессы ревазуляризации, грануляции и эпителизации.

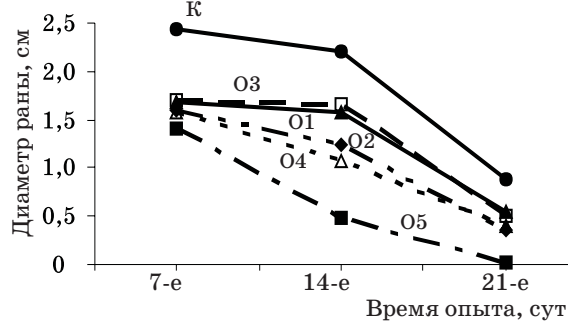


Рис. 3. Уменьшение диаметра послеожоговых ран у крыс в зависимости от типа клеточной трансплантации:

К – без лечения; О1 – инъекции фибробластов; О2 – инъекции кератиноцитов; О3 – инъекции МСК; О4 – фибриновая подложка с фибробластами; О5 – инъекции фибробластов в рану + фибриновая плёнка с МСК + инъекции кератиноцитов в ксенокожу

Использование в качестве носителя клеток биodeградируемой фибриновой подложки позволило увеличить эффективность заживления ран в группах с применением фибробластов в два раза, а с МСК в 5 раз по сравнению с контролем (рис. 3, 14-е сутки). При анализе гистологических препаратов ран наиболее явные различия в их заживлении между разными опытными группами и контролем наблюдались на 14-й день после трансплантации клеток. Несмотря на то, что в контрольной группе благодаря проведению первичной некрэктомии образование грануляционной ткани происходило рано, очаговая пролиферация эпителия в краях раны определялась лишь на 14-е сутки (рис. 4).

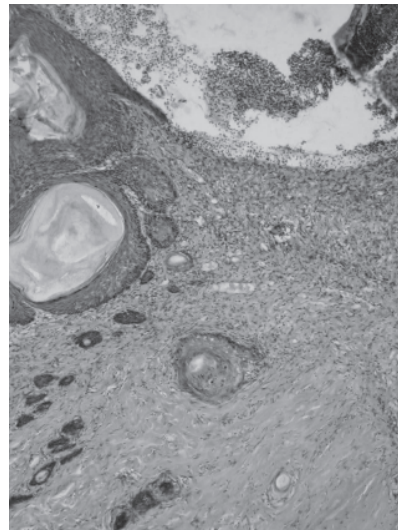


Рис. 4. Края раны со слабо выраженной пролиферацией эпителия у крыс без лечения. 14-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

На 21-й день эксперимента эпителизация раны не наступала или была незначительной.

У животных групп О1 и О2 состояние тканей в ранах на 14-е сутки было сходным – обнаруживалось скопление фибробластов либо МСК в глубоких отделах гиподермы. Эти клетки претерпевали превращения, давая начало соединительнотканым клеткам, цитоплазма которых становилась интенсивно базофильной. Они имели удлинённую форму с 2–3 и более отростками, располагались между пучками старых коллагеновых волокон или вблизи жировых клеток. Вдоль данных клеток отмечалось образование тонких волокнистых структур, которые характеризовались нежной фуксинофилией при окраске по ван Гизон. В краях раны отмечалась слабо выраженная пролиферация многослойного плоского эпителия, эпителизация раны носила очаговый и нестойкий характер (рис. 5).

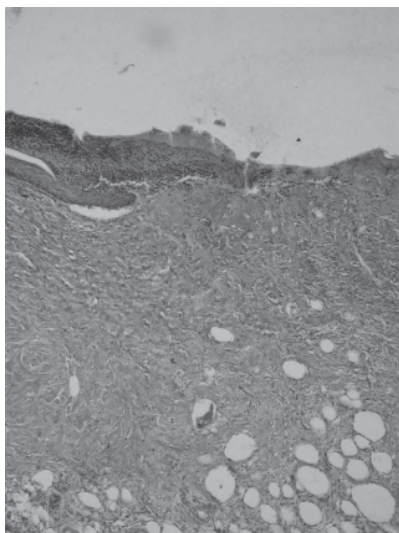


Рис. 5. Края раны со слабо выраженной пролиферацией многослойного плоского эпителия у крыс группы О1 (полная эпителизация раны не наступила). 14-е сутки. Окраска по ван Гизон,  $\times 100$

На 21-е сутки дно раны было представлено грануляционной тканью, в глубоких слоях которой определялась фиброзная ткань. На всю толщину дермы и гиподермы распространялся молодой рубец, при этом структура дермы и гиподермы не восстанавливалась. В краях раны отмечалась очаговая пролиферация многослойного плоского эпителия. Полная эпителизация раны не отмечалась ни в одном из наблюдений.

У крыс группы О3 (инъекции кератиноцитов в ксенокожу), несмотря на раннюю краевую и очаговую эпителизацию раны,

которую, по-видимому, стимулировали имплантированные кератиноциты, в глубоких слоях ткани долго сохранялись признаки воспаления и дегенерации.

Хорошая скорость регенерации и качество восстановленной дермы были отмечены после трансплантации в рану фибробластов на фибриновой подложке (группа О4). Уже на 14-е сутки дно раны было представлено грануляционной тканью, расположенной на месте дермы и гиподермы, а в части наблюдений в мышечном слое. В грануляционной ткани были выражены поверхностный узкий лейкоцитарно-некротический слой, слой сосудистых петель, слой вертикальных сосудов, созревающий слой, слой горизонтальных фибробластов и глубокий фиброзный слой. Среди клеточных элементов грануляционной ткани обнаруживались немногочисленные нейтрофильные гранулоциты. Саркоплазма мышечных клеток эозинофильная, восстанавливалась поперечная исчерченность. В части наблюдений в краях раны обнаруживались тяжёлые пролиферирующего многослойного плоского эпителия, без нарастания его на грануляционную ткань. Эпителий был утолщён, без деления на слои, его клетки полиморфны, с гиперхромными ядрами. Эпителизация раны не наступала. На 21-е сутки дно раны было представлено созревающей грануляционной тканью с фуксинофильными волокнистыми структурами, складывающимися в пучки, и немногочисленными фибробластами, а также небольшим количеством сосудов и клеточных элементов макрофагального ряда. Обнаруживались тяжёлые пролиферирующего многослойного плоского эпителия, нарастающего на грануляционную ткань в краях раны (рис. 6).

Наиболее интенсивно происходили процессы грануляции, васкуляризации и эпителизации ран у крыс группы О5, где одновременно с инъекциями фибробластов в рану и кератиноцитов в ксенокожу трансплантировали на рану фибриновую плёнку с монослоем МСК. К 21-му дню 90 % ран были покрыты многослойным эпителием. В регенерированной дерме формировались волосные фолликулы, как в нормальной коже (рис. 7).

Результаты, полученные у крыс групп О4 и О5, свидетельствуют, что при трансплантации фибробластов или МСК очень важным, по-видимому, является распределение этих клеток в определённом слое раны, чему способствует фибриновая матри-

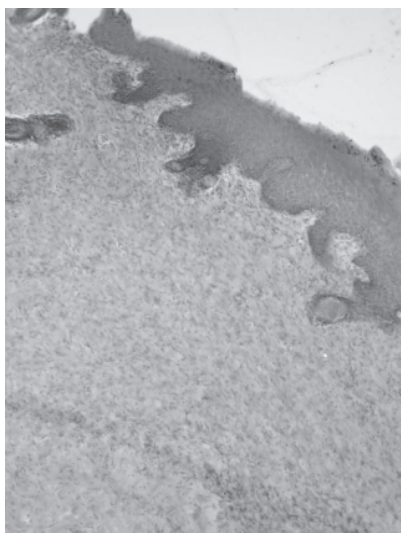


Рис. 6. Проліферируючий многослойний плоский епітелій, наростаючий на грануляційну тканину у крыс групи О4. 21-е сутки. Окраска гематоксилином і еозином,  $\times 100$

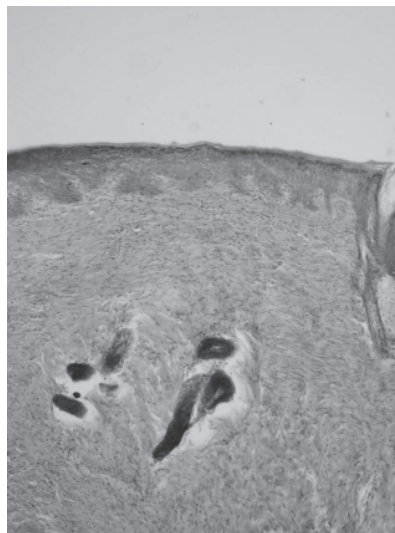


Рис. 7. Участок регенерата, покритий епітелієм, схожий по строєнню на дерму, в якій різні окремі волосяні фолікули у крыс групи О5. 21-е сутки. Окраска гематоксилином і еозином,  $\times 100$

ца, удерживающая клетки. Этого невозможно достичь путём инъекций.

Более высокое качество заживления при использовании МСК, по-видимому, можно объяснить не только положением этих клеток в основании фибробластического дифферона, как считают авторы [7], но и их плюрипотентностью, то есть способностью дифференцироваться в разные типы клеток (миоциты, эндотелиоциты, кератиноциты) в соответствующем микроокружении.

Таким образом, для быстрого и качественного восстановления ран после глубоких ожогов можно рекомендовать трансплантацию МСК на биodeградируемой фибриновой матрице в комплексе с инъекциями фибробластов и аутокератиноцитов.

#### Список литературы

1. Клеточные технологии в лечении термической травмы / Т. Г. Григорьева, Ю. Е. Микулинский, Е. А. Щегельская, Е. В. Маркелова, А. Е. Грязин, Е. И. Новохатный // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 3. – С. 167–168.
2. Применение стромальных стволовых клеток костного мозга при комплексном лечении экспериментальных ожогов у крыс / Т. Г. Григорьева, Е. В. Маркелова, Е. А. Щегельская [и др.] // Эксперим. і клін. медицина. – 2008. – № 1. – С. 15–20.
3. Сравнительная оценка эффективности применения аллогенных эмбриональных фибробластов и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для терапии глубоких ожоговых ран / В. И. Шумаков, М. Ф. Расулов, М. Е. Крашенинников [и др.] // Вестник трансплантол. и искусств. органов. – 2002. – № 4. – С. 7–11.
4. Теоретические и практические аспекты использования культивированных фибробластов при восстановлении целостности кожных покровов / Д. С. Саркисов, А. А. Алексеев, Е. В. Глущенко [и др.] // Вестник Рос. АМН. – 1996. – № 6. – С. 6–11.
5. Перший досвід застосування культуральних аутофібробластів у потерпілих з глибокими опіками / Е. Я. Фісталь, А. Г. Попандопуло, В. М. Ануфрієва [та ін.] // Трансплантологія. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 193–194.

#### Выводы

1. Трансплантация фибробластов кожи в виде монослоя на биodeградируемом носителе ускоряет заживление раны в два раза и может эффективно использоваться при лечении обширных ожогов.

2. Инъекции МСК, фибробластов в рану или кератиноцитов в ксенокожу, закрывающую рану, положительно влияют на процесс заживления ран у крыс.

3. Применение комплекса клеток: МСК на фибриновой матрице, фибробластов и кератиноцитов в виде инъекций, обеспечивает наиболее полную реализацию регенераторного потенциала композита с достижением высокой скорости и качества заживления раны.

6. Бозо И. Я. «Фибробласт» – специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимного происхождения / И. Я. Бозо, Р. В. Деев, Г. П. Пинаев // Цитология. – 2010. – Т. 52, № 2. – С. 99–109.

7. Будкевич Л. И. 10-летний опыт применения культивированных аллофибробластов человека при лечении детей с глубокими ожогами / Л. И. Будкевич, А. А. Алексеев, Л. В. Шурова // Матер. XX з'їзду хірургів України. – Тернопіль. – 2002. – № 2. – С. 636–639.

8. Tissue-engineered skin containing mesenchymal stem cells improves burn wounds / Peng Liu, Zhihong Deng, Shufang Han [et al.] // Artificial Organs. – 2008. – Vol. 32, № 12. – P. 925–931.

*О.В. Маркелова, Т.Г. Григор'єва, О.А. Щегельська, В.В. Клименко*

**МЕЗЕНХІМАЛЬНІ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ КІСТКОВОГО МОЗКУ, ФІБРОБЛАСТИ ТА АУТОКЕРАТИНОЦИТИ В ЛІКУВАННІ ПІСЛЯОПІКОВИХ РАН У ЩУРІВ**

Ефективність загоєння глибокої опікової рани у щурів (n=54) вивчали шляхом трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) кісткового мозку, фібробластів і аутокератиноцитів. Розмножені в культурі клітини вводили в рану шляхом ін'єкції або на біодеградуєчій фібриновій плівці. Процес загоєння ран оцінювали за допомогою планіметричних і гістологічних методів. Застосування в якості матриці фібринової плівки збільшувало ефективність загоєння ран у два рази у випадку фібробластів, а у випадку МСК у п'ять разів порівняно з контролем. Найбільш ефективним є метод трансплантації МСК кісткового мозку на фібриновій плівці в комбінації з ін'єкціями фібробластів у рану і з інокуляцією аутокератиноцитів у ксеношкіру, якою закривали рану.

**Ключові слова:** опік, мезенхімальні стовбурові клітини, фібробласти, кератиноцити, трансплантація, фібринова плівка.

*E.V. Markelova, T.G. Grigorieva, E.A. Shchegelskaya, V.V. Klymenko*

**BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELLS, FIBROBLASTS AND AUTOKERATINOCYTES FOR BURN WOUNDS TREATMENT IN RATS**

The effectiveness of deep burn wound healing with use of bone marrow MSCs, fibroblasts and autokeratinocytes transplantation has been studied in rats (n=54). After propagation in culture the cells were introduced into the wound by injection or on biodegradable fibrin film. The process of wound healing was estimated by planimetric and histological methods. With use of fibrin as film matrix wound healing accelerated 2 times in the case of fibroblasts and 5 times in the case of MSCs as compared with controls. The most effective method is shown to be transplantation of the MSCs on fibrin film into the wound accompanied with injections of fibroblasts and with inoculations of autokeratinocytes into the xenoskin that closed the wound.

**Key words:** burn, mesenchymal stem cells, fibroblasts, keratinocytes, transplantation, fibrin film.

*Поступила 19.10.11*

УДК 616-001.4-008.83:546.172.6

*М.К. Адейшвили-Сыромятникова, Л.П. Абрамова, В.В. Мясоедов*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## МЕТАБОЛИЗМ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ТКАНЕЙ

Исследования, проведённые на крысах, показали, что при нанесении открытых ран начальная стадия раневого процесса (3-и сутки) характеризовалась двукратным повышением уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови, печени и коже. В период полного заживления ран (30-е сутки) содержание нитратов в сыворотке крови и печени подопытных животных было достоверно снижено по сравнению с таковым у интактных животных, тогда как в коже исследуемые показатели оставались достоверно выше нормы.

**Ключевые слова:** повреждение тканей, стресс, нитраты, нитриты.

Среди многих звеньев развития патологии при повреждении тканей (оперативные вмешательства, травмы, раны, ожоги, переломы костей) важное место занимает интенсивность процессов свободнорадикального окисления как определяющий механизм окислительного стресса [1, 2]. Механизм развития окислительного стресса характеризуется снижением уровня АТФ, повышением содержания гипоксантина, усиленным образованием прооксидантов. В последнее время внимание исследователей в разных отраслях биологии и медицины привлекает оксид азота, который является одним из ключевых звеньев в патофизиологии окислительного стресса [3]. Оксид азота вырабатывается различными клетками организма: эндотелиоцитами, моноцитами, лимфоцитами, миоцитами, нейтрофилами, макрофагами, фибробластами, нейронами, гепатоцитами, тучными клетками. Реакция оксида азота с кислородом сопровождается образованием стабильных конечных продуктов – нитрита и нитрата, которые являются косвенными маркерами концентрации оксида азота в организме [4]. Оксид азота способствует генерации супероксидных анионов, перекисей липидов, лейкотриенов, и эта оксидантная среда активизирует деструктивные процессы и индуцирует некроз тканей [5].

Целью данной работы было изучение метаболизма оксида азота в разных тканях экспериментальных животных на разных стадиях заживления открытых ран.

**Материал и методы.** Эксперименты были выполнены на 30 половозрелых беспородных белых крысах-самках массой 200–220 г в соответствии с правилами Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1986) и принципами Национального конгресса Украины по биоэтике (Киев, 2003). Все животные содержались на стандартном рационе вивария. Крысам опытной группы под тиопенталовым наркозом в нижней части спины наносили открытые раны (размером 2×2 см) на депилированную кожу. Нанесение раны не вызывало гибели животных. Все крысы с открытыми ранами содержались в индивидуальных клетках. На 3, 15 и 30-е сутки после нанесения раны в сыворотке крови, печени и коже (прилежащий к ране участок) крыс определяли содержание суммарных метаболитов оксида азота (mNO) [6], уровень нитритов [7] и нитратов. Крыс декапитировали под эфирным наркозом. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента [8].

**Результаты и их обсуждение.** На 3-и сутки после нанесения раны в сыворотке крови крыс происходило двукратное увеличение уровня mNO, а также нитратов и нитритов ( $p < 0,01$ ), таблица.

В период интенсивного заживления раны (15-е сутки) уровень содержания mNO существенно снижался, но все ещё достоверно превосходил показатели интактных животных. Наиболее высоким в этот период

Содержание метаболитов оксида азота в сыворотке крови, печени и коже крыс ( $n=10$ ) при заживлении ран, ( $x \pm Sx$ ) мкмоль/мл

| Показатель               | Интактная группа | Опытная группа в сроки наблюдения, сут |                         |                         |
|--------------------------|------------------|--|-------------------------|-------------------------|
|                          |                  | 3-и                                    | 15-е                    | 30-е                    |
| <i>В сыворотке крови</i> |                  |  |                         |                         |
| mNO                      | 41,28±6,22       | 77,41±5,45*                            | 62,25±3,48 <sup>#</sup> | 39,67±2,39              |
| Нитраты                  | 35,74±2,85       | 68,72±7,43*                            | 46,61±5,32 <sup>#</sup> | 25,54±1,86 <sup>#</sup> |
| Нитриты                  | 3,76±0,28        | 7,50±0,54*                             | 6,82±0,84 <sup>^</sup>  | 4,46±0,38 <sup>#</sup>  |
| <i>В печени</i>          |                  |  |                         |                         |
| mNO                      | 47,84±3,57       | 97,84±8,92 <sup>^</sup>                | 62,43±6,33 <sup>#</sup> | 37,55±3,74 <sup>#</sup> |
| Нитраты                  | 42,27±4,18       | 88,42±8,64*                            | 46,29±5,12              | 29,95±3,04 <sup>#</sup> |
| Нитриты                  | 5,84±0,55        | 12,94±1,35*                            | 16,75±1,67 <sup>^</sup> | 9,47±0,88 <sup>#</sup>  |
| <i>В коже</i>            |                  |  |                         |                         |
| mNO                      | 24,63±3,48       | 58,67±6,29 <sup>^</sup>                | 40,52±5,36 <sup>#</sup> | 33,54±3,06 <sup>#</sup> |
| Нитраты                  | 20,87±2,74       | 43,92±6,25*                            | 35,99±3,75 <sup>#</sup> | 29,13±2,67 <sup>#</sup> |
| Нитриты                  | 3,57±0,27        | 8,01±0,86*                             | 7,18±0,71 <sup>#</sup>  | 5,24±0,45 <sup>#</sup>  |

Примечание. \*  $p < 0,01$ ; <sup>#</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>^</sup>  $p < 0,001$ ; достоверно относительно интактной группы.

был уровень нитритов. К 30-м суткам в сыворотке крови крыс наблюдалось достоверное снижение накопления mNO и нитратов на фоне повышенного содержания нитритов.

В печени крыс, как и в сыворотке, на 3-и сутки также отмечали двукратное повышение образования метаболитов NO. В дальнейшем (на 15-е сутки наблюдений) уровни mNO и нитратов в печени крыс снижались, но в этот период отмечали самый высокий уровень накопления нитритов: в 2,75 раз по сравнению с интактными животными (таблица).

В конце исследования (30-е сутки) содержание нитритов в печени снижалось, но все ещё оставалось существенно выше, чем у интактных животных (на 53 %). Содержание нитратов, напротив, в этот период было достоверно снижено по сравнению с нормой и предыдущими сроками.

В коже крыс на начальном этапе наблюдений (3-и сутки) активация образования метаболитов оксида азота была наиболее существенной – до 225 % значений интактных крыс (таблица).

На 15-е сутки после нанесения раны в коже всё ещё сохранялся высокий уровень образования оксида азота и его метаболитов (в 1,6–1,9 раз). И, несмотря на полное заживление раны, у всех крыс к 30-м суткам в прилегающем к ране участке кожи сохранялась повышенная активность синтеза оксида азота, на что указывали высокие показатели его метаболизма, которые, хотя и снижались по сравнению с предыдущим

сроком наблюдений, всё ещё оставались достоверно выше показателей в интактной группе.

Полученные данные свидетельствуют, что нанесение открытой раны существенно влияло на интенсивность синтеза оксида азота и его метаболизм. Изменения показателей интенсивности этих процессов неоднозначно проявились в разных исследуемых тканях: сыворотке крови, коже и печени. Повышение показателей в начальные сроки эксперимента указывало на развитие воспаления и активацию свободнорадикальных процессов. Несмотря на полное заживление ран к 30-м суткам, показатели метаболизма оксида азота снижались в сыворотке крови и печени, но оставались достоверно повышенными в коже. Очевидно, полное заживление раны не обусловило нормализацию метаболических процессов в зоне повреждения, и утилизация конечных продуктов – нитратов и нитритов – в коже ещё не была завершена, что свидетельствовало о недостаточной активности метаболизма даже после заживления ран.

#### Выводы

Формирование воспаления в начальной стадии развития раневого процесса (3-и сутки) вызывает двукратное повышение уровня метаболитов оксида азота не только в коже, но и в сыворотке крови, и в печени. В период полного заживления ран (30-е сутки) в сыворотке крови и печени содержание нитратов ниже нормы, но превышает таковую в коже.

**Список литературы**

1. Барабой В. А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при патологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой, Ю. А. Зозуля. – М. : Знание-М, 2005. – С. 209–281.
2. Пасечник И. Н. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях / И. Н. Пасечник, Г. А. Рябов, Ю. М. Азизов // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 4. – С. 4–7.
3. Голиков П. П. Роль оксида азота в патологии / П. П. Голиков, А. П. Голиков // Архив патологии. – 2005. – № 4. – С. 24–32.
4. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / A. Chatterjee, J. D. Catravas // Vascul. Pharmacol. – 2008. – Vol. 49 (4–6). – P. 134–140.
5. Рябов Г. А. Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов / Г. А. Рябов, Ю. М. Азизов // Анестезиол. и реаниматол. – 2001. – № 1. – С. 8–13.
6. Метельская В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клин. лаб. диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.
7. Звягина Т. В. Метаболиты оксида азота в крови и моче здоровых людей: их связь с цитокинами и гормонами / Т. В. Звягина // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 302–304.
8. Бейли Н. Статистические методы в биологии / Н. Бейли. – М., 1962. – С. 260–275.

**М.К. Адейшвілі-Сиром'ятнікова, Л.П. Абрамова, В.В. М'ясосдов**

**МЕТАБОЛІЗМ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ УШКОДЖЕННІ ТКАНИН**

Дослідження, які були проведені на щурах, показали, що при нанесенні ран початкова ступінь ранового процесу (3-тя доба) характеризувалася дворазовим підвищенням рівня метаболітів оксиду азоту в сироватці крові, печінці та шкірі. У період повного загоєння ран (30-та доба) вміст нітратів у сироватці крові і печінці піддослідних тварин був вірогідно нижчим за такий у інтактних тварин, тоді як у шкірі досліджувани показники перевищували норму.

**Ключові слова:** ушкодження тканин, стрес, нітрати, нітрити.

**М.К. Adeyshvili-Syromiatnikova, L.P. Abramova, V.V. Myasoedov**

**NITRIC OXIDE METABOLISM IN TISSUE DAMAGE**

The researches conducted on rats showed that at causing of open wounds the initial stage of traumatic process (third twenty-four hours) was characterized by the double increase of level of metabolites oxide of nitrogen in the serum of blood, liver and skin. In the period of complete repair of wound of wounds (30th twenty-four hours) maintenance of nitrates in the serum of blood and liver was for certain mionectic as compared to such for intact animals, while in a skin the investigated indexes remained for certain higher than norm.

**Key words:** damages of fabrics, stress, nitrates, nitrites.

Поступила 05.09.11

УДК [616-001.17.-085.355:577.152.34]-092.9

*Т.В. Звягинцева, А.В. Александрова, О.В. Наумова*

*Харьковский национальный медицинский университет*

### **МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖОГА У КРЫС ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИНТЕТИЧЕСКИМ ИНГИБИТОРОМ МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ДОКСИЦИКЛИНОМ**

Изучены морфологические особенности термического ожога кожи крыс при использовании синтетического ингибитора матричных металлопротеиназ доксициклина. Под влиянием доксициклина заживление протекает интенсивнее, чем при лечении препаратом сравнения метилурацилом, что проявляется ограничением деструктивного процесса в пределах эпидермиса и дермы, отсутствием гнойно-некротических осложнений, ускорением эпителизации и полным закрытием дефекта в большинстве наблюдений.

**Ключевые слова:** *ожоговая рана, патоморфология, доксициклин.*

Ожоги являются одним из широко распространённых травматических поражений кожи. В структуре общего травматизма они занимают третье место среди травм мирного времени [1]. Термическая травма вызывает в организме пострадавших глубокие системные изменения. Значительные качественные и количественные изменения метаболических процессов происходят сразу после ожога [2]. Эндогенная интоксикация и связанное с ней снижение неспецифической резистентности организма вызывают значительные морфофункциональные изменения органов и тканей при термическом ожоге. Эти нарушения продолжают вплоть до полного заживления ожоговых поверхностей [3]. Как показало наше исследование [4], применение синтетического ингибитора матричных металлопротеиназ доксициклина улучшает репаративные процессы, ускоряя заживление. Для подтверждения этого результата необходимо провести морфологическое исследование кожи области ожога.

Целью настоящего исследования явилось изучение морфологических особенностей заживления ожоговой раны крыс при применении синтетического ингибитора матричных металлопротеиназ доксициклина.

**Материал и методы.** Эксперименты по моделированию ожогов выполнены на 96 крысах популяции WAG массой 200–250 г.

© *Т.В. Звягинцева, А.В. Александрова, О.В. Наумова, 2012*

На выстриженном участке задней части бедра под барбитуровым наркозом вызывали термический ожог [5]. Животные были разделены на три группы по 24 особи в каждой группе. Первая (контрольная) группа – крысы с термическим ожогом без лечения, крысам второй группы вводили метилурацил в дозе 0,126 мг/кг (препарат сравнения), третьей группы – синтетический ингибитор матричных металлопротеиназ – доксициклин в дозе 2,5 мг/кг. Препараты вводили внутривенно в крахмальной взвеси сразу после термического воздействия и ежедневно в течение всего периода эксперимента (28 суток). Наблюдения за процессами заживления ожоговых ран проводили на 7, 14, 21 и 28-е сутки (по шесть крыс в каждой серии). Материалом для морфологического исследования служили ткани (кожа, подкожная клетчатка, мышцы), иссеченные из зоны термического повреждения бедра крыс всех исследуемых групп в разные сроки эксперимента. Материал фиксировали в 10% -ном нейтральном формалине, после чего иссекали кусочки кожи толщиной около 0,4 см. Материал подвергали спиртовой проводке и парафиновой заливке, изготавливали срезы толщиной 5–6 мкм. Препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для общей оценки состояния исследуемых тканей. Окрашивали препараты фукселином на

эластические волокна по Вейгерту с докрасиванием пикрофуксином по методу ван Гизон для выявления и дифференцировки соединительнотканых структур. С помощью ШИК-реакции по Мак-Манусу – Хочкису (контроль с амилазой) выявляли нейтральные гликозаминогликаны. Гистологические и гистохимические методики выполняли согласно Р. Лилли и Э. Пирс [5, 6]. Все процедуры с животными, а также выведение животных из эксперимента путём декапитации проводили под анестезией с использованием тиопентал-натрия в соответствии с Общими этическими принципами опытов на животных (Украина, 2001), которые согласуются с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986), а также Хельсинкской декларацией, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1964–2000), Уставом Украинской ассоциации по биоэтике и нормами GLP (1992).

**Результаты и их обсуждение.** В первой группе животных на 7-е сутки эксперимента во всех наблюдениях на поверхности зоны термического ожога эпидермис, как правило, отсутствует. Сохранённые вблизи устьев волосяных фолликулов отдельные островки эпидермиса не дифференцированы на слои и характеризуются выраженными дегенеративными изменениями клеток. В трёх наблюдениях эпидермис практически полностью отсутствует. В островках сохранённого эпидермиса определяется его слабо ШИК-позитивная базальная мембрана в виде тонкой прерывистой линии, на остальном протяжении она отсутствует.

Подлежащие ткани дермы, гиподермы, мышечного слоя с выраженными деструктивными изменениями (рис. 1). Эндотелий дермы десквамирован, базальная мембрана при ШИК-реакции не определяется, стенка эозинофильная, гомогенная, слои не дифференцируются.

Сосуды гиподермы и мышечного слоя с тотальным и субтотальным фибриноидным некрозом стенки лишены эндотелиальной выстилки. Базальная мембрана сосудов неравномерно выражена, слабо ШИК-позитивна.

Зона некроза отграничена от подлежащих тканей в краях и дне раны зоной демаркационного воспаления с отёком тканей и полнокровием сосудов. На 14-е сутки эксперимента микроскопически во всех наблюдениях зона повреждения лишена эпи-

телиальной выстилки и покрыта струпом. В струпе содержатся обрывки некротизированного эпидермиса, фибрин, многочисленные лейкоциты и макрофаги, свободно лежащие и фагоцитированные колонии бактерий. Под струпом определяется узкий слой фибриноидного некроза тканей. Грануляционная ткань представлена многочисленными сосудами капиллярного типа. Количество сосудов и клеточных элементов по направлению ко дну раны в грануляционной ткани уменьшается, содержание соединительнотканых волокон, складывающихся в фуксинофильные пучки, нарастает. В четырёх из шести наблюдений под струпом наблюдается скопление гнойного экссудата с распространением его на прилегающую грануляционную ткань. Очаги фибриноидного некроза окружены демаркационной зоной.

На 21-е сутки эксперимента во всех наблюдениях продолжается эпителизация поверхности области термического воздействия, однако центральная зона на значительном протяжении остаётся без эндотелиальной выстилки и покрыта струпом из фибрина, обрывков некротизированных волоконистых структур, сегментированных лейкоцитов. В двух наблюдениях отмечаются участки с отторжением струпа, покрытые гнойным экссудатом с распространением процесса на подлежащую ткань регенерата. Под струпом и эпителием располагается широкий пласт молодой соединительной ткани.

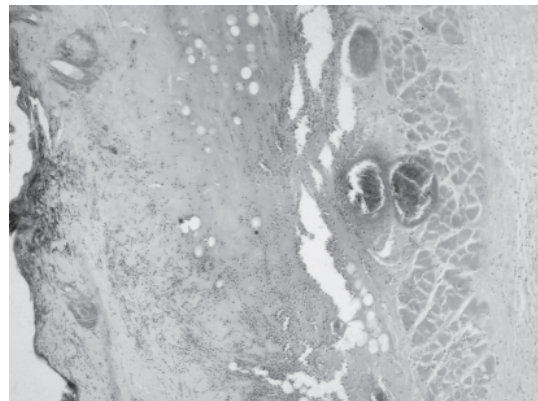


Рис 1. Глубокие деструктивные изменения кожи, подкожной клетчатки и мышечного слоя крыс первой группы, 7-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

На 28-е сутки микроскопически в препаратах кожи исследуемой группы в большинстве наблюдений зона регенерата полностью покрыта эпителиальным пластом не-

равномерной толщины. Очагово отмечается гиперплазия эпидермиса с эндофитным ростом в подлежащую ткань (акантоотические разрастания). В двух наблюдениях преимущественно в шиповатом слое определяется очаговый спонгиоз. Роговой слой рыхлый, объёмный, в группах клеток видны очаги паракератоза. Базальная мембрана эпидермиса выражена неравномерно – с участками утолщения, расслоения и истончения.

Таким образом, термический ожог кожи у крыс, не получавших лечение, протекает по типу неполной репаративной регенерации с формированием рубцовой ткани. Полученные данные согласуются с данными [5].

Во второй группе животных (лечение метилурацилом в дозе 0,126 мг/кг) к 7-м суткам эксперимента обнаруживаются выраженные деструктивные изменения, захватывающие эпидермис, дерму и в половине наблюдений гиподерму и мышечную ткань. Зона термического воздействия лишена эпидермальной выстилки, за исключением периферических отделов и устьев волосяных фолликулов. Под эпидермисом некротизированная дерма без дифференцировки на сосочковый и сетчатый слои. В подлежащей зоне, соответствующей гиподерме и мышечному слою, разрушенные ткани визуализируются в виде пикринофильных масс. Зона некроза отделена от окружающих тканей неравномерно выраженным слоем молодой грануляционной ткани, представленной отдельными островками, местами сливающимися между собой.

На 14-й день эксперимента в препаратах кожи зона термического воздействия во всех наблюдениях покрыта струпом неравномерной толщины. Под струпом определяется зона регенерата, представленного широким пластом созревающей грануляционной ткани. Верхний слой пласта состоит из равномерно расположенных новообразованных тонкостенных сосудов приблизительно одного диаметра. По направлению к нижним отделам регенерата часть сосудов запустевает и их количество уменьшается. В краях регенерата наблюдается врастание эпидермиса под струп с очаговой его гиперплазией, количество рядов клеток здесь достигает шести–восьми. В двух наблюдениях поверхность препарата частично покрыта гнойными наложениями с наличием свободно лежащих и фагоцитированных колоний бактерий, подлежащая грануляционная ткань с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, очаговыми поверх-

ностными некрозами. В двух наблюдениях в глубоких отделах прилежащих к регенерату тканей определяются вторичные очаговые стромальные некрозы.

К 21-м суткам эксперимента продолжается эпидермизация зоны регенерата, однако центральные отделы во всех наблюдениях лишены эпидермальной выстилки и покрыты струпом. В низлежащих отделах регенерата преобладают фуксинофильные коллагеновые волокна, формирующие пучки, ориентированные параллельно поверхности кожи. Сосудистая базальная мембрана утолщена, непрерывна, ШИК-позитивна (рис. 2). Встречаются немногочисленные фибробласты и фиброциты. Придатки кожи в зоне регенерата не визуализируются. В трёх наблюдениях в прилежащих к регенерату тканях отмечаются межмышечный склероз, огрубение и утолщение нервных стволиков, мелкие стромальные некрозы.

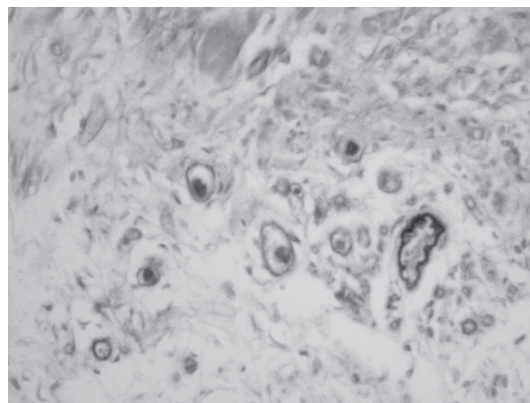


Рис. 2. Огрубение и утолщение базальной мембраны сосудов в глубоких отделах зоны регенерата крыс второй группы, 21-е сутки. ШИК-реакция,  $\times 400$

К 28-м суткам зона регенерата полностью эпителизирована в половине наблюдений. Эпидермис неравномерной толщины с очагами гиперпролиферации с формированием акантоотических разрастаний, количество рядов клеток колеблется от четырех–пяти до шести–восьми. Зона регенерата представлена волокнистой соединительной тканью, состоящей из слабо и умеренно фуксинофильных пучков коллагеновых волокон.

Таким образом, метилурацил способствует заживлению, формированию грануляционной ткани, её эпителизации, однако в половине наблюдений процесс репарации характеризуется незаконченной эпидермизацией и торможением созревания соединительной ткани.

В третьей группе животных (получавших доксициклин в дозе 2,5 мг/кг) к 7-м суткам эксперимента обнаруживаются выраженные деструктивные изменения, захватывающие эпидермис, дерму и в трети наблюдений гиподерму и мышечную ткань. Эпидермис в зоне термического воздействия визуализируется в виде островков, локализованных в периферических отделах и вблизи устьев разрушенных волосяных фолликулов. Зона некроза представлена эозинофильным и фуксинофильным детритом из склеенных между собой обрывков разрушенных волокнистых структур. При ШИК-реакции базальная мембрана сосудов не определяется. Некротически измененные ткани окружены зоной перифокального воспаления.

На 14-й день эксперимента в препаратах кожи зона термического воздействия во всех наблюдениях покрыта струпом неравномерной толщины. Под струпом определяется зона регенерата в виде широкого пласта созревающей грануляционной ткани. В центральных отделах пласта определяются равномерно расположенные многочисленные тонкостенные сосуды капиллярного типа. Придатки кожи в зоне регенерата не визуализируются (рис. 3).

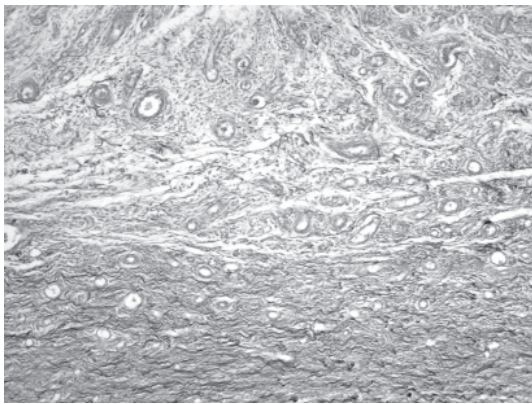


Рис. 3. Зона регенерата, центральный и периферический отделы крыс третьей группы, 14-е сутки. Окраска пикрофуксином по ван Гизон,  $\times 100$

По периферии регенерата под струпом на небольшом протяжении отмечается наполнение эпидермиса на грануляционную ткань с очаговой его гиперплазией в краях до шести-восьми рядов клеток. В одном из шести наблюдений поверхность препарата частично лишена струпа, с гнойными наложениями, в которых определяются свободно лежащие и фагоцитированные колонии бактерий.

К 21-м суткам эксперимента периферические отделы регенерата покрыты эпидер-

мисом, центральные отделы – струпом. В центральном отделе регенерат с неравномерным расположением сосудов, количество которых по сравнению с предыдущим сроком уменьшено. Просвет некоторых сосудов хорошо выражен, в нём определяются многочисленные форменные элементы крови. В периферических отделах регенерата фуксинофильные коллагеновые волокна собраны в пучки, расположенные параллельно поверхности кожи. Придатки кожи в зоне регенерата не визуализируются. В одном наблюдении в прилежащих к регенерату тканях отмечается мелкоочаговый некроз тканей дермы.

К 28-м суткам в пяти наблюдениях из шести зона регенерата полностью покрыта эпидермисом. В одном случае в центральном отделе имеется небольшой участок, покрытый гнойными наложениями. В двух наблюдениях с полной эпидермизацией имеет место очаговый акантоз, количество рядов клеток здесь достигает пяти-шести. На остальном протяжении эпидермис с четкой дифференцировкой на слои (базальный, шиповатый и роговой). При ШИК-реакции базальная мембрана эпидермиса непрерывна, умеренной интенсивности, в участках гиперплазии интенсивность реакции нарастает.

Таким образом, в данной группе крыс применение доксициклина в сравнении с метилурацилом обеспечивает равномерное созревание молодой соединительной ткани, её эпителизацию с нормализацией процессов пролиферации и дифференцировки эпидермоцитов.

#### Выводы

1. Термический ожог у крыс, не получавших лечение, протекает по типу неполной репаративной регенерации с формированием рубцовой ткани.

2. Применение метилурацила ограничивает деструктивные изменения, вызванные термическим ожогом, в пределах эпидермиса, дермы и подкожно-жировой клетчатки, способствует формированию грануляционной ткани, её созреванию и эпителизации, однако в половине наблюдений в центральной зоне регенерата имеет место незаконченная эпидермизация в сочетании с торможением процесса созревания соединительной ткани с сохранением островков грануляционной ткани.

3. Использование синтетического ингибитора матричных металлопротеиназ доксициклина для лечения эксперименталь-

ных животных с термическим ожогом кожи способствует более интенсивному заживлению повреждения, чем при лечении метилурацилом, что подтверждается ограничением деструктивного процесса в пределах

эпидермиса и дермы, отсутствием гнойно-некротических осложнений, ускорением эпителизации и полным закрытием дефекта в большинстве наблюдений в процессе заживления термического ожога.

#### Список литературы

1. Мурадян Р. И. Экстренная помощь при ожогах / Р. И. Мурадян, Н. Р. Панченков. – М. : Медицина, 2003. – 127 с.
2. Ожоговая интоксикация / Г. П. Козинец, С. В. Слесаренко, А. П. Радзиховский [и др.] // Патогенез, клиника, принципы лечения. – К. : Феникс, 2004. – С. 272.
3. Парамонов Б. А. Ожоги: Руководство для врачей / Б. А. Парамонов, Я. О. Порембский, В. Г. Яблонский, СПб. : СпецЛит, 2000. – 480 с.
4. Александрова А. В. Стимуляция заживления ожоговой раны синтетическим ингибитором матричных металлопротеиназ доксициклином / А. В. Александрова // Зб. тез міжвузівськ. конф. молодих вчених та студентів «Актуальні питання діагностики та лікування болю». – Харків, 2011. – С. 6.
5. Звягинцева Т. В. Морфологические изменения кожи крыс после термического ожога при применении мазевых препаратов с разным механизмом действия / Т. В. Звягинцева, А. В. Кривошапка, О. В. Наумова // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Укр. мед. стомат. академії. – Полтава, 2011. – Т. 11, № 2. – С. 34–38.
6. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли – М. : Мир, 1960. – 648 с.
7. Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная) / Э. Пирс. – М. : Иностран. лит-ра, 1962. – 962 с.

*Т.В. Звягинцева, А.В. Александрова, О.В. Наумова*

#### МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОПІКУ У ЩУРІВ ПРИ ЛІКУВАННІ СИНТЕТИЧНИМ ІНГІБІТОРОМ МАТРИЧНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ ДОКСИЦИКЛІНОМ

Вивчено морфологічні особливості термічного пошкодження шкіри щурів при застосуванні синтетичного інгібітора матричних металлопротеїназ доксицикліну. Під впливом доксицикліну загоєння протікає інтенсивніше, ніж при лікуванні метилурацилом, що проявляється обмеженням деструктивного процесу в межах епідермісу і дерми, відсутністю гнійно-некротичних ускладнень, прискоренням епітелізації та повним закриттям дефекту в більшості спостережень.

*Ключові слова: опікова рана, патоморфологія, доксициклін.*

*T.V. Zvyagintseva, A.V. Aleksandrova, O.V. Naumova*

#### MORPHOLOGICAL RESEARCHES OF RAT'S EXPERIMENTAL BURN AND ITS TREATMENT BY SYNTHETIC INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEINASES DOXYCYCLINE

The morphological features of thermal rat's burn with usage of synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases of doxycycline have been studied. Under the impact of doxycycline wound healing runs faster in comparison with methyluracil. That indicates limitation of destructive process within the limits of epidermis and dermis, by absence necrotic suppurative complications, acceleration of epithelization and complete closing of the defect in most supervisions.

*Key words: burn injury, pathomorphology, doxycycline.*

*Поступила 19.01.12*

УДК 616.36+616.89-008.44.13:541.515

*А.А. Бабанин, А.Н. Захарова, Е.Л. Товажнянская\*,  
А.Л. Малев, В.Б. Калиберденко, П.Н. Радзивил*

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

*\*Харьковский национальный медицинский университет*

## **БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА ПРИ ЭНДОТОКСИНОВОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ**

На модели эндотоксिनowego поражения печени крыс изучен уровень биохимических маркёров окислительного стресса с применением методов определения конъюгированных диенов и диенкетонов, спонтанной окислительной модификации белков и уровня пептидов средней массы. Интраперитонеальное введение эндотоксина сопровождалось увеличением сывороточного содержимого продуктов свободнорадикального окисления белков и липидов. При этом окислительной модификации более интенсивно подвергались белки, их содержание превышало контрольные показатели в 4,5 раза. Сделан вывод, что эндотоксин, кроме прямого токсического действия, является мощным индуктором окислительного стресса, что приводит к усилению повреждающего действия на печень.

**Ключевые слова:** *липопероксидация, окислительная модификация белков, эндотоксин, печень.*

В физиологических условиях эндотоксин, выделяющийся в небольших дозах при самообновлении пула кишечной палочки, является облигатным стимулом формирования реакций иммунной системы организма [1], участвующей в сложных процессах гомеостаза. Снижение защитной функции физиологических барьеров – кишечника и печени, приводит к увеличению количества эндотоксина, нарушению процессов его нейтрализации и возникновению системной эндотоксинемии кишечного происхождения [2, 3]. Кроме прямого токсического действия, чрезмерное накопление эндотоксина стимулирует активацию процессов пероксидации и выработку большого количества свободных радикалов, что усиливает его повреждающее действие на органы и ткани [4, 5]. Печень является органом, в котором протекают сложные процессы элиминации эндотоксина, поэтому практический интерес представляет изучение эндотоксिनowego повреждения печени и степени выраженности при этом оксидантного стресса.

**Материал и методы.** Исследование проведено на 30 нелинейных половозрелых крысах обоего пола с массой тела от 200 до 250 г.

Моделирование токсического повреждения печени эндотоксином осуществляли путём интраперитонеального введения в течение семи дней препарата эндотоксина кишечной палочки фирмы Sigma (США) из расчета 0,1 мг на 1 кг массы тела (по методу Н.В. Чае). Интактные животные (30 особей) являлись группой контроля. Животные содержались в стандартных условиях, на стандартном рационе, согласно рекомендациям [6]. Сыровотку крови для биохимических исследований получали из цельной крови центрифугированием при  $55\text{ с}^{-1}$  в течение 20 мин. В ходе проведения экспериментов определяли следующие биохимические показатели:

- содержание конъюгированных диенов (КД) и диенкетонов (ДК) как первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по методике И.Д. Стальной в модификации К.С. Казакова и Л.Л. Сидоровой;
- количество малонового диальдегида (МДА) как вторичного продукта ПОЛ с помощью диагностических наборов ТБК-агат по методике М. Mihara;
- спонтанную окислительную модификацию белков (ОМБ) по методу Левина в модификации Е.Е. Дубининой [7, 8].

© А. Бабанин, А.Н. Захарова, Е.Л. Товажнянская и др., 2012

• пептиды средней массы (ПСМ) по методу Н.И. Габриэлян в модификации Д.Л. Брасюк [9, 10].

Изучение биохимических показателей проводили на спектрофотометре СФ-2000.

Полученные данные статистически обработали.

**Результаты и их обсуждение.** В условиях эндотоксического повреждения печени наблюдается активация свободнорадикальных процессов – усиливаются липидпероксидация и окислительная модификация белков (таблица).

*Показатели окислительной модификации белков и липидов при эндотоксической интоксикации*

| Показатель        | Группы животных |                   |
|-------------------|-----------------|-------------------|
|                   | контрольная     | экспериментальная |
| ДК, моль/л        | 0,430±0,007     | 0,58±0,01         |
| КД, моль/л        | 2,15±0,03       | 4,78±0,07         |
| МДА, моль/л       | 2,410±0,137     | 3,19±0,06         |
| ОМБ, ед. опт. пл. | 0,200±0,006     | 0,91±0,065        |
| ПСМ, ед. опт. пл. | 0,26±0,02       | 0,44±0,01         |

Активация процессов ПОЛ в условиях эндотоксемии в организме крыс сопровождалась накоплением как первичных, так и вторичных продуктов ПОЛ. При этом содержание конъюгированных диенов в сыворотке крови подопытных животных повышалось в 2,2 раза по сравнению с интактными животными контрольной группы. Аналогичная закономерность, но менее выраженная, наблюдалась в отношении содержания диенкетонов, уровень которых также был повышен по сравнению с таковым в группе контроля в 1,3 раза (рис. 1). О накоплении вторичных продуктов процессов липопероксидации свидетельствовало выявленное увеличение при воздействии эндотоксина содержания МДА в 1,3 раза по сравнению с контролем (рис. 2). В целом активация процессов ПОЛ в экспериментальной группе крыс характеризовалась преимущественным увеличением количества первичных его продуктов. Учитывая более агрессивный цитотоксический характер влияния на клетки организма первичных прооксидантов, а также их способность к аутокатализации свободнорадикальных процессов, можно предположить, что активация процессов ПОЛ является важным

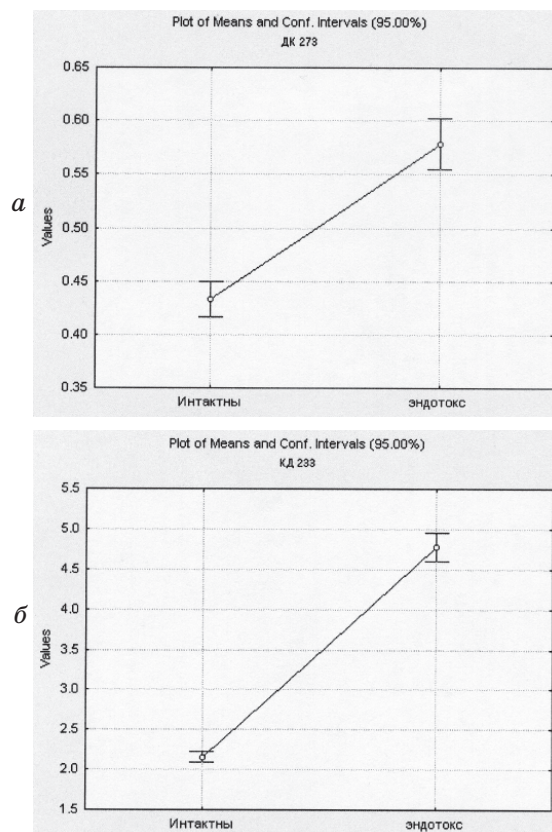


Рис. 1. Содержание диенкетонов (а) и конъюгированных диенов (б) в сыворотке крови крыс при поражении печени эндотоксином

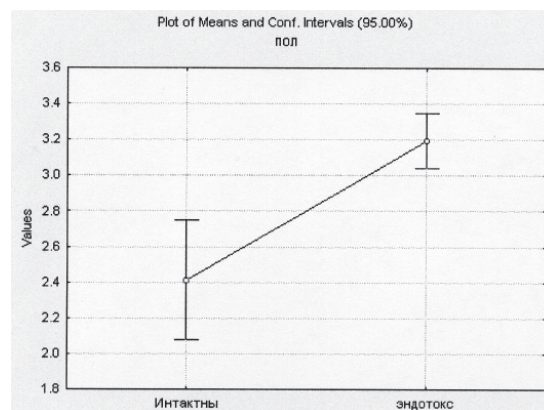


Рис. 2. Показатели накопления МДА в сыворотке крови крыс при поражении печени эндотоксином повреждающим фактором, закрепляющим эндотоксическое повреждение печени и усиливающим в дальнейшем эндотоксемию.

Согласно полученным данным, более выраженные изменения выявлены при изучении процессов окисления белков. Так, содержание карбонильных продуктов под влиянием эндотоксина повышалось в 4,5 раза по сравнению с соответствующим показателем

в контроле (рис. 3), а содержание пептидов средней массы в экспериментальной группе в 4 раза превышало аналогичный показатель в группе интактных животных (рис. 4).

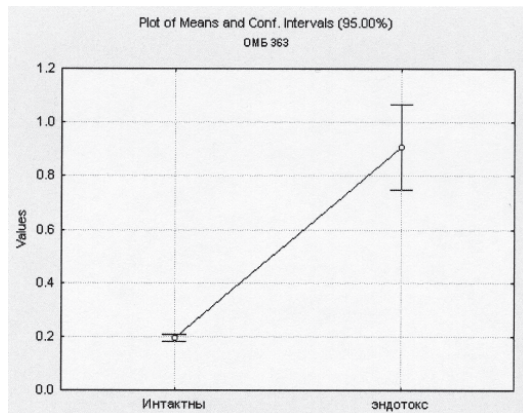


Рис. 3. Изменение уровня карбонильных соединений при поражении печени эндотоксином

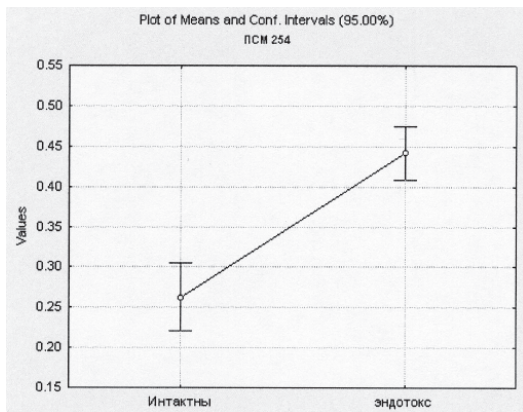


Рис. 4. Динамика изменения содержания пептидов средней массы при поражении печени эндотоксином

Это свидетельствовало о более интенсивной окислительной модификации белков в условиях эндотоксинового повреждения печени, что могло быть связано с одновременным токсическим влиянием на клетки организма оксидантного стресса, который также инициируется эндотоксином.

Таким образом, при эндотоксиновом поражении печени наблюдается активация

как процессов липопероксидации, так и окислительной модификации белков, что подтверждалось увеличением содержания в сыворотке крови экспериментальных животных продуктов свободнорадикальных процессов (таблица).

Следует полагать, что выявленные в эксперименте изменения связаны как с прямым токсическим действием эндотоксина на структуры клеточных мембран, что вызывает изменение их проницаемости и развитие мембранной патологии, так и с последствиями цитотоксического влияния окислительного стресса, мощным индуктором которого также является эндотоксин. В совокупности указанные биохимические изменения являются важными составляющими патогенеза развития и прогрессирования патологических изменений в клетках печени в условиях эндотоксиновой интоксикации в организме.

### Выводы

1. В условиях экспериментального повреждения печени эндотоксином наблюдается статистически значимое увеличение сывороточного содержания как первичных, так и вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов, а также продуктов окислительной модификации белков (маркёров окислительного стресса).

2. Более выраженные изменения выявлены в отношении содержания первичных продуктов перекисного окисления липидов и показателей окислительной модификации белковых молекул (повышение содержания конъюгированных диенов в 2,2 раза, содержания продуктов окислительной модификации белков и пептидов средней массы в 4,5 и 4,0 раза соответственно по сравнению с контролем).

3. Выявленную активацию процессов перекисного окисления липидов и белков следует рассматривать как важнейший патогенетический механизм, который усугубляет повреждение печени при эндотоксиновой интоксикации.

### Список литературы

1. Hewett J. A. Hepatic and extrahepatic pathobiology of bacterial lipopolysaccharides / J. A. Hewett, R. A. Roth // *Pharmacol. Rev.* – 1993. – Vol. 45. – P. 3.
2. Hsu D. Z. Sesame oil protects against lipopolysaccharide-stimulated oxidative stress in rats / D. Z. Hsu, M. Y. Liu // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32, № 1. – P. 227–231.
3. Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury / H. Jaeschke // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – № 15. – P. 718–724.
4. Hoek J. B. Ethanol, oxidative stress, and cytokine-induced liver cell injury / J. B. Hoek, J. G. Pastorino // *Alcohol.* – 2002. – Vol. 27, № 1. – P. 63–68.

5. The role of the liver in the response to LPS: experimental and clinical findings / E. Jirillo, D. Casav, T. Magrone [et al.] // *J. Endotoxin Res.* – 2002. – Vol. 8, № 5. – P. 319–327.
6. *Кожем'якін Ю. М.* Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін. – К., 2002. – 155 с.
7. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод её определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов, И. Г. Порогов // *Вопр. мед. химии.* – 1995. – № 1. – С. 24–26.
8. *Дубинина Е. Е.* Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация) / Е. Е. Дубинина, М. Г. Морозова, Н. В. Леонова // *Вопр. мед. химии.* – 2000. – № 4. – С. 1–11.
9. *Брасюк Д. Л.* Модификация метода определения молекул средней массы / Д. Л. Брасюк // *Клин. лаб. диагностика.* – 1995. – № 1. – С. 18.
10. *Габриэлян Н. И.* Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н. И. Габриэлян, В. И. Липатова // *Лаб. дело.* – 1984. – № 3. – С. 138–140.

***А.А. Бабанін, Г.М. Захарова, О.Л. Товажнянська, О.Л. Малєв, В.В. Каліберденко, П.М. Радзівіл***  
**БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ОКСИДАНТНОГО СТРЕСУ ПРИ ЕНДОТОКСИНОВОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ**

На моделі ендотоксिनного ураження печінки щурів вивчений рівень біохімічних маркерів окислювального стресу з використанням біохімічних методів визначення кон'югованих дієнів і дієнкетонів, спонтанної окислювальної модифікації білків і рівня пептидів середньої маси. Інтраперитонеальне введення ендотоксину супроводжувалось збільшенням сироваткового вмісту продуктів вільнорадикального окиснення білків і ліпідів. При цьому окислювальній модифікації інтенсивніше піддавалися білки, їх вміст перевищував контрольні показники в 4,5 рази. Зроблено висновок, що ендотоксин, окрім прямої токсичної дії, виявляється могутнім індуктором окислювального стресу, що призводить до посилення ушкоджувальної дії на печінку.

***Ключові слова:*** ліпопероксидація, окислювальна модифікація білків, ендотоксин, печінка.

***A.A. Babanin, A.N. Zaharova, E.L. Tovazhnyanskaya, A.L. Malev, V.B. Kaliberdenko, P.N. Radzivil***  
**BIOCHEMICAL MARKERS OF THE OXIDISING STRESS AT AN ENDOTOXIC LESION OF A LIVER**

In work level of biochemical markers of oxidising stress is experimentally studied at an endotoxic intoxication. Researches it was carried out by creation on model of an endotoxic lesion of a liver of rats. Biochemical methods have been used to studying the oxidising stress: conjugated diene and diene-ketones, spontaneous oxidising modification of the proteins and level of peptides of average mass. Intraperitoneal introduction of an endotoxin, was accompanied by augmentation of serumal contents of products of is free-radical oxidation of fibers and lipids. Thus fibers more intensively were exposed to oxidising modification, their maintenance exceeded control indicators in 4.5 times. Thus, the endotoxin, except rendering of direct toxic action, is a powerful inductor of oxidising stress that leads to intensifying of damaging action on a liver.

***Key words:*** lipoperoxidation, oxidising modification of proteins, endotoxin, liver.

*Поступила 08.11.11*

УДК [612.66+616-092.19]:577.15

*А.В. Гурьева, В.В. Давыдов, В.В. Руденко*

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

### **АЛЬДЕГИДДЕГИДРОГЕНАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ СУБКЛЕТОЧНЫХ ФРАКЦИЙ ПЕЧЕНИ И СЕРДЦА КРЫС ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА**

Исследована активность альдегиддегидрогеназы постмитохондриальной и митохондриальной фракций печени и сердца крыс разного возраста. Показано, что возрастные изменения активности фермента в меньшей мере проявляются в постмитохондриальной, чем в митохондриальной фракции. В пубертатном возрасте активность альдегиддегидрогеназы постмитохондриальной фракции печени и сердца находится на том же уровне, что и у половозрелых крыс. В митохондриальной фракции сердца с увеличением возраста животных она снижается, а в митохондриальной фракции печени на разных стадиях пубертата возникают разнонаправленные сдвиги с её стороны.

**Ключевые слова:** *альдегиддегидрогеназа, митохондрии, пубертат, печень, сердце.*

Ранее нами было показано, что в пубертатном возрасте повышается чувствительность тканей внутренних органов к оксидативному стрессу [1, 2]. Одним из последствий этого может быть повышение у подростков заболеваемости патологией сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, центральной нервной системы и др. [3–5]. По всей вероятности, особое значение в возникновении подобного феномена приобретает возрастная модуляция активности ферментов, катализирующих реакции катаболизма карбонильных продуктов свободнорадикального окисления, выступающих в роли своеобразных мессенджеров повреждения клеток [6, 7]. К числу подобных ферментов относятся альдегиддегидрогеназы (К.Ф. 1.2.1.3 и 1.2.1.4), катализирующие окисление цитотоксических альдегидов в карбоновые кислоты [8, 9]. Вместе с тем до настоящего времени всё ещё отсутствуют чёткие представления о динамике альдегиддегидрогеназной активности в субклеточных фракциях клеток тканей внутренних органов на этапе полового созревания. Целью данной работы явилось изучение альдегиддегидрогеназной активности в митохондриальной и постмитохондриальной фракции печени и сердца крыс пубертатного возраста.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на 57 крысах-самцах линии Вистар

четырёх возрастных групп: 1-я – 1,5-месячные (ранний пубертат), 2-я – 2-месячные (поздний пубертат); 3-я – 3-месячные (ранний половозрелый возраст) и 4-я – 12-месячные (взрослые половозрелые). Крыс содержали на стандартном рационе питания вивария. В ходе исследования были соблюдены правила «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986).

Эвтаназию проводили путём декапитации под лёгким эфирным наркозом. Извлекали сердце и печень и помещали в охлаждённый изотонический раствор хлористого натрия. Ткани миокарда и печени измельчали ножницами и гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе Поттера–Эльвейгема в соотношении 1:10 (масса/объём) с раствором, содержащим 0,25 М сахарозы. Гомогенат фильтровали через 4 слоя марли и центрифугировали 10 мин при 1000 g. Супернатант повторно центрифугировали 20 мин при 10000 g. Полученную надосадочную жидкость декантировали и использовали в работе в качестве постмитохондриальной фракции. Осадок суспендировали с 5 мл среды выделения и повторно центрифугировали в течение 15 мин при 10000 g. Надосадочную жидкость удаляли путём декантации, а образовавшийся осадок суспендировали с 1,5 мл среды выделения и ис-

© А.В. Гурьева, В.В. Давыдов, В.В. Руденко, 2012

пользовали в качестве митохондриальной фракции. Все процедуры фракционирования проводили при 4–6 °С.

В выделенных субклеточных фракциях печени и сердечной мышцы определяли активность NAD-зависимой альдегиддегидрогеназы с использованием глутарового альдегида в качестве субстрата [10]. Концентрацию белка в пробах определяли по методу Лоури [11].

Результаты исследований подвергали статистической обработке с использованием непараметрического метода Вилкоксона–Манна–Уитни.

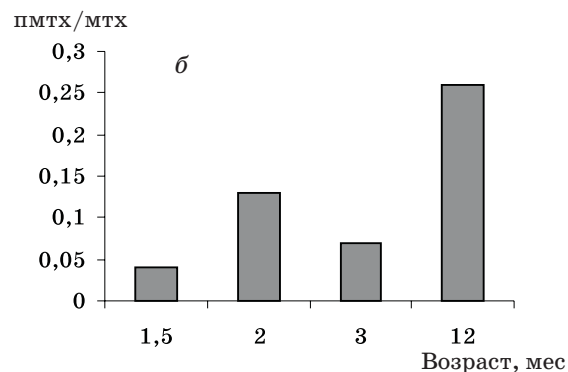
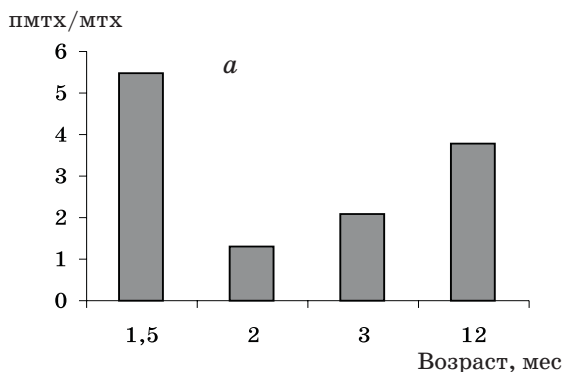
**Результаты.** Исследования показали, что альдегиддегидрогеназная активность в постмитохондриальной фракции печени выше, чем в митохондриальной. В митохондриальной фракции миокарда, наоборот, её величина значительно преобладает над таковой в постмитохондриальной фракции (рисунок, а).

На протяжении первого года жизни у животных возникают возрастные и тканеспецифические особенности со стороны альдегиддегидрогеназной активности в субклеточных фракциях исследованных внутренних органов. Как видно из данных таблицы, альдегиддегидрогеназная активность в постмитохондриальной фракции печени и

сердца у 1,5-, 2- и 12-месячных крыс существенно не различается. В то же время в печени и сердце 3-месячных животных её величина оказывается ниже на 27 и 26 % соответственно, чем у 12-месячных.

Альдегиддегидрогеназная активность в митохондриальной фракции печени 3- и 12-месячных крыс одинакова. В то же время у 1,5-месячных животных её величина на 26 % ниже, а у 2-месячных – на 127 % выше, чем у 12-месячных крыс. В митохондриальной фракции миокарда 1,5-, 2- и 3-месячных животных альдегиддегидрогеназная активность выше на 319, 85 и 190 % соответственно, чем у 12-месячных крыс.

Обнаруженные сдвиги сопровождаются изменениями соотношения альдегиддегидрогеназной активности в постмитохондриальной и митохондриальной фракции исследованных органов. При этом в печени 1,5-месячных животных альдегиддегидрогеназная активность существенно преобладает в постмитохондриальной фракции. В 2-месячном возрасте резко повышается вклад митохондриальных ферментов в общую альдегиддегидрогеназную активность клеток печени. Однако к 12-месячному возрасту роль немитохондриальных энзимов альдегиддегидрогеназы снова постепенно повышается (рисунок, б).



Величина соотношения альдегиддегидрогеназной активности в постмитохондриальной и митохондриальной фракциях печени (а) и сердца (б) крыс разного возраста (n=6–7)

*Альдегиддегидрогеназная активность в субклеточных фракциях печени и сердца крыс разного возраста (n=6–7), (M±SE) нмоль НАДН/(мг белка·мин)*

| Орган  | Субклеточная фракция | Возраст крыс, мес |           |           |          |
|--------|----------------------|-------------------|-----------|-----------|----------|
|        |                      | 1,5               | 2         | 3         | 12       |
| Печень | пмтх                 | 11,5±0,6          | 9,5±0,9   | 9,1±0,5*  | 12,4±0,7 |
|        | мтх                  | 2,1±0,2*          | 7,5±0,6*  | 4,4±0,5   | 3,3±0,2  |
| Сердце | пмтх                 | 5,2±0,6           | 7,3±0,4   | 5,9±0,2*  | 8,0±0,7  |
|        | мтх                  | 130,0±14,5*       | 57,1±6,4* | 89,3±9,6* | 30,8±3,3 |

Примечания: 1. пмтх – постмитохондриальная фракция; мтх – митохондриальная фракция.  
2. \* p<0,05 по отношению к показателям 12-месячных животных.

В отличие от печени, в сердечной мышце 1,5-месячных крыс основной вклад в альдегиддегидрогеназную активность кардиомиоцитов вносят митохондриальные альдегиддегидрогеназы. Далее, с увеличением возраста животных до 12 месяцев, повышается вклад немитохондриальных ферментов (рисунок, б).

**Обсуждение результатов.** Внутриклеточное распределение альдегиддегидрогеназной активности имеет тканеспецифические особенности. В клетках печени она более выражена в постмитохондриальной фракции, что, по всей вероятности, обусловлено преобладанием цитозольных форм альдегиддегидрогеназы над митохондриальными. В сердечной мышце, наоборот, существенно преобладают митохондриальные формы альдегиддегидрогеназы над цитоплазматическими.

В процессе онтогенеза у животных с увеличением возраста от 1,5 до 12 месяцев происходит изменение соотношения альдегиддегидрогеназной активности в субклеточных фракциях внутренних органов. Обращает на себя внимание тот факт, что в возрасте раннего пубертата величина этого показателя существенно отличается от таковой у животных всех других исследованных возрастных групп. В позднем пубертатном возрасте соотношение альдегиддегидрогеназной активности в субклеточных фракциях печени и сердца приближается к его величине у крыс в раннем половозрелом возрасте. У взрослых половозрелых животных в печени возрастает доля немитохондриальных ферментов в общей альдегиддегидрогеназной активности, хотя при этом и не достигает её значения у 1,5-месячных крыс, тогда как в сердце у них имеет место значительное повышение вклада немитохондриальных энзимов в общую альдегиддегидрогеназную активность кардиомиоцитов.

Полученные данные свидетельствуют о существовании возрастной динамики в соотношении различных классов альдегиддегидрогеназы в клетках печени и сердца на протяжении первого года жизни крыс. При этом для раннего пубертатного возраста характерны наиболее выраженные отличия в изоферментном составе альдегиддегидрогеназ как печени, так и сердца по отношению к другим возрастным группам животных.

Возрастные изменения во внутриклеточном распределении альдегиддегидрогеназной активности в субклеточных фракциях печени и сердца у крыс пубертатного

возраста не сопровождаются появлением однонаправленных сдвигов в величине альдегиддегидрогеназной активности по отношению к таковой у половозрелых животных. Так, в постмитохондриальной фракции обоих исследованных органов крыс, находящихся на стадии полового созревания, она поддерживается на уровне, что и у половозрелых животных. Более того, в митохондриальной фракции сердца 1,5- и 2-месячных крыс, а также печени 2-месячных животных альдегиддегидрогеназная активность существенно превышает таковую у взрослых половозрелых крыс.

На основании изложенного можно заключить, что внутриклеточное распределение альдегиддегидрогеназной активности в печени и сердце крыс раннего пубертатного возраста существенно отличается от такового у крыс в позднем пубертате и половозрелом возрасте. По всей вероятности, это связано с возрастными особенностями регуляции экспрессии генов изоферментов альдегиддегидрогеназ. Очевидно, в позднем пубертатном возрасте усиливается экспрессия определённых типов альдегиддегидрогеназ, одной из причин чего может быть становление секреции половых гормонов.

Изменения в соотношении разных классов альдегиддегидрогеназ в раннем пубертатном возрасте не сопровождаются уменьшением величины ферментативной активности в печени и сердце животных. Это предполагает возможность поддержания в гепатоцитах и кардиомиоцитах высокой базальной скорости утилизации эндогенных альдегидов в альдегиддегидрогеназной реакции. Однако в условиях увеличения внутриклеточной концентрации альдегидных продуктов свободнорадикального окисления при оксидативном стрессе возникают метаболические предпосылки для модуляции активности альдегиддегидрогеназ. Они могут быть связаны с накоплением в клетках активных форм кислорода, изменением ионного состава, а также рН внутриклеточной среды и т. д. Несомненно, что представители различных классов альдегиддегидрогеназ будут проявлять неодинаковую чувствительность к модулирующему действию всех этих регуляторных факторов. Поэтому при оксидативном стрессе *in situ*, особенно в раннем пубертатном возрасте, формируются условия для изменения эффективности утилизации эндогенных альдегидов в альдегиддегидрогеназной реакции. Выяснение этого вопроса позволит

внести ясность в представления о патогенетической роли альдегиддегидрогеназ в повышении чувствительности тканей внутренних органов к оксидативному стрессу в пубертатном возрасте. Его изучению будут посвящены наши дальнейшие исследования.

#### Выводы

1. Величина альдегиддегидрогеназной активности в постмитохондриальной фракции печени больше, чем в митохондриальной. В сердце преобладает активность митохондриальных альдегиддегидрогеназ.

2. Возрастные изменения альдегиддегидрогеназной активности в меньшей мере проявляются в постмитохондриальной, чем в митохондриальной фракции. В пубертатном возрасте альдегиддегидрогеназная активность постмитохондриальной фракции печени и сердца находится на том же уровне, что и у половозрелых крыс.

3. В митохондриальной фракции сердца с увеличением возраста животных от 1,5 до

12 месяцев происходит постепенное понижение альдегиддегидрогеназной активности; в митохондриальной фракции печени на разных стадиях пубертата возникают разнонаправленные сдвиги в её активности.

4. Соотношение немитохондриальных и митохондриальных альдегиддегидрогеназ в клетках печени и сердца крыс раннего пубертатного возраста существенно отличается от такового у крыс позднего пубертатного и половозрелого возраста. При увеличении возраста животных от 2 до 12 месяцев происходит постепенное повышение доли немитохондриальных ферментов в альдегиддегидрогеназной активности клеток.

5. Изменение изоферментного спектра альдегиддегидрогеназ в раннем пубертатном возрасте предопределяет возникновение условий для модуляции скорости утилизации эндогенных альдегидов в условиях стимуляции свободнорадикальных процессов в клетках печени и сердца при оксидативном стрессе.

#### Список литературы

1. Волкова Ю. В. Влияние иммобилизационного стресса на содержание продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков в субклеточных фракциях мозга крыс разного возраста / Ю. В. Волкова, В. В. Давыдов // Укр. біохім. журн. – 2009. – Т. 81, № 2. – С. 45–49.
2. Волкова Ю. В. Влияние иммобилизационного стресса на свободнорадикальное окисление белков и липидов в субклеточных фракциях печени крыс разного возраста / Ю. В. Волкова, В. В. Давыдов // Эксперимен. і клініч. медицина. – 2009. – № 2. – С. 16–22.
3. Корнев Н. М. Механизмы формирования инвалидности у детей с патологией системы кровообращения / Н. М. Корнев, Л. Ф. Богмат, С. Р. Толмачева [и др.] // Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей-інвалідів: Матер. наук.-практ. конф. – Харків, 2000. – С. 3–6.
4. Корнев Н. М. Артериальная гипертензия у подростков / Н. М. Корнев // Прогнозування та профілактика артеріальної гіпертензії в дитячому та підлітковому віці: Матер. симпозиуму. – Харків, 2001. – С. 3–7.
5. Корнев М. М. Клініко-гемодинамічні показники формування церебральних порушень у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією / М. М. Корнев, О. М. Носова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 2. – С. 15–18.
6. Spycher S. 4-hydroxy-2,3-trans-nonenal induces transcription and expression of aldose reductase / S. Spycher // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1996. – Vol. 226, № 2. – P. 512–516.
7. Koch Y. H. Aldehyde reductase gene expression by lipid peroxidation end products, MDA and HNE / Y. H. Koch, Y. S. Park, M. Takahashi // Free Radic. Res. – 2000. – Vol. 33, № 6. – P. 739–746.
8. Pietruszko R. Betaine aldehyde dehydrogenase from rat liver mitochondrial matrix / R. Pietruszko, M. Chern // Chem. Biol. Interact. – 2001. – Vol. 130–132, № 1–3. – P. 193–199.
9. Landahl R. Lipid aldehyde oxidation as a physiological role for class 3 aldehyde dehydrogenases / R. Landahl, D. Petersen // Biochem. Pharmacol. – 1991. – Vol. 41, № 11. – P. 1583–1587.
10. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase attenuates hyperoxia-induced cell death through activation of ERK/MAPK and PI3K-Akt pathways in lung epithelial cells / X. Dong, J. Guthrie, S. Mabry [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2006. – P. 291.
11. Lowry O. H. Protein measurement with the Pholin phenol reagent / O. H. Lowry, A. L. Rozenbrough, R. I. Rendall [et al.] // J. Biol. Chem. – 1955. – Vol. 193, № 1. – P. 265–267.

**Г.В. Гур'єва, В.В. Давидов, В.В. Руденко**

#### АКТИВНІСТЬ АЛЬДЕГІДДЕГІДРОГЕНАЗИ В СУБКЛІТИННИХ ФРАКЦІЯХ ПЕЧІНКИ Й СЕРЦЯ ЩУРІВ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ

Вивчено активність альдегиддегидрогенази в постмитохондриальній і митохондриальній фракціях печінки й серця щурів різного віку. Виявлено, що вікові зміни в активності ферменту мен-

шою мірою проявляються в постмітохондріальній, ніж в мітохондріальній фракції. В пубертатному віці активність альдегіддегідрогенази в постмітохондріальній фракції печінки й серця щурів знаходиться на тому ж рівні, що й у статевозрілих щурів. У мітохондріальній фракції серця зі зростанням віку щурів вона знижується, а в мітохондріальній фракції печінки на різних етапах пубертату виникають різноспрямовані зрушення з її боку.

*Ключові слова:* альдегіддегідрогеназа, мітохондрії, пубертат, печінка, серце.

*A.V. Guryeva, V.V. Davydov, V.V. Rudenko*

**ALDEHYDE DEHYDROGENASE ACTIVITY IN SUBCELLULAR FRACTIONS OF PUBERTAL RATS LIVER AND HEART**

The activity of aldehyde dehydrogenase in post mitochondrial and mitochondrial fractions of pubertal rat liver and heart was studied. It was established that age related changes in enzyme activity are less significant in post mitochondrial fraction than in mitochondrial one. In liver and heart of rats of pubertal age the activity of aldehyde dehydrogenase is the same as in sexually mature rats. In mitochondrial fraction of heart the age related decrease of activity was observed, while pubertate rat liver post mitochondrial fraction shows multidirectional changes of enzyme activity.

*Key words:* aldehyde dehydrogenase, mitochondria, pubertal age, liver, heart.

*Поступила 09.09.11*

УДК 577.352.462:57.043:547.422

*О.В. Вязовская, А.В. Николенко**Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков***СОДЕРЖАНИЕ ИОНОВ КАЛИЯ И НАТРИЯ В ЭРИТРОЦИТАХ ДО И ПОСЛЕ ЗАМОРАЖИВАНИЯ В КРИОЗАЩИТНЫХ СРЕДАХ НА ОСНОВЕ ОКСИЭТИЛИРОВАННОГО МЕТИЛЦЕЛЛОЗОЛЬВА**

Для оценки эффективности криозащитных сред на основе непроницающего криопротектора оксиэтилированного метилцеллозоля изучали внутриклеточное содержание ионов калия и натрия в эритроцитах человека до и после замораживания. Выявлена зависимость исследуемых показателей, отражающих сохранность эритроцитов, от состава криозащитных сред. Установлена корреляция внутриклеточного содержания калия и натрия с осмотической хрупкостью эритроцитов в гипотонической среде после замораживания.

**Ключевые слова:** эритроциты, калий, натрий, осмотическая хрупкость, замораживание, оксиэтилированный метилцеллозольв.

Ионы калия и натрия имеют первостепенное значение для поддержания мембранного потенциала, участвуют в функционировании внутриклеточных ферментов, поддержании осмотического, кислотно-основного гомеостаза, а также в ряде метаболических процессов [1, 2]. Внутриклеточное содержание ионов в эритроцитах является одним из значимых показателей, отражающих состояние энергетических систем и трансмембранных процессов клетки, то есть структурно-функциональный статус эритроцитов как на этапе экспозиции, так и после замораживания клеток в криозащитных средах. Криоконсервирование эритроцитов приводит к значительным изменениям внутриклеточного содержания катионов: клетки обогащаются  $\text{Na}^+$  и теряют при этом  $\text{K}^+$ , что связано с образованием микродефектов мембраны [3].

Физико-химические свойства криозащитных сред – осмолярность и ионная сила, которые определяются содержанием входящих в среду компонентов, являются значимыми факторами, влияющими на целостность мембраны клеток [4, 5].

Целью исследования явилось изучение внутриклеточного содержания ионов  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$  в эритроцитах до и после замораживания в криозащитных средах на основе оксиэтилированного метилцеллозоля.

**Материал и методы.** Эритроциты получали из донорской крови человека, заготовленной на гемоконсерванте «Глюгидир» и хранившейся не более двух суток в холодильнике. Исследовали криозащитные среды на основе оксиэтилированного метилцеллозоля (ОЭМЦ) – криопротектора экзоцеллюлярного механизма действия, полученного путём модификации метилцеллозоля (метилового эфира этиленгликоля) включением в его молекулу этоксигрупп ( $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ),  $n=33-35$ , где  $n$  – степень полимеризации. Химическая формула:  $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{33-35}\text{H}$ . Очистка и идентификация криопротектора проводилась в Институте проблем криобиологии и криомедицины. В качестве криозащитных сред использовали 20 и 30% -ные ОЭМЦ, приготовленные на 50 и 150 мМ растворах NaCl (чда), 20% -ные ОЭМЦ – на 100 мМ NaCl с добавлением 3 % сахарозы (чда) на 50 мМ NaCl с добавлением 5 % глюкозы (чда) и на 50 мМ NaCl с 5% -ным маннитом (чда). Растворы добавляли к эритроцитам в соотношении 1:1 со скоростью 1 мл/мин, помешивая, при температуре 20–22 °С. Продолжительность экспозиции – 45 мин. Затем взвесь эритроцитов с криозащитными средами переводили в пластиковые контейнеры вместимостью 2 мл и замораживали путём погружения в жидкий

© О.В. Вязовская, А.В. Николенко, 2012

азот. Исследуемые образцы эритроцитов отогревали на водяной бане при 40–42 °С. Содержание внутриклеточного калия и натрия измеряли на пламенном фотометре ПАЖ-1 в образцах эритроцитов объемом 150 мкл (с пересчетом на 100% -ный гематокрит). Показатели оценивали до замораживания после экспозиции клеток в криозащитных средах относительно контроля – эритроцитов, инкубированных в изотоническом растворе, а также после замораживания-отогрева относительно значений, полученных до замораживания после экспозиции клеток со средами. Гематокрит определяли в капиллярах с использованием микроцентрифуги МГЦ-8. Показатели осмотической хрупкости (процент разрушенных клеток после их помещения в 0,6% -ный раствор NaCl) измеряли спектрофотометрическим методом при длине волны 540 нм и рассчитывали относительно 100% -ного гемолиза. Ионную силу рассчитывали по формуле Льюиса. Цифровые данные статистически обрабатывали с использованием критерия Вилкоксона–Манна–Уитни.

**Результаты и их обсуждение.** Увеличение осмолярности криозащитной среды,

которое определялось возрастанием содержания криопротектора или соли, приводило к увеличению дегидратации эритроцитов, что отражалось на устойчивости клеток к замораживанию. Содержание калия и натрия в исследуемых образцах эритроцитов изменилось после экспозиции с криозащитными средами в зависимости от состава последних (таблица). Так, содержание калия достоверно увеличилось после экспозиции со средами, содержащими 20 и 30 % ОЭМЦ, приготовленными на 150 мМ NaCl, а также со средой, содержащей 20 % ОЭМЦ на 100 мМ NaCl, с добавлением сахарозы. Со всеми средами, приготовленными на 50 мМ NaCl, имеющими более низкую ионную силу раствора, достоверного увеличения внутриклеточного содержания калия не обнаружено (таблица). Это может быть связано с разной степенью дегидратации клеток криозащитными средами, приводящей к уменьшению их объема и, как следствие, изменению количества клеток в исследуемых образцах. Ранее нами была показана корреляционная зависимость содержания калия после замораживания в исследуемых образцах с показателями гематокрита, в

*Показатели сохранности эритроцитов в зависимости от состава криозащитной среды*

| Состав криозащитных сред             | Ионная сила криозащитных сред, моль/л | Внутриклеточное содержание, ммоль/л |                         |                  |                         | Осмотическая хрупкость в 0,6% -ном NaCl после замораживания, % |
|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|--|
|                                      |                                       | ионов калия                         |                         | ионов натрия     |                         |  |
|                                      |                                       | до замораживания                    | после замораживания     | до замораживания | после замораживания     |  |
| Контроль, 150 мМ NaCl                | 0,15                                  | 87,47±4,73                          |                         | 16,12±4,8        |                         |  |
| 20 % ОЭМЦ, 50 мМ NaCl                | 0,05                                  | 96,40±7,55                          | 67,52±2,82 <sup>#</sup> | 19,33±2,54       | 29,55±6,61              | 29±3   |
| 20 % ОЭМЦ, 100 мМ NaCl, 3 % сахарозы | 0,103                                 | 108,35±7,14*                        | 78,83±5,94 <sup>#</sup> | 25,56±2,24*      | 33,97±2,05 <sup>#</sup> | 25±3   |
| 20 % ОЭМЦ, 50 мМ NaCl, 5 % маннита   | 0,05                                  | 105,63±12,77                        | 86,32±9,51              | 28,33±1,64*      | 23,55±4,38              | 22±2   |
| 20 % ОЭМЦ, 50 мМ NaCl, 5 % глюкозы   | 0,05                                  | 99,73±6,23                          | 83,45±6,13              | 21,04±3,57       | 23,27±2,47              | 24±2   |
| 20 % ОЭМЦ, 150 мМ NaCl               | 0,15                                  | 117,05±10,73*                       | 74,75±2,76 <sup>#</sup> | 21,58±6,33       | 46,11±3,44 <sup>#</sup> | 36±1   |
| 30 % ОЭМЦ, 50 мМ NaCl                | 0,05                                  | 99,19±0,92                          | 56,46±4,02 <sup>#</sup> | 32,17±4,88*      | 40,04±4,28              | 46±4   |
| 30 % ОЭМЦ, 150 мМ NaCl               | 0,15                                  | 106,22±1,14*                        | 48,36±7,95 <sup>#</sup> | 37,11±2,98*      | 55,01±6,1 <sup>#</sup>  | 57±4   |

*Примечания:* 1. После замораживания в контроле – полный гемолиз.

2. p≤0,05; \* достоверность различий относительно контроля, # относительно значений после экспозиции до замораживания.

значительной мере отражающего степень дегидратации клеток на этапе экспозиции [6].

Изменение внутриклеточного содержания натрия на этапе экспозиции также определялось составом среды. Наблюдалось его достоверное увеличение после экспозиции эритроцитов со средами, содержащими 30 % ОЭМЦ, приготовленными как на 50 мМ, так и на 150 мМ NaCl. Выявлено достоверное, однако менее выраженное увеличение внутриклеточного содержания натрия в средах, содержащих 20 % ОЭМЦ, с добавлением сахарозы и маннита. Среда, включающие глюкозу, не вызвали изменения содержания внутриклеточного натрия (таблица).

Значимым фактором, влияющим на сохранность эритроцитов после замораживания, является ионная сила, определяемая содержанием солей в криозащитной среде. Снижение концентрации соли (NaCl) со 150 до 50 мМ в криозащитной среде на основе 30 % ОЭМЦ приводило к повышению сохранности калия в эритроцитах после замораживания с 45,53 до 56,92 %. Снижение концентрации NaCl со 150 до 50 мМ в среде на основе 20 % ОЭМЦ также способствовало увеличению сохранности внутриклеточного калия после замораживания-отогрева с 63,04 до 70,04 %. При этом сохранность калия в эритроцитах была больше в средах, содержащих 20 % ОЭМЦ, приготовленных и на 150 и на 50 мМ NaCl, по сравнению со средой, содержащей 30 % ОЭМЦ. Содержание внутриклеточного натрия в клетках, замороженных в 20 % ОЭМЦ, приготовленном на 150 и 50 мМ NaCl, увеличилось в 2 и 1,5 раза соответственно относительно значений до замораживания после экспозиции эритроцитов в исследуемых средах. Следует отметить, что в средах, содержащих 30 % ОЭМЦ, увеличение внутриклеточного содержания натрия в эритроцитах было значительным уже на этапе экспозиции (таблица).

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о том, что снижение концентрации соли со 150 до 50 мМ NaCl в средах, содержащих 30 и 20 % ОЭМЦ, приводило к меньшей потере внутриклеточного калия и снижению количества вошедшего в клетку натрия после замораживания. При этом лучшая сохранность эритроцитов по всем показателям отмечалась при использовании криозащитных сред на основе 20 % ОЭМЦ.

Замещение электролита (NaCl) неэлектролитами – глюкозой, сахарозой и манни-

том, в криозащитных средах на основе 20 % ОЭМЦ способствовало повышению сохранности криоконсервированных эритроцитов (таблица). Содержание калия в образцах эритроцитов после замораживания-отогрева составляло 72,75; 81,72 и 83,68 % с криозащитными средами, содержащими, соответственно, сахарозу, маннит и глюкозу относительно значений до замораживания. Достоверное увеличение содержания внутриклеточного натрия после замораживания наблюдалось в эритроцитах, замороженных со средой, содержащей сахарозу, тогда как со средами, содержащими маннит и глюкозу, достоверных различий относительно значений после экспозиции обнаружено не было, что свидетельствует о высокой сохранности эритроцитов после замораживания с данными средами. Это подтверждается показателями осмотической хрупкости (таблица). В работах [6, 7] показано, что углеводы снижают осмотическую нагрузку на клетки, оказывают мембраностабилизирующее действие, что является благоприятным фактором для повышения криоустойчивости клеток. Присутствие в среде глюкозы, вероятно, является дополнительным источником АТФ, что активирует АТФ-зависимый транспорт ионов.

Установлена положительная корреляция ионной силы исследуемого ряда криозащитных сред с содержанием внутриклеточного натрия после замораживания ( $k=0,85$ ;  $p=0,01$ ), тогда как со значениями содержания натрия перед замораживанием корреляционной зависимости не выявлено. Эритроциты после экспозиции в средах, содержащих 30 % ОЭМЦ, более чувствительны в увеличению ионной силы среды, чем эритроциты после экспозиции со средами, содержащими 20 % ОЭМЦ. Это может свидетельствовать о том, что чувствительность эритроцитов к ионной силе среды на этапе экспозиции связана с концентрацией криопротектора (таблица). После замораживания клетки более чувствительны к повышению соли в среде; в большей или меньшей степени нарушаются механизмы, поддерживающие концентрационные градиенты исследуемых ионов до исходных значений во всех средах. Клетка не может в полной мере сопротивляться повышенной ионной силе криозащитной среды, и, как следствие этого, происходит потеря клетками внутриклеточного калия и увеличение концентрации внутриклеточного натрия.

Виявлена кореляція содержания внутріклеточного калія, натрія і осмотическої хрупкості після замороживання еритроцитів в залежності від складу криозащитної середовища. Після замороживання содержание калія отрицательно кореліровало с содержанием натрія ( $k=-0,79$ ;  $p<0,03$ ), що указує на сопряженність механізмів перераспределения ионов калія і натрія.

Утечка калія після замороживання і підвищення содержания натрія в клітці являлись следствием нарушения целостности мембрани, которое проявлялось при помещении клеток в гипотоническую среду (0,6% -ный NaCl) – показателя, характеризующего осмотическую резистентность эритроцитов. Виявлена достовірність кореляція значень осмотичесеской хрупкості с внутріклеточным содержанием калія ( $k=-$

$-0,94$ ;  $p=0,001$ ) і натрія ( $k=0,9$ ;  $p=0,006$ ) після замороживання–отогрева.

#### Выводы

Показатели внутріклеточного содержания калія і натрія, отражающие структурно-функциональное состояние эритроцитов, свидетельствуют о влиянии фактора криозащитной среды на сохранность эритроцитов до и после замороживання.

Полученные в работе данные указывают на высокую чувствительность систем транспорта катионов к действию низких температур. После замороживання эритроцитов со средами, содержащими глюкозу и маннит, не выявлено достовірності изменения в содержании внутріклеточного калія і натрія до и после замороживання, что свидетельствует о высокой криозащитной эффективности этих сред.

#### Список литературы

1. Crawford A. Balancing act: Na+ Sodium K+ Potassium / A. Crawford, H. Harris // Nursing. – 2011 July. – Vol. 41, Issue 7. – P. 44–50.
2. Edwards S. Regulation of water, sodium and potassium: implications for practice / S. Edwards // Nursing Standard. – 2001. – Vol. 15, № 22. – P. 36–42.
3. Гулевский А. К. Барьерно-транспортные свойства плазматических мембран в процессе криоконсервирования : автореф. дис. на соискание уч. степени докт. биол. наук / А. К. Гулевский. – Харьков, 1986. – 41 с.
4. Песина Н. И. Осмолярность среды и продолжительность инкубации как два независимых фактора, контролирующих чувствительность эритроцитов к охлаждению в средах, содержащих неэлектролит / Н. И. Песина, В. А. Бондаренко // Биохимические аспекты криоповреждения и криозащиты клеточных систем. – Харьков, 1989. – С. 19–26.
5. Поздняков В. В. Влияние состава и осмолярности среды на устойчивость эритроцитов к осмотическому и температурному шоку : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. биол. наук / В. В. Поздняков. – Харьков, 1989. – 16 с.
6. Сравнительная оценка содержания калія в эритроцитах человека до и после замороживання в криозащитных средах на основе непроникающих криопротекторов / А. В. Николенко, О. В. Вязовская, В. В. Чеканова, А. М. Компаниец // Матер. VI Междунар. науч.-техн. конф. «Актуальные вопросы теоретической и прикладной биофизики, физики и химии» БФФХ. – Т. 2. – Биофизика и биофизическая медицина. – Севастополь, 2010. – С. 23–24.
7. Stabilization of dry membrane by mixtures of hydroxyethyl starch and glucose: the role of vitrification / H. Growe, A. E. Oliver, F. A. Yoekstra, L. M. Growe // Cryobiology. – 1997. – Vol. 35, Issue 1. – P. 20–30.
8. Loading red blood cells with trehalose: a step towards biostabilization / G. R. Satpathy, Z. Torok, R. Bali [et al.] // Cryobiology. – 2004. – Vol. 49, Issue 2. – P. 123–136.

*О.В. В'язовська, О.В. Ніколенко*

#### ВМІСТ ІОНІВ КАЛІЮ І НАТРІЮ В ЕРИТРОЦИТАХ ДО І ПІСЛЯ ЗАМОРОЖУВАННЯ В КРІОЗАХИСНИХ СЕРЕДОВИЩАХ НА ОСНОВІ ОКСІЕТИЛЬОВАНОГО МЕТИЛЦЕЛОЗОЛВУ

Для оцінки ефективності криозахисних середовищ на основі непроникаючого криопротектора оксіетильованого метилцелозольву (ОЕМЦ) вивчали внутрішньоклітинний вміст іонів калію і натрію в еритроцитах людини до і після заморожування. Виявлено залежність досліджуваних показників, що відображають збереження еритроцитів, від складу криозахисних середовищ. Встановлена кореляція внутрішньоклітинного вмісту калію і натрію з осмотичною крихкістю еритроцитів у гіпотонічному середовищі після заморожування.

**Ключові слова:** еритроцити, калій, натрій, осмотична крихкість, заморожування, оксіетильований метилцелозольв.

*O.V. Vyazovskaya, A.V. Nikolenko*

**CONTENT OF POTASSIUM AND SODIUM IONS IN ERYTHROCYTES BEFORE AND AFTER FREEZING IN CRYOPROTECTIVE MEDIA BASED ON OXYETHYLATED METHYL CELLOSOLVE**

To assess effectiveness of the cryoprotective media based on non-penetrating cryoprotectant oxyethylated methyl cellosolve (ОЕМС) we measured intracellular concentration of potassium and sodium ions before and after freezing in human erythrocytes. The parameters, which reflect red blood cells preservation, were shown to depend on the composition of cryoprotective medium. A correlation was found between intracellular potassium and sodium content and osmotic fragility of erythrocytes in hypotonic medium after freezing.

**Key words:** *erythrocytes, potassium, sodium, osmotic fragility, freezing, oxyethylated methylcellosolve.*

*Поступила 10.08.11*

УДК 612.017.1:616.61-092]:616.61-002-019

*Л.Г. Доцюк, І.Г. Кушнір, Т.М. Бойчук*

*Чернівецький національний університет ім. Юрія Федьковича  
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці*

### **ПАРАМЕТРИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НЕФРОНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕФРИТІ У ЩУРІВ НА ТЛІ БЛОКАДИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ПЕЙСМЕКЕРА ПОСТІЙНИМ ОСВІТЛЕННЯМ**

В досліджах на щурах з експериментальним нефритом показано, що гломерулотубулярний і тубулотубулярний баланси в нефроні зберігаються як при інтактному, так і при заблокованому центральному пейсмері.

**Ключові слова:** циркадіанний ритм, експериментальний нефрит, екскреторна функція нирок.

В останні роки в літературі дискутується гіпотеза про наявність в нирці периферійного водія циркадіанного ритму [1], природу якого складають механізми активації генетичного апарату, зокрема Per-1, Per-2, Cry-1, Bmal-1 синтезу мРНК [2]. Периферійні генетичні механізми регуляції циркадіанного ритму проявляють чітку залежність від ритму освітлення [3–5]. У той же час проведені молекулярно-генетичні дослідження не дають відповіді на запитання, в якій мірі показники активності синтезу мРНК *in vitro* супроводжуються змінами функціонального стану окремих органів, зокрема нирок.

Основною метою даної роботи було дослідження циркадіанного ритму функції нирок за умов блокади центрального пейсмерка тривалим постійним освітленням у інтактних тварин та при експериментальному нефриті [6].

**Матеріал і методи.** Досліди проведено на щурах-самцях лінії Вістар масою 140–180 г. За 10 днів до дослідження тварин утримували на постійному харчовому раціоні (зерно) з вільним доступом до 1% -вого розчину натрію хлориду на водопровідній воді для компенсації низьконатрієвого раціону. Експериментальний нефрит викликали підшкірним введенням через день розчину сулеми в дозі 1 мг/кг в об'ємі 0,5 мл. Через 24 години, після 5-го введення сулеми щурів брали в дослід. Тварин було розподілено на дві групи. Тварин групи I утримували за умов

звичайного освітлення (12 с : 12 т), групи II – при постійному освітленні (24 с). Для отримання форсованого діурезу тваринам вводили зондом в шлунок 1% -вий розчин етанолу в об'ємі 5 % від маси тіла. Діурез збирали в спеціальних обмінних клітках за 2 години в середині дня (11.00–13.00) і в середині ночі (23.00–1.00). В плазмі крові і в сечі досліджували концентрацію ендogenous креатиніну колориметрично з пікриновою кислотою та іонів натрію і калію методом полум'яної фотометрії. Титровані кислоти і солі амонію в сечі визначали за методикою С.І. Рябова та співавт. [7]. Цифровий матеріал проаналізували з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** Показники циркадіанного ритму екскреторної функції нирок у щурів з експериментальним нефритом до та після блокади біоритму центрального пейсмерка постійним світлом наведені в табл. 1.

Із даних табл. 1 видно, що при експериментальному нефриті на тлі звичайного освітлення, коли біоритмічна активність центрального пейсмерка не порушена, у тварин зберігаються ознаки циркадіанного ритму екскреторної функції нирок. Після блокади центрального пейсмерка постійним освітленням (групи порівняння II–IV) циркадіанний ритм екскреторної функції нирок згладжувався: в темнову фазу добового циклу діурез, екскреція ендogenous креатиніну, калію і кислих валентностей

© Л.Г. Доцюк, І.Г. Кушнір, Т.М. Бойчук, 2012

Таблиця 1. Параметри екскреторної функції нирок при експериментальному нефриті за умов 5%-вого водного навантаження на тлі звичайного та постійного освітлення ( $M \pm m$ )

| Показник                            | Умови освітлення у період, год       |                                |  |                                |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--|--------------------------------|
|                                     | 11.00–13.00                          |                                | 23.00–1.00                             |                                |
|                                     | звичайне<br>(12 с : 12 т)<br>I група | постійне<br>(24 с)<br>II група | звичайне<br>(12 с : 12 т)<br>III група | постійне<br>(24 с)<br>IV група |
| Діурез, мл/год                      | 3,97±0,14                            | 2,96±0,48                      | 4,50±0,19<br>$p_1 < 0,05$              | 3,81±0,22<br>$p_4 < 0,01$      |
| Екскреція<br>креатиніну, мкМоль/год | 3,88±0,09                            | 3,60±0,26                      | 4,55±0,13<br>$p_1 < 0,05$              | 3,93±0,23<br>$p_4 < 0,05$      |
| іонів натрію, мкекв/год             | 176,2±35,0                           | 178,4±35,4                     | 327,3±13,6<br>$p_1 < 0,01$             | 85,8±6,53<br>$p_2, p_4 < 0,05$ |
| іонів калію, мкекв/год              | 8,3±1,5                              | 28,1±2,77                      | 10,8±0,6                               | 25,8±4,63<br>$p_4 < 0,05$      |
| титрованих кислот, мкМоль/год       | 15,60±1,30                           | 18,10±0,99                     | 18,50±3,22                             | 19,80±2,47                     |
| амонію, мкМоль/год                  | 87,5±3,5                             | 61,6±6,45                      | 106,0±3,72<br>$p_1 < 0,05$             | 54,40±3,55<br>$p_4 < 0,05$     |
| білка, мг/год                       | 4,42±0,15                            | 3,35±0,54<br>$p_3 < 0,01$      | 5,50±0,22<br>$p_1 < 0,05$              | 4,35±0,25<br>$p_4 < 0,05$      |
| Число спостережень                  | 12                                   | 9                              | 12                                     | 9                              |

Примітка.  $p_1$  – ступінь достовірної різниці між тваринами I і III групи;  $p_2$  – між тваринами II і IV групи;  $p_3$  – між тваринами I і II групи;  $p_4$  – між тваринами III і IV групи.

Тут і в табл. 2.

статистично не відрізнялись від показників в денні години, а екскреція іонів натрію знижувалась, що можна розцінити як свідчення розвитку десинхронозу функції нирок у даної групи піддослідних тварин.

При порівнянні параметрів екскреторної функції нирок у світлову фазу добового циклу в I і II групі статистично значущі відмінності були відсутні, а в «суб'єктивну» темнову фазу добового циклу параметри екскреторної функції нирок за умов блокади біоритму супрахіазматичних ядер (СХЯ)

були значно знижені (групи порівняння III–IV). Для оцінки питомої ваги вкладу клубочкових і канальцевих процесів в патогенез десинхронозу функції нирок при нефриті на тлі блокади СХЯ проведено визначення гломерулотубулярних і тубулотубулярних зв'язків (табл. 2).

Результати досліджень засвідчують, що при інтактному СХЯ в темнову фазу добового циклу при експериментальному нефриті швидкість клубочкової фільтрації і фільтраційний заряд іонів натрію підвищуються

Таблиця 2. Показники клубочкової фільтрації і канальцевої реабсорбції іонів натрію і води при експериментальному нефриті на тлі звичайного або постійного освітлення за умов 5%-вого водного навантаження ( $n=12$ ) ( $M \pm m$ )

| Показник                                   | Умови освітлення у період, год       |                             |                                      |   |
|--|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---|
|  | 11.00–13.00                          |                             | 23.00–1.00                           |   |
|  | звичайне<br>(12 с : 12 т)<br>I група | постійне<br>(24 с) II група | звичайне<br>(12 с : 12 т)<br>I група | постійне<br>(24 с) II група               |
| Клубочкова фільтрація, мкл/хв              | 320,3±7,4                            | 295,6±22,5                  | 371,9±10,9<br>$p_1 < 0,05$           | 320,2±19,0                                |
| Канальцева реабсорбція води, %             | 89,71±0,26                           | 93,65±0,31<br>$p_3 < 0,01$  | 89,80±0,02                           | 89,88±0,59<br>$p_2 < 0,05$ ; $p_4 < 0,01$ |
| Фільтраційний заряд іонів натрію, мкекв/хв | 48,80±1,13                           | 45,10±3,43<br>$p_3 < 0,05$  | 56,70±1,67<br>$p_1 < 0,05$           | 48,90±2,89<br>$p_2 < 0,05$ ; $p_4 < 0,01$ |
| Реабсорбція іонів натрію, %                | 97,06±0,57                           | 96,61±0,64                  | 95,22±0,26<br>$p_1 < 0,01$           | 98,55±0,02<br>$p_2 < 0,05$ ; $p_4 < 0,01$ |
| Дистальний транспорт натрію, мкекв/хв      | 3,58±0,23                            | 1,17±0,14<br>$p_3 < 0,01$   | 3,10±0,21<br>$p_1 = 0,05$            | 3,54±0,14<br>$p_2 < 0,05$ ; $p_4 < 0,01$  |
| Проксимальний транспорт натрію, мкекв/хв   | 43,7±1,0                             | 41,3±2,9                    | 56,7±1,67<br>$p_1 < 0,05$            | 44,0±2,80                                 |

на тлі активації проксимального і зниження дистального транспорту натрію, що і привело до натрійурезу у тварин даної групи. За умов блокади біоритму СХЯ постійним світлом швидкість гломерулярної фільтрації і фільтраційний заряд натрію в «суб'єктивну» темнову фазу добового циклу не підвищувались на тлі стабільного проксимального транспорту іонів натрію і двократного підвищення дистального транспорту даного іону, що і зумовило статистично значущий антинатрійурез. У тварин чітко зберігалася гломерулотубулярна і тубулотубулярна кореляційна спряженість як в «суб'єктивно» денні, так і в «суб'єктивно» нічні години

( $r = +0,995$ ,  $p < 0,01$ ;  $+0,427$ ,  $p < 0,05$ ;  $+0,487$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,995$ ,  $p < 0,01$ ;  $+0,538$ ,  $p < 0,05$ ;  $+0,550$ ,  $p < 0,05$ , відповідно).

#### Висновок

Циркадіанний ритм гломерулотубулярного і тубулотубулярного балансу в нефроні при експериментальному нефриті зберігається як при інтактному, так і при заблокованому постійним освітленням центральному пейсмеркері.

Перспективи подальших досліджень полягають у з'ясуванні біохімічних механізмів у роботі внутрішньониркового водія циркадіанного ритму.

#### Список літератури

1. Stow L. The circadian clock in the kidney / L. Stow, M. Gums // JASN. – 2011. – Vol. 22, № 4. – P. 598–604.
2. The circadian clock protein period 1 regulates expression of the renal epithelial sodium channel in mice / M. L. Gumz, L. R. Stow, I. J. Lynch [et al.] // J. Clin. Invest. – 2009. – Vol. 119, № 8. – P. 2423–2434.
3. An abrupt shift in the day/night cycle causes desynchrony in the mammalian circadian center / M. Nagano, A. Adachi, K. Nakahara [et al.] // J. Neurosci. – 2003. – Vol. 23 (14). – P. 6141–6551.
4. Giebultowicz J. M. Peripheral clocks and their role in circadian timing: insights from insects / J. M. Giebultowicz // Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci. – 2001. – Vol. 356. – P. 1791–1799.
5. Hirota T. Resetting mechanism of central and peripheral circadian clocks in mammals / T. Hirota, Y. Fukada // Zoological Science. – 2004. – Vol. 21, № 4. – P. 359–368.
6. Кокощук Г.І. Вплив постійного освітлення на циркадіанний ритм екскреторної діяльності нирки білих щурів / Г. І. Кокощук, І. Г. Кушнір // Доповіді НАНУ. – 2005. – № 3. – С. 186–188.
7. Рябов С.И. Диагностика болезней почек / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин, Б. Б. Бондаренко. – Л. : Медицина, 1979. – 255 с.

*Л.Г. Доцюк, І.Г. Кушнір, Т.М. Бойчук*

#### ПАРАМЕТРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НЕФРОНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕФРИТЕ У КРЫС НА ФОНЕ БЛОКАДЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ПЕЙСМЕКЕРА ПОСТОЯННЫМ ОСВЕЩЕНИЕМ

В опытах на крысах с экспериментальным нефритом показано, что гломерулотубулярный и тубулотубулярный балансы в нефроне сохраняются как при интактном, так и заблокированном центральном пейсмеркере.

**Ключевые слова:** циркадианный ритм, экспериментальный нефрит, экскреторная функция почек.

*L.G. Dotsyuk, I.G. Kushnir, T.M. Boichuk*

#### PARAMETERS FUNCTIONAL STATE OF NEPHRON BY EXPERIMENTAL NEPHRITIS IN RATS AFTER BLOCKING CENTRAL PACEMAKER BY MEANS PERSISTENT LIGHTING

In experiments on rats with experimental nephritis was established that glomerulo-tubular and tubulo-tubular balance in nephron maintain by intact and blocked central pacemaker.

**Key words:** circadian rhythm, experimental nephritis, excretory function of kidneys.

Поступила 20.09.11

УДК 616.89-008.447-092.9:[577.175.624+577.175.44]

*І.М. Васильєва*

*Харківський національний медичний університет*

### **КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ВМІСТОМ ТЕСТОСТЕРОНУ І ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ У ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП З АЛЬТЕРНАТИВНИМИ ТИПАМИ ПОВЕДІНКИ**

Досліджено кореляційні зв'язки між вмістом тестостерону і тиреоїдних гормонів у щурів різних вікових груп з альтернативними типами поведінки. У агресивних щурів виявлено високу позитивну кореляцію між вмістом тестостерону і тироксину ( $T_4$ ) в усіх вікових групах, вмістом тестостерону і трийодтироніну ( $T_3$ ) – лише у зрілому репродуктивному віці. У субмісивних щурів виявлено високий негативний зв'язок між вмістом тестостерону і  $T_3$  лише в молодому репродуктивному віці. Кореляційні зв'язки між вмістом гормонів  $T_3$  і  $T_4$  відсутні у самців усіх вікових груп та різних типів поведінки, проте у субмісивних щурів молодого і зрілого репродуктивного періоду негативний зв'язок між  $T_3$  і  $T_4$  був на межі статистичної вірогідності.  
**Ключові слова:** тестостерон; тироксин; трийодтиронін; агресивні, урівноважені та субмісивні самці щурів.

Дослідження генетично детермінованих особливостей нейрогуморального статусу у тварин, схильних до агресивного або субмісивного типу поведінки, а також визначення периферійних маркерів цих особливостей має велике значення для попередження розвитку таких станів у людей.

Відомо, що деякі поведінкові реакції лише частково сполучені з процесами розмноження або не мають до них прямого відношення (пара- та екстрасексуальні реакції), проте чітко диференційовані за статтю. Зокрема, до таких реакцій належить агресивність. У щурів і мишей внутрішньо- та міжвидова агресивність щонайменше в 10 разів частіше виявляється у самців, ніж у самок [1]. При цьому вона виявляється незалежно від присутності чи відсутності самок, тобто не має вираженого сексуального характеру. Тестостерон впливає на сексуальну та агресивну поведінку у самців, перетворюючись у мозку на естрадіол [2, 3].

З іншого боку, під час внутрішньоутробного розвитку та раннього неонатального періоду тиреоїдні гормони стимулюють проліферацію, диференціацію, міграцію нейронів і гліальних клітин [4], беруть участь у процесі синаптогенезу і мієлінізації нервових волокон [5, 6], підвищують синтез нейротрофінів і впливають на експресію їх рецепторів [7, 8], змінюють метаболізм і швидкість кругообігу різних нейромедіаторів [9].

Основний ефект тиреоїдних гормонів на ЦНС дорослих пов'язаний з їхнім впливом на нейромедіаторну нейрональну передачу, включаючи серотонін і катехоламіни [10]. Тому тиреоїдні гормони можуть залучатися до формування альтернативних типів поведінки.

Метою роботи було дослідження кореляційних зв'язків між вмістом тестостерону і тиреоїдних гормонів у щурів різних вікових груп з альтернативними типами поведінки.

**Матеріал і методи.** Робота виконана на 76 самцях лінії Вістар різного віку (трьох-, шести- та дванадцятимісячних), які утримувались у стандартних умовах віварію. Згідно з класифікацією вікових груп лабораторних тварин [11] щури тримісячного віку належать до II періоду (періоду статевого дозрівання, ювенільного); щури шести- та дванадцятимісячного віку – до III періоду – репродуктивного (до молодого та зрілого відповідно).

Для розподілу тварин на групи з альтернативними типами поведінки було використано модель емоційного стресу «Сенсорний контакт» [12, 13]. Згідно з цією моделлю щури протягом п'яти днів знаходились в умовах індивідуального утримання з метою попередження ефекту групової взаємодії. Потім щури утримувались два дні в експериментальних клітках, розділених навпіл прозорою перегородкою з отворами, що за-

© *І.М. Васильєва, 2012*

безпечувало умови сенсорного контакту. Тестування типу поведінки починали через два дні після адаптації тварин до нових умов утримання та сенсорного знайомства. На період тестування перегородку забирали на 10 хв. Тестування проводили протягом 10 днів у другій половині дня (14.00–16.00). Відповідно до результатів тестування тварин було розподілено на три групи: агресивні, урівноважені та субмісивні. Через 20 годин після останнього тестування тварин декапітували гільйотинним ножем.

Дослідження вмісту тестостерону, тироксину ( $T_4$ ) та трийодтироніну ( $T_3$ ) проводили імуноферментним методом за допомогою наборів «Алкор Біо» (Санкт-Петербург).

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено з використанням U-критерію Манна–Уїтні та критерію Стьюдента–Фішера, в залежності від виду розподілу до-

сліджуваних показників. Проведено кореляційний аналіз досліджуваних параметрів.

**Результати та їх обговорення.** Отримані результати свідчать про істотні зміни у вмісті тестостерону в плазмі крові щурів різного віку (табл. 1).

У щурів як із субмісивним, так і з агресивним та урівноваженим типами поведінки вміст тестостерону вірогідно зростав у віці 6 місяців порівняно з віком 3 місяці та зменшувався у віці 12 місяців порівняно з віком 6 місяців. Незалежно від віку у щурів з агресивним типом поведінки вміст гормону був достовірно вищий, ніж у щурів із субмісивним типом поведінки (табл. 1). Найбільш значні зміни спостерігаються у віці 6 місяців.

При дослідженні тиреоїдних гормонів не виявлено змін вмісту  $T_3$  у субмісивних щурів і вмісту  $T_4$  у агресивних щурів у залежності від віку (табл. 2).

Таблиця 1. Вміст тестостерону в плазмі крові щурів різного віку з альтернативними типами поведінки, нмоль/л

| Вік тварин, міс | Тварини за типом поведінки | n | Me                  | Квартілі 25 % ; 75 % |
|-----------------|----------------------------|---|---------------------|----------------------|
| 3               | Урівноважені               | 9 | 7,30                | 6,60; 9,80           |
|                 | Субмісивні                 | 7 | 3,00*               | 2,50; 4,40           |
|                 | Агресивні                  | 8 | 20,90* <sup>#</sup> | 19,70; 30,60         |
| 6               | Урівноважені               | 9 | 17,80               | 17,40; 21,30         |
|                 | Субмісивні                 | 8 | 6,30*               | 3,90; 10,05          |
|                 | Агресивні                  | 9 | 44,90* <sup>#</sup> | 38,70; 48,00         |
| 12              | Урівноважені               | 9 | 7,90                | 7,30; 8,30           |
|                 | Субмісивні                 | 8 | 2,70*               | 1,55; 4,05           |
|                 | Агресивні                  | 8 | 16,05* <sup>#</sup> | 14,20; 19,40         |

Примітка.  $p < 0,05$ ; \* порівняно з щурами з урівноваженим типом поведінки, # з субмісивним типом поведінки.

Тут і в табл. 2.

Таблиця 2. Вміст тироксину і трийодтироніну в плазмі крові щурів різного віку з альтернативними типами поведінки, нмоль/л

| Вік тварин, міс | Тварини за типом поведінки | n | Тироксин             |                      | Трийодтиронін      |                      |
|-----------------|----------------------------|---|----------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
|                 |                            |   | Me                   | квартілі 25 % ; 75 % | Me                 | квартілі 25 % ; 75 % |
| 3               | Урівноважені               | 9 | 81,80                | 74,70; 84,10         | 1,30               | 1,20; 1,30           |
|                 | Субмісивні                 | 7 | 74,90                | 65,70; 78,60         | 1,30               | 1,20; 1,30           |
|                 | Агресивні                  | 8 | 102,95* <sup>#</sup> | 93,60; 108,10        | 1,40               | 1,30; 1,40           |
| 6               | Урівноважені               | 9 | 98,00                | 91,30; 115,70        | 1,70               | 1,40; 2,00           |
|                 | Субмісивні                 | 8 | 97,05                | 96,00; 107,40        | 1,35*              | 1,20; 1,45           |
|                 | Агресивні                  | 9 | 106,10               | 105,30; 119,80       | 1,60 <sup>#</sup>  | 1,40; 1,60           |
| 12              | Урівноважені               | 9 | 73,60                | 64,90; 76,90         | 1,20               | 1,20; 1,40           |
|                 | Субмісивні                 | 8 | 59,50*               | 55,95; 63,30         | 1,20               | 1,20; 1,30           |
|                 | Агресивні                  | 8 | 100,00* <sup>#</sup> | 81,95; 105,10        | 1,40* <sup>#</sup> | 1,25; 1,60           |

Щури з альтернативними типами поведінки не відрізняються за вмістом  $T_3$  у період статевого дозрівання та  $T_4$  – в молодому репродуктивному періоді. В інших вікових групах рівень тиреоїдних гормонів був вищим у тварин з агресивним типом поведінки.

Кореляційний аналіз досліджених параметрів у агресивних щурів виявив дуже високу позитивну кореляцію між вмістом тестостерону та тироксину в усіх вікових групах, вмістом тестостерону та трийодтироніну – лише у зрілому репродуктивному віці (табл. 3).

Таблиця 3. Коефіцієнти кореляції між вмістом тестостерону і тироксину ( $T_4$ ), тестостерону і трийодтироніну ( $T_3$ ) в плазмі крові щурів з альтернативними типами поведінки

| Вік тварин, міс  | Тварини за типом поведінки |               |               |
|--|----------------------------|---------------|---------------|
|  | урівноважені               | субмісивні    | агресивні     |
| <i>Між вмістом тестостерону і <math>T_4</math></i>     |                            |               |               |
| 3  | -0,42; p>0,05              | +0,59; p>0,05 | +0,79; p<0,05 |
| 6  | +0,58; p>0,05              | +0,59; p>0,05 | +0,82; p<0,01 |
| 12   | -0,29; p>0,05              | +0,61; p>0,05 | +0,70; p=0,05 |
| <i>Між вмістом тестостерону і <math>T_3</math></i>     |                            |               |               |
| 3  | -0,53; p>0,05              | +0,35; p>0,05 | +0,48; p>0,05 |
| 6  | -0,56; p>0,05              | -0,89; p<0,01 | +0,60; p>0,05 |
| 12   | -0,37; p>0,05              | -0,20; p>0,05 | +0,72; p<0,05 |
| <i>Між вмістом <math>T_3</math> і <math>T_4</math></i> |                            |               |               |
| 3  | +0,24; p>0,05              | +0,01; p>0,05 | +0,43; p>0,05 |
| 6  | -0,08; p>0,05              | -0,70; p=0,06 | +0,26; p>0,05 |
| 12   | +0,36; p>0,05              | -0,68; p=0,06 | +0,66; p>0,05 |

У субмісивних щурів не виявлено статистично вірогідного зв'язку між вмістом тестостерону та  $T_4$ , а між вмістом тестостерону та  $T_3$  спостерігався високий негативний зв'язок лише у молодому репродуктивному віці (табл. 3).

В урівноважених тварин не виявлено кореляційного зв'язку між досліджуваними параметрами.

Кореляційний зв'язок між вмістом гормонів  $T_3$  та  $T_4$  відсутній у самців усіх вікових груп та різних типів поведінки, проте у субмісивних щурів молодого та зрілого репродуктивного періоду негативний зв'язок між  $T_3$  та  $T_4$  був на межі статистичної вірогідності (табл. 3).

Тироксин є основним гормоном, що синтезується щитоподібною залозою [14]. Згідно з нашими даними, у агресивних щурів виявлено високу позитивну кореляцію між вмістом тестостерону й тироксину (табл. 3),

що вказує на можливість позитивного впливу тестостерону на синтез тиреоїдних гормонів у самців з агресивним типом поведінки.

Згідно даним [15], андрогени впливають на ріст і диференціацію тироцитів, підвищуючи експресію андрогенних рецепторів, IGF-1 як у самців, так і у самок, тоді як естрогени забезпечують гендерну різницю, яка може реалізуватись поза експресією естрогенних рецепторів. Статеві гормони також модулюють функцію щитоподібної залози шляхом зміни кліренсу тироксинзв'язуючого глобуліну. У той час як введення естро-

генів викликає підвищення концентрації тироксинзв'язуючого глобуліну в сироватці крові, терапія андрогеном призводить до зниження вмісту цього білка. Незважаючи на це, суб'єкти з нормальною функціонуючою залозою підтримують клінічний та біохімічний еутиреоїдизм без змін вмісту  $T_4$  чи тиреотропіну в сироватці крові. Навпаки, введення гонадальних стероїдів пацієнтам з тиреоїдними захворюваннями викликає значні біохімічні та клінічні зміни [16].

Трийодтиронін є біологічно активною формою тиреоїдних гормонів [14]. Близько 2/3 циркулюючого  $T_3$  утворюється за допомогою дейодування  $T_4$  у тканинах-мішенях, включаючи мозок [17–19]. Дейодування  $T_4$  у ЦНС каталізується 5'-дейодиназою 2-го типу, яка у нормі забезпечує утворення 80 % усього  $T_3$  [19]. Вважають, що при депресії зниження активності 5'-дейодинази 2-го типу призводить до зменшення утворення  $T_3$ ,

який має потужну антидепресивну дію [20]. Ця гіпотеза підтверджується даними про підвищення вмісту  $T_4$  та  $rT_3$  при одночасному зниженні вмісту  $T_3$  у спинномозковій рідині при депресії [21].

Можливо, що у субмісивних щурів зрілого репродуктивного періоду порушено процес синтезу, а в молодому репродуктивному періоді – процес дейодування. У доступній нам літературі не виявлено даних щодо впливу андрогенів на активність дейодинази. Зниження активності 5'-дейодинази 2-го типу при депресивних розладах пояснюють в основному дією гіперкортизолемії [22]. В той же час неможливо виключити і безпосередній вплив нейромедіаторного дисбалансу, що спостерігається при афективних порушеннях, на процес дейодування йодтиронінів. Так, у літературі існують

дані про підвищення активності 5'-дейодинази 2-го типу в ЦНС при стимуляції  $\beta$ -адренорецепторів [23, 24]. Слід зазначити, що у разі гальмування 5'-дейодинази 2-го типу монодейодування  $T_4$  здійснюється переважно 5'-дейодиназою 3-го типу, внаслідок чого утворюється більша порівняно з нормою кількість  $rT_3$ , який сам по собі є потужним інгібітором 5'-дейодинази 2-го типу [25].

Таким чином, у агресивних щурів можливий позитивний вплив тестостерону на синтез тиреоїдних гормонів, про що свідчить підвищений рівень тестостерону в плазмі крові та тісний позитивний зв'язок між тестостероном і тироксином. Існування майже статистично вірогідного негативного зв'язку між  $T_3$  й  $T_4$  у субмісивних самців, можливо, є механізмом захисту від гіпотиреоїдизму у цих тварин.

### Список літератури

1. Розен В. Б. Половая дифференцировка функций печени / В. Б. Розен, Г. Д. Матарадзе, А. Н. Смирнов. – М.: Медицина, 1991. – 336 с.
2. Brain aromatase mRNA expression in two populations of peacock Blenny *Salarice pavo* with divergent mating system / D. Goncalves, J. Savaiva, M. Teles [et al.] // *Horm. Behav.* – 2010. – Vol. 57, № 2. – P. 155–161.
3. Sexual behavior activity tracks rapid changes in brain estrogen concentration / M. Taziaux, M. Keller, J. Bakker, J. Balthazart // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, № 24. – P. 6563–6572.
4. Roth B. L. The multiplicity of serotonin receptors: uselessly diverse molecules or an embarrassment of riches? / B. L. Roth // *Neuroscientist.* – 2000. – Vol. 6, № 4. – P. 252–262.
5. Moreau X. Chronic effects of triiodothyronine in combination with imipramine on 5-HT transporter, 5-HT (1A) and 5-HT (2A) receptors in adult rat brain / X. Moreau, R. Jeanningros, P. Mazza-la-Pomietto // *Neuropsychopharmacology.* – 2001. – Vol. 24, № 6. – P. 652–662.
6. Verzin E. Thyrotoxicosis and neurotoxic reaction to haloperidol / E. Verzin, B. Kaplan, J. V. Ashley // *Am. Fam. Physician.* – 1994. – Vol. 49, № 5. – P. 1077–1080.
7. Thyroid hormones affect neurogenesis in the dentate gyrus of adult rat / P. Ambrogini, R. Cuppini, P. Ferri [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 2005. – Vol. 81, № 4. – P. 244–253.
8. McAllister K. A. Cellular and molecular mechanisms of dendrite growth / K. A. McAllister // *Cerebral Cortex.* – 2000. – Vol. 10, № 10. – P. 963–973.
9. Mood disorders, psychopharmacology and thyroid hormones / Q. Danilo, S. Gloger, S. Valdivieso [et al.] // *Rev. Med. Chil.* – 2004. – Vol. 132, № 11. – P. 1413–1424.
10. Whybrow P. C. A hypothesis of thyroid-catecholamine-receptor interaction / P. C. Whybrow, A. J. Prange Jr. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1981. – Vol. 38. – P. 106–111.
11. Лабораторные животные / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. – К.: Вища шк., 1983. – С. 383.
12. Kudryavtseva N. N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviours male mice / N. N. Kudryavtseva // *Aggres. Behav.* – 1991. – Vol. 17, № 5. – P. 285–291.
13. Васильева І. М. Оптимізація вибору контролю при використанні моделі «сенсорного контакту» / І. М. Васильева, Л. Д. Попова // *Експерим. і клін. медицина.* – 2010. – № 3. – С. 37–40.
14. Palha J. A. Transthyretin as a thyroid hormone carrier: function revised / J. A. Palha // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2002. – Vol. 40, № 12. – P. 1292–1300.
15. Is gender difference in postnatal thyroid growth associated with specific expression patterns of androgen and estrogen receptors? / J. A. Stanley, M. M. Aruldhus, P. B. Yuvaraju [et al.] // *Steroids.* – 2010. – Vol. 75, № 13–14. – P. 1058–1066.
16. Tahboub R. Sex steroids and the thyroid / R. Tahboub, B. M. Arafan // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 769–780.
17. Kohrle J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family / J. Kohrle // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 1999. – Vol. 151, № 1–2. – P. 103–119.
18. Клиническая биохимия / А. Я. Цыганенко, В. И. Жуков, В. В. Леонов, В. В. Мясоедов. – Харьков: Факт, 2005. – 456 с.

19. Сапронов Н. С. Нейрофизиологические эффекты тиреоидных гормонов / Н. С. Сапронов, О. О. Маслова // Психофарм. и биол. наркол. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 1533–1541.
20. Yen P. M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action / P. M. Yen // Physiological Reviews. – 2001. – Vol. 81, № 3. – P. 1097–1142.
21. Kirkegaard C. Free thyroxine and 3,3', 5'-triiodothyronine levels in cerebrospinal fluid of patients with endogenous depression / C. Kirkegaard, J. Faber // Acta Endocrinol. (Copenh.) – 1991. – Vol. 124, № 2. – P. 166–172.
22. The role of dopamine in regulation of thyrotropin releasing hormone in the striatum and nucleus accumbens of the rat / E. Przegalinski, L. Jaworska, R. Konarska [et al.] // Neuropeptides. – 1991. – Vol. 19, № 3. – P. 189–195.
23. Effects of triiodothyronine and imipramine on basal 5-HT levels and 5-HT (1) autoreceptor activity in cortex / E. Gur, T. Lifschytz, B. Lerer [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 457, № 1. – P. 37–43.
24. Nemeroff C. B. Clinical significance of psychoneuroendocrinology in psychiatry: focus on the thyroid and adrenal / C. B. Nemeroff // J. Clin. Psychiatry. – 1989. – Vol. 50, № 5. (Suppl.). – P. 13–20.
25. Bates J. M. Expression profiles of the three iodothyronine deiodinase, D1, D2 and D3, in the developing rat / J. M. Bates, D. L. Germain, V. A. Galton // Endocrinology. – 1999. – Vol. 140. – P. 844–851.

**И.М. Васильева**

**КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ ТЕСТОСТЕРОНА И ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ У КРЫС РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С АЛЬТЕРНАТИВНЫМИ ТИПАМИ ПОВЕДЕНИЯ**

Исследованы корреляционные связи между содержанием тестостерона и тиреоидных гормонов у крыс разных возрастных групп с альтернативными типами поведения. У агрессивных крыс выявлена высокая положительная корреляция между содержанием тестостерона и тироксина ( $T_4$ ) во всех возрастных группах, содержанием тестостерона и трийодтиронина ( $T_3$ ) – лишь в зрелом репродуктивном возрасте. У субмиссивных крыс обнаружена высокая отрицательная корреляционная связь между содержанием тестостерона и  $T_3$  только в молодом репродуктивном периоде. Корреляционные связи между содержанием гормонов  $T_3$  и  $T_4$  отсутствуют у самцов всех возрастных групп и разных типов поведения, однако у субмиссивных крыс молодого и зрелого репродуктивного периода отрицательная связь между  $T_3$  и  $T_4$  находится на границе статистической достоверности.

**Ключевые слова:** тестостерон, тиронин, трийодтиронин, агрессивные, уравновешенные и субмиссивные самцы крыс.

**I.M. Vasylyeva**

**CORRELATION BETWEEN TESTOSTERONE AND THYROID HORMONES LEVELS IN RATS OF DIFFERENT AGE GROUPS WITH ALTERNATIVE BEHAVIOUR TYPES**

Correlation between testosterone and thyroid hormones levels was investigated in rats of different age groups with alternative behaviour types. High positive correlation between testosterone and thyroxin levels was found in all the age groups of aggressive rats; between testosterone and  $T_3$  it was found only at mature reproductive age. In submissive rats high negative correlation between testosterone and  $T_3$  levels was shown only at young reproductive age. No correlation was found between  $T_3$  and  $T_4$  levels in males of all the age groups and different behaviour types. However negative correlation between  $T_3$  and  $T_4$  in young and mature reproductive age was on the limit of statistic trustworthiness.

**Key words:** testosterone, thyroxin, triiodothyronine, aggressive, submissive and balanced males, rats.

Поступила 04.10.11

УДК 616-092.18-008.9:661.177

*О.В. Сіренко*

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

## **ВИЗНАЧЕННЯ МЕТАБОЛІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СИРОВАТКИ КРОВІ ЯК ПОКАЗНИКА НАЯВНОСТІ ІНТОКСИКАЦІЇ**

Метаболічну активність сироватки крові визначали з використанням біофізичних методів (біохемілюмінесценція та фосфоресценція) як інтегративний показник наявності інтоксикації організму при дії ксенобіотиків. Підвищення його значень дозволило непрямо оцінити ступінь інтенсифікації вільнорадикального окиснення, зміни білкових і ліпідних фракцій сироватки, що використовується для оцінки гомеостатичної функції організму та діагностики преморбідних станів. Визначення метаболічної активності сироватки крові дозволяє обстежувати великі контингенти населення, які контактують з токсичними органічними речовинами.

*Ключові слова:* метаболізм, сироватка крові, гомеостаз, інтоксикація.

Розробка діагностичних і прогностичних способів, які дозволяють оцінити функціональний стан організму, є однією з пріоритетних задач профілактичної медицини. Будь-яке порушення динамічної рівноваги внутрішнього середовища, викликане дією агресивних факторів або розвитком патологічних станів, призводить до зміни хімічного складу біологічних рідин [1–3]. До складу сироватки крові входять різні фракції білків, ліпідів, ферментів, мікроелементів, вміст кожного з яких має значення для оцінки гомеостатичної функції організму і діагностики преморбідних станів. Сучасні лабораторні методи дослідження (біохімічні, імунологічні) здебільшого дозволяють оцінити лише окремі характеристики структурних одиниць організму, тоді як високодинамічний зв'язок компонентів такого складного біоколоїду, як сироватка крові, віддзеркалює стан гомеостатичної функції організму в цілому.

Зміни біохімічних процесів у сироватці крові, які супроводжують розвиток патологічних станів, привертають увагу багатьох науковців [1, 4]. Так, підвищення її метаболічної активності у хворих на рак молочної залози реєстрували, досліджуючи рівні ферментів гліколізу (глюкозофосфатізомерази, лактатдегідрогенази) [2]. Відомо, що інтегративним і високочутливим способом виявлення тонких біохімічних зсувів при дії хімічних патогенів є біохемілюмінесценція

(БХЛ), яку використовують для реєстрації процесів вільнорадикального окиснення (ВРО), розвитку генералізованого окисдантного стресу, причому автори відзначають, що різні параметри хемілюмінесценції найчастіше залежать від дози та часу шкідливого впливу [5, 6]. Метод БХЛ засновано на реєстрації енергії спонтанного та індукованого надслабкого світіння, яке виникає внаслідок неферментативних процесів окиснення ліпідів, а зміни її інтенсивності віддзеркалюють первинні структурно-функціональні порушення метаболізму [7]. БХЛ сироватки крові обумовлена, насамперед, ВРО ліпідів, їх сумарної фракції ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності [6, 8]. Реєстрація хемілюмінесценції біоматеріалів є одним з перспективних методів, який дозволяє отримати інформацію щодо адаптивної функції гомеостазу організму в умовах навантаження ксенобіотиками, у той же час аналіз наукової літератури показав, що інтегративні біофізичні методи дослідження гомеостазу в організмі контингенту, що зазнає дії агресивних хімічних чинників, майже не використовуються.

Реєстрація БХЛ і фосфоресценції (ФР) досліджуваного біологічного матеріалу є інтегративним способом, який дозволяє оцінити вплив шкідливого чинника саме на ліпідні та білкові компоненти сироватки крові, швидко отримати дані щодо активації процесів ВРО і перекисного окиснення ліпі-

© О.В. Сіренко, 2012

дів (ПОЛ), які потенціують розвиток вільнорадикальної патології та порушують співвідношення анаболічних і катаболічних процесів в організмі. Дослідження цим способом займає мінімум часу, є простим, інформативним і може використовуватися на превентивних етапах діагностики великої кількості захворювань.

Метою дослідження була оцінка метаболічної активності сироватки крові як інтегративного показника гомеостатичної функції організму в умовах дії складних органічних сумішей на основі поліолів, шляхом реєстрації БХЛ і ФР сироватки крові.

**Матеріал і методи.** Метаболічну активність сироватки крові експериментальних тварин оцінювали за інтенсифікацією ФР зразків біоматеріалу. Рівні ФР сироватки крові визначали на 96 щурах популяції Вістар обох статей масою ( $180 \pm 10$ ) г, яким в умовах хронічного експерименту щоденно внутрішньошлунково вводили 0,01084 г/кг охолодженої рідини (ОР-40); 0,01062 г/кг гальмівної рідини «Роса» (ГР); 0,01091 г/кг охолодженої рідини (ОР-65), що дорівнює  $1/100 LD_{50}$  даних складних органічних сумішей. Основним компонентом усіх багатоскладових органічних сумішей були поліоли. Сьогодні велику увагу науковців привертають наслідки тривалого впливу на організм незначних доз ксенобіотиків, що і визначило вибір концентрації речовин [9]. Контрольну групу склали інтактні тварини, які отримували 2 мл води на добу. Наприкінці експерименту щурів забивали методом цервікальної дислокації під легким ефірним наркозом [10]. Рівні ФР реєстрували за допомогою люмінесцентного комплексу, який складався з фосфороскопа, ртутної лампи, що генерує світло оптичного діапазону, та спектрофотометра СФ-4. Основою вимірювального обладнання є фосфороскоп, що забезпечує розділення у часі процесів опромінювання зразка збуджуючим світлом та його ФР з обов'язковим забезпеченням абсолютного світлозахисту фотоприймача від дифракції збуджуючого світла, чого можна досягти, використовуючи люменометр, для забезпечення абсолютного світлозахисту фотоелектронного множника [11]. Використовували спектри збудження ( $\lambda = 297, 313, 334, 365, 404, 434$  нм) протягом 1 мл/с. Розмір вихідної щілини монохроматора складав 2 мм, зона спектральної чутливості ФЕМ – 300–530 нм. ФР реєстрували при кімнатній температурі в режимі підрахунку фотонів. Вимірювальним пристроєм

був лічильник СБС-2, усі процеси автоматизовані, похибка складала менше 3 %. Після збудження зразків біологічного матеріалу реєстрували показники ФР [8]. Контролем були зразки біоматеріалу інтактних щурів.

Ступінь метаболічної активності сироватки крові працівників НПО «Полімерсинтез» (м. Владимир), які контактують з широким асортиментом органічних сумішей і проміжних продуктів їх виробництва, оцінювали з використанням методу БХЛ, для чого було обстежено 219 робітників виробничих цехів та 57 співробітників інженерно-технічної групи (ІТР). Розподіл працівників виробництва на групи проведено з урахуванням стажу роботи та професії. Дослідження виконували на медичному біохемілюмінометрі БХЛМЦ 1-01. Для аналізу використовували сироватку крові, зразки біологічного матеріалу термостатували у темновій камері при  $37^\circ\text{C}$ , після чого вимірювали власну та індуковану перекисом водню інтенсивність світіння, реєструючи спалахи та кінетику реакції протягом 1,5–3 хв. Статистичну обробку отриманих в експерименті даних проводили з використанням критерію Стьюдента–Фішера.

**Результати та їх обговорення.** Інтенсифікація ФР виникає через наявність молекул білків і ліпопротеїдів у триплетному стані, які висвітлюють фотони енергії при падінні збудження у відсутності світла оптичного діапазону [6, 12]. Ступінь підвищення метаболічної активності сироватки крові щурів методом ФР визначали за інтенсивністю світіння зразків на різних хвилях збудження (табл. 1).

Було встановлено вірогідне підвищення інтенсивності ФР сироватки крові щурів, які отримували субтоксичні дози складних органічних сумішей, найбільш виражене під впливом довгих ( $\lambda = 404, 434$  нм) хвиль збудження – максимально у 1,43 та 1,37 рази ( $p < 0,05$ ), що свідчило про інтенсифікацію процесів окиснення ліпідів і білків та зростання числа молекул у триплетному стані. Такі результати можна розглядати як наслідок порушення стабільного співвідношення продуктів ВРО та системи антиоксидантного захисту при тривалому впливі складних органічних сумішей, що у свою чергу може стати пусковим моментом подальших порушень гомеостатичної рівноваги [13].

Люмінесценцією називають процес, заснований на спонтанному світінні біологічних об'єктів, обумовленому ВРО ліпідних і білкових компонентів тканин організму, а

Таблиця 1. Динаміка фосфоресценції сироватки крові щурів, що отримували 1/100 LD<sub>50</sub> органічних сумішей у хронічному експерименті, (M±m) імп/с

| λ, нм | Контроль    | Речовини    |             |             |
|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|       |             | ОР-65       | ГР          | ОР-40       |
| 297   | 4248,6±68,7 | 4415,9±63,7 | 4397,5±63,5 | 4462,7±64,9 |
| 313   | 3248,5±27,8 | 3694,2±42,5 | 3579,9±31,6 | 3704,6±33,2 |
| 334   | 618,9±20,3  | 837,5±23,1  | 786,8±19,7  | 821,4±26,2  |
| 365   | 1889,5±39,4 | 2219,7±33,5 | 2115,7±25,3 | 2124,6±29,4 |
| 404   | 459,7±17,9  | 614,8±18,3  | 609,4±18,3  | 658,3±23,7  |
| 434   | 609,6±14,8  | 793,5±19,8  | 779,0±17,6  | 836,8±16,3  |

Примітка. p<0,05.

інтенсивність спонтанного світіння відображує специфіку біохімічних процесів і взаємодії компонентів сироватки крові [12]. Результати дослідження рівнів індукованої перекисом водню БХЛ основних професійних груп виробництва складних органічних сумішей наведені в табл. 2.

з органічними сумішами та їх компонентами, майже не відрізнялися від контрольних. Світіння сироватки крові робітників виробництва відзначалося крутою та високою амплітудою першого підйому хемілюмінесценції, тоді як хемілюмінограми групи ІТР мали більш повільне та невиражене

Таблиця 2. Динаміка індукованої БХЛ сироватки крові робітників виробництва органічних сумішей, (M±m) імп/с

| Професійні групи | Число обстежених (219) | Робітники зі стажем роботи, років |          |          |          |
|------------------|------------------------|-----------------------------------|----------|----------|----------|
|                  |                        | 2–12                              | 12–22    | 22–32    | > 32     |
| Контроль         | 57                     | 748±33                            | 963±47   | 869±36   | 902±20   |
| Апаратники       |                        |                                   |          |          |          |
| перегонки        | 45                     | 915±31*                           | 1207±34* | 1307±25* | 1154±20* |
| синтезу          | 47                     | 959±34*                           | 1259±18* | 1379±34* | 1135±36* |
| окиснення        | 38                     | 812±27                            | 1184±37  | 1253±17* | 1269±34* |
| гідратації       | 34                     | 724±35                            | 1238±24* | 1268±35* | 1274±35* |
| Мастери          |                        |                                   |          |          |          |
| електрики        | 15                     | 563±23                            | 969±22   | 957±33   | 863±16   |
| слюсарі          | 18                     | 689±28                            | 965±35   | 922±28   | 839±20   |
| Лаборанти        | 22                     | 546±21                            | 908±23   | 835±22   | 876±22   |

\* p<0,05.

Динаміка індукованої БХЛ свідчила про підвищення інтенсивності світіння сироватки крові у апаратників гідратації в 1,75 раза, окиснення в 1,56, синтезу в 1,43, перегонки в 1,26 раза у порівнянні з групою ІТР (p<0,05). Слід відмітити залежність рівнів інтенсивності БХЛ від стажу роботи: найбільші відхилення показників від контрольних значень реєстрували в групах зі стажем 22–32 і > 32 років. Рівні БХЛ у апаратників перевищували контрольні у середньому на 515–719 імп/с, у той же час результати БХЛ сироватки крові електриків, слюсарів та лаборантів, які безпосередньо не контактують

підвищення спалаху і наявність другої амплітуди, що підтверджує зсув гомеостатичної рівноваги у бік активації окислотної системи при дії компонентів складних органічних сумішей.

Таким чином, в усіх випадках значення БХЛ сироватки крові працівників, які протягом тривалого часу контактують з органічними сумішами, вірогідно перевищували контрольні, що віддзеркалює специфіку взаємодії компонентів сироватки крові при дії речовин та їх метаболітів. Також вірогідно вищими за контрольні були показники ФР сироватки крові щурів, які отримували

мували субтоксичні дози складних органічних сумішей. Результати дослідження метаболічної активності сироватки крові свідчать про неспецифічний вплив компонентів речовин на її білкові та ліпідні фракції, стимуляцію ВРО та ПОЛ, наслідком чого може стати виснаження антиоксидантної системи і порушення адаптивної функції гомеостазу. Своєчасне визначення відхилень показників метаболічної активності сироватки крові від оптимальних дозволяє оцінити стан гомеостазу організму і поліпшити донозологічну діагностику екологічної патології.

#### Висновки

1. Встановлено, що інтенсивність індукованої біохемілюмінесценції зразків сироватки крові працівників виробництва складних органічних сумішей перевищувала контрольні значення в середньому на 515–719 імп/с, що свідчить про інтенсифікацію

процесів ПОЛ при тривалому впливі даних речовин і їх компонентів.

2. Складні органічні суміші в 1/100 LD<sub>50</sub> стимулювали підвищення показників фосфоресценції сироватки крові щурів максимально у 1,43 та 1,37 раза ( $p < 0,05$ ), що підтверджує стимуляцію вільнорадикального окиснення субтоксичними дозами даних речовин.

3. Визначення метаболічної активності сироватки крові є інформативним, чутливим способом, який доцільно використовувати при обстеженні великих контингентів населення, що контактує зі шкідливими хімічними речовинами, для своєчасного виявлення порушень адаптивної гомеостатичної функції організму.

Перспективою подальшого пошуку в даному напрямку є визначення ступеня порушень гомеостазу при дії ксенобіотиків з використанням оцінки метаболічної активності сироватки крові.

#### Список літератури

1. Пептидгидролазная активность сыворотки крови женщин с онкологическими заболеваниями эндометрия / И. Л. Вовчук, А. Е. Дизик, С. С. Ануфриев [и др.] // Вопросы мед. химии. – 2001. – № 1. – С. 21–27.
2. Гидранович А. В. Метаболическая активность гликолиза в сыворотке крови больных раком молочной железы / А. В. Гидранович // Новости хирургии. – Беларусь. – 2008. – № 1. – С. 25–29.
3. Рахманин Ю. А. Донозологическая диагностика в проблеме окружающая среда – здоровье населения / Ю. А. Рахманин, Ю. А. Ревазова // Гигиена и санитария. – 2004. – № 6. – С. 3–5.
4. Сидоров П. И. Кристаллографическое исследование сыворотки крови больных хроническим алкоголизмом / П. И. Сидоров, И. А. Кирпич, А. Л. Волчецкий // Наркология. – 2002. – № 1. – С. 46–57.
5. Егорова Н. Н. Оценка токсичности и опасности атмосферных загрязнений с помощью люминесцентного метода / Н. Н. Егорова // Токсикол. вестник. – 2000. – № 1. – С. 22–26.
6. Жуков В. И. Связь параметров динамики биохемилуминесценции со степенью кумуляции ксенобіотиков / В. И. Жуков, О. В. Зайцева, О. И. Антюфеева // Эксперим. и клин. медицина. – 2005. – № 2. – С. 51–55.
7. Зайцева О. В. Биохемилуминесценция в контроле кожно-резорбтивного действия новых групп поверхностно-активных веществ / О. В. Зайцева, О. И. Антюфеева // Вісник проблем біології і медицини. – 2001. – Вип. 1. – С. 104–109.
8. Пат. 46608 України. Спосіб доклінічної оцінки інтоксикації організму від впливу ксенобіотиків / Сіренко О. В., Жуков В. І., Кучеренко Е. О. Заявл. 27.07.2009; Опубл. 25.12.2009, Бюл. № 24.
9. Рахманин Ю. А. Научные основы диагностики донозологических нарушений гомеостаз при хронических химических нагрузках / Ю. А. Рахманин, Н. Н. Литвинов // Гигиена и санитария. – 2004. – № 6. – С. 48–50.
10. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
11. Пат. 2031400 РФ. Устройство для регистрации при комнатной температуре люминесценции биологических мембран / Абашин В. М., Сергиенко Н. Г., Жуков В. И., 1995, Бюл. № 8.
12. A spectrophotometric assay for lipid peroxides in serum lipoproteins using a commercial available reagent / M. El-Saadani, H. Estrbauer, M. El-Sayed [et al.] // J. Lipid Res. – 1989. – Vol. 30, № 4. – P. 627–630.
13. Akins J. R. The estimation total serum lipids by a completely enzymatic summation method / J. R. Akins, K. Waldrep, J. T. Bernert // Clin. Chem. Acta. – 1989. – Vol. 184, № 3. – P. 219–226.

*Е.В. Сиренко*

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ НАЛИЧИЯ ИНТОКСИКАЦИИ**

Метаболическую активность сыворотки крови определяли с использованием биофизических методов (биохемилюминесценция и фосфоресценция) как интегральный показатель наличия интоксикации организма при действии ксенобiotиков. Повышение его значений позволило косвенно оценить степень интенсификации свободнорадикального окисления, изменений белковых и липидных фракций сыворотки, что используется для оценки гомеостатической функции организма и диагностики преморбидных состояний. Определение метаболической активности сыворотки крови позволяет обследовать большие контингенты населения, контактирующего с токсичными органическими веществами.

**Ключевые слова:** *метаболизм, сыворотка крови, гомеостаз, интоксикация.*

*E.V. Sirenko*

**DETERMINATION OF METABOLIC ACTIVITY SERUM OF BLOOD AS INDEX OF PRESENCE INTOXICATION**

Metabolic activity of blood serum was determined with help of biophysical methods (BHL and PfR) as an integral index of presence of intoxication organism at the action of ksenobiotiks, stimulation of his values allowed by implication to estimate the degree of intensification of FRO, changes of albuminous and lipid factions of serum, that using for the estimation of homoeostatic function of organism and diagnostics of the premonstratensian states. Determination of metabolic activity the serum of blood allows to inspect large contingents of population that contacts with toxic organic substances.

**Key words:** *metabolism, blood serum, homeostasis, intoxication.*

*Поступила 25.11.11*

УДК 616.43:616-008.9;616.12-008.3-073.96

*О.В. Іванова*

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

### **ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ, ІНДУКОВАНОГО ВИСОКОФРУКТОЗНОЮ ДІЄТОЮ, НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У САМЦІВ ЩУРІВ**

Проведено дослідження функціонального стану серцево-судинної системи у самців щурів із метаболічним синдромом, індукованим високофруктозною дієтою. Встановлено, що метаболічний синдром викликає порушення серцевого ритму, деформацію зубця Т, скорочення систолічного й діастолічного інтервалів та тривалості зубця Р, погіршення атріовентрикулярної провідності, що призводить до розвитку синусової тахікардії, ішемічної хвороби серця та дифузних змін міокарда.

*Ключові слова: метаболічний синдром, функціональний стан серцево-судинної системи, електрокардіографія.*

На сьогодні серцево-судинні захворювання, особливо ішемічна хвороба серця та інсульт, залишаються головною причиною смертності населення в більшості розвинених країн світу. Дослідження останніх років визначають основні чинники серцево-судинного ризику: метаболічний синдром, а саме інсулінорезистентність і ендотеліальна дисфункція; зниження еластичності судин; серцева гіпертрофія; активація симпатичної нервової системи та генетична схильність, які об'єднують в «кардіометаболічний кластер» [1].

За результатами епідеміологічних досліджень відомо, що у чоловіків середнього віку індекс маси тіла та/або метаболічний синдром є предиктором розвитку серцевої недостатності, незалежно від інших встановлених факторів ризику [2]. Наявність метаболічного синдрому збільшує ризик серцево-судинних захворювань вдвічі, а розвиток цукрового діабету 2-го типу – в п'ять разів у порівнянні з особами без ознак даного синдрому [3].

Загальновідомо, що фруктоза, яка надходить до організму людини переважно з цукром, медом, кондитерськими виробами та солодкими напоями, є важливим компонентом сучасної «західної дієти». Результати епідеміологічних досліджень свідчать про існування тісного зв'язку між збільшен-

ням споживання фруктози за останні 20 років і зростанням ожиріння у підлітків і дорослого населення [4]. На відміну від глюкози хронічне споживання фруктози призводить до розвитку основних складових метаболічного синдрому, включаючи гіпертензію, інсулінорезистентність, інтолерантність до вуглеводів та ожиріння [5]. Відомо, що фруктоза може погіршувати стан серцево-судинної системи із-за розвитку вентрикулярної дилатації і гіпертрофії, зниження скорочувальної функції передсердь, а також посиленого надходження в серце прозапальних клітин [6].

Метою роботи було визначити функціональний стан серцево-судинної системи у самців щурів із метаболічним синдромом (МС), індукованим високофруктозною дієтою.

**Матеріал і методи.** Тварин утримували в стандартних умовах віварію при природному освітленні та харчовому режимі. Дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», що узгоджені з наказом МОЗ України № 944 «Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів» від 14.12.2009 р. та вимогами GLP [7].

Модель МС викликали у самців щурів масою 200–250 г хронічним (протягом двох місяців) надходженням фруктози із питною водою в концентрації 200 г/л [8].

© О.В. Іванова, 2012

Для оцінки функціонального стану серцево-судинної системи експериментальних тварин використовували метод електрокардіографії. При аналізі електрокардіограм у трьох стандартних відведеннях від кінцівок враховували такі показники: амплітуда зубців R, P, S і T, частота серцевих скорочень (ЧСС), тривалість інтервалів R-R, T-P, Q-T та комплексу QRS [9].

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням критерію Шапіро-Уїлка, Стьюдента-Ньюмена-Кейлса [10].

**Результати.** Верифіковано розвиток інсулінорезистентності та інтолерантності до вуглеводів за умов тривалого надходження фруктози, що підтверджується більш високими показниками площини під глікемічними кривими відносно тих, що спостерігали у контрольних тварин: тест толерантності до вуглеводів – (1043,7±82,5) ммоль/л·хв vs (683,1±27,3) ммоль/л·хв; тест толерантності до інсуліну – (547,1±18,8) ммоль/л·хв vs (379,9±34,2) ммоль/л·хв;  $p \leq 0,05$ .

При аналізі електрокардіограм виявлено, що в усіх тварин інтервали та зубці були у правильній послідовності, індивідуальна різниця між тривалістю інтервалів R-R' у різних серцевих циклах складала не більше 5 %, що свідчить про збереження синусового ритму.

Встановлено, що у щурів з МС збільшується ЧСС за рахунок зменшення інтервалів R-R' відносно показників в групі інтактного контролю (табл. 1).

У тварин, які утримувалися на високофруктозній дієті, спостерігається подовження інтервалу P-Q, скорочення систолічного

*Таблиця 1. Вплив метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою, на електрокардіографічні показники у самців щурів (n=6, M±s)*

| Показник                | Інтактний контроль | Щури із МС   |
|-------------------------|--------------------|--------------|
| R-R', с                 | 0,127±0,001        | 0,119±0,001* |
| ЧСС, уд/ хв             | 470,9±4,8          | 505,4±6,6*   |
| Систолічний показник, % | 51,91±4,43         | 56,37±5,27   |
| P-Q, с                  | 0,037±0,001        | 0,044±0,001* |
| Q-T, с                  | 0,074±0,004        | 0,064±0,003* |
| T-P, с                  | 0,028±0,002        | 0,018±0,002* |
| QT/TP                   | 2,81±0,29          | 3,83±0,33*   |

\*  $p \leq 0,05$ .

інтервалу Q-T й діастолічного інтервалу T-P та підвищення співвідношення QT/TP.

Встановлено збільшення амплітуди зубця T у другому та третьому відведеннях у експериментальних тварин із МС відносно показників в групі інтактного контролю (табл. 2).

Крім того, у 50 % щурів із МС на електрокардіограмах спостерігали появу двох- або трьохфазних зубців T, що може бути однією з ознак синдрому дифузних змін міокарда. Вказаний синдром характеризує неспецифічні ЕКГ-зміни в основному процесів реполяризації, які пов'язані з порушенням трофіки міокарда, нейроендокринної регуляції, метаболізму, електролітного дисбалансу та ін. [11].

У щурів з МС спостерігали збільшення амплітуди зубця P у другому та третьому відведенні (табл. 2), що відображає процеси збудження передсердь. Крім того, відмічали скорочення тривалості зубця P у другому відведенні.

*Таблиця 2. Вплив метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою, на амплітуду і тривалість зубців T й P у самців щурів (n=6, M±s)*

| Показник                 | Інтактний контроль | Щури із МС  |
|--------------------------|--------------------|-------------|
| Амплітуда зубця, mV      |                    |             |
| T II                     | 0,113±0,005        | 0,139±0,008 |
| T III                    | 0,124±0,008        | 0,148±0,009 |
| P II                     | 0,047±0,004        | 0,064±0,004 |
| P III                    | 0,033±0,002        | 0,041±0,004 |
| Тривалість зубця P II, с | 0,035±0,002        | 0,028±0,001 |

*Примітка.*  $p \leq 0,05$ .

**Обговорення результатів.** Відомо, що зростання ЧСС пов'язане з високим ризиком серцево-судинних подій та смертності. Слід зазначити, що ця асоціація більш виражена у чоловіків, ніж у жінок, та порівнюється з ризиком, притаманним гіпертензії. Так, підвищення ЧСС на 10 уд/хв подібно зростанню артеріального тиску на 10 мм Hg, підвищує ризик кардіальної смертності на 20 % [12]. Можливими механізмами негативного впливу підвищеної ЧСС вважають зростання потреби у кисні, прискорення судинної втоми та руйнування атерогенних бляшок [13].

В результаті проведених досліджень встановлено збільшення ЧСС у щурів із МС,

індукованим високофруктозною дієтою, що може свідчити про розвиток синусової тахікардії – першої ознаки серцевої недостатності [14]. Можливим поясненням скорочення інтервалів R-R' та прискорення ЧСС є рефлекторна відповідь серця на підвищення артеріального тиску [15], що виникає за умов даної моделі МС внаслідок активації симпатичної нервової системи хронічним надходженням фруктози [6].

За результатами клінічних досліджень відомо, що у пацієнтів із тахікардією спостерігаються прояви деяких компонентів МС, а саме гіпертензії, ожиріння, зростання рівня глюкози й інсуліну в крові та порушення ліпідного обміну [16]. Крім того, важливу роль у розвитку тахікардії відіграє активація симпатичної нервової системи, яка, у свою чергу, сприяє розвитку інсулінорезистентності та абдомінального ожиріння – центральних патофізіологічних ланок МС [17].

Встановлено, що МС спричиняє погіршення атріовентрикулярної провідності міокарда, про що свідчила пролонгація інтервалу P-Q, який відображає час проведення імпульсу від синусового вузла до скорочувального міокарда шлуночків [18].

Характер змін інтервалів Q-T, T-P та показника QT/TP, який визначає відношення тривалості систоли шлуночків до діастоли, свідчить про прискорення деполяризації та реполяризації міокарда шлуночків, тобто про збільшення напруги серця.

#### Список літератури

1. Cardiovascular risk and cardiometabolic risk: an epidemiological evaluation / D. Vanuzzo, L. Pilotto, R. Mirolo [et al.] // *Ital. Cardiol.* – 2008. – Vol. 4, Suppl 1. – P. 6S–17S.
2. *Shimabukuro M.* Cardiac adiposity and global cardiometabolic risk / M. Shimabukuro // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73. – P. 27–34.
3. *Горбась І. М.* Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань / І. М. Горбась // *Артеріальна гіпертензія* – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 43–51.
4. *Tappy L.* Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity / L. Tappy, K.-A. Le // *Physiol. Rev.* – 2010. – Vol. 90. – P. 23–46.
5. *Tran L. T.* The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension / L. T. Tran, V. G. Yuen, J. H. McNeill // *Mol. Cell. Biochem.* – 2009. – Vol. 332. – P. 145–159.
6. *Verma S.* Sympathectomy prevents fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension / S. Verma, S. Bhanot, J. H. VcNeill // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 373, № 1. – P. 1–4.
7. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // *Ендокринологія*. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
8. *Levi B.* Long-term fructose consumption accelerates glycation and several age-related variables in male rats / B. Levi, M. Werman // *J. Nutrition.* – 1998. – Vol. 128, № 8. – P. 1442–1449.
9. *Bazett H. C.* An analysis of time-relations on electrocardiograms / H. C. Bazett // *Heart.* – 1920. – Vol. 7, № 3. – P. 353–370.
10. *Гланс С.* Медико-биологическая статистика / С. Гланс ; пер. с англ. Ю. А. Данилова. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
11. *Normann S.* Electrocardiogram in the normal rat and its alteration with experimental coronary occlusion / S. Normann, R. Priest, E. Benditt // *Circulation Research.* – 1961. – Vol. 9. – P. 282–287.

12. Perret-Guillaume C. Heart rate as a risk factor for cardiovascular disease / C. Perret-Guillaume, L. Joly, A. Benetos // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2009. – Vol. 52. – P. 6–10.
13. Benetos A. Hypertension – heart rate and cardiovascular risk / A. Benetos // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 2000. – Vol. 93. – P. 1371–1376.
14. Association between heart rate and multiple risk factor syndrome / T. Inoue, K. Iseki, C. Iseki [et al.] // Circ J. – 2008. – Vol. 72. – P. 454–457.
15. Momomura S. Links left ventricular diastolic pressure-segment length relations and end-diastolic distensibility in dogs with coronary stenoses. An angina physiology model / S. Momomura, A. B. Bradley, W. Grossman // Circ. Res. – 1984. – Vol. 55, № 2. – P. 203–214.
16. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study / A. M. McNeill, W. D. Rosamond, C. J. Girman [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 385–390.
17. Sympathetic neural activation in visceral obesity / G. E. Alvarez, S. D. Beske, T. P. Ballard, K. P. Davy // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2533–2536.
18. Miegheem C. V. The clinical value of the ECG in noncardiac conditions / C. V. Miegheem, M. Sabbe, D. Knockaert [et al.] // PhDCHEST. – 2004. – Vol. 4. – P. 125.

**О.В. Иванова**

**ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ИНДУЦИРОВАННОГО ВЫСОКОФРУКТОЗНОЙ ДИЕТОЙ, НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У САМЦОВ КРЫС**

Проведено исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы у самцов крыс с метаболическим синдромом, индуцированным высокофруктозной диетой. Установлено, что метаболический синдром вызывает нарушения сердечного ритма, деформацию зубца Т, сокращение систолического, диастолического интервалов и длительности зубца Р, ухудшение атрио-вентрикулярной проводимости, приводя к развитию синусовой тахикардии, ишемической болезни сердца и диффузных изменений миокарда.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, электрокардиография.

**O.V. Ivanova**

**IMPACT OF METABOLIC SYNDROME INDUCED BY HIGH FRUCTOSE DIET ON FUNCTIONAL STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN MALE RATS**

The functional state of cardiovascular system was investigated in male rats with metabolic syndrome induced by chronic supplementation with high fructose diet. It was established, that metabolic syndrome disturbs the heart rhythm, leads to deformation T wave, shortening systolic and diastolic interval, and duration of P wave. Thus, the metabolic syndrome induced sinus tachycardia, ischemic heart diseases and diffuse changes of a myocardium.

**Key words:** metabolic syndrome, functional state of cardiovascular system, electrocardiography.

Поступила 15.09.11

УДК 616-056.52-085.241.24-06:616.831:616.1

*И.А. Григорова, Е.К. Резниченко, М.И. Пахомова*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **ЦЕРЕБРОКАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРИЁМЕ ПРЕПАРАТОВ АНОРЕКСИГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ**

Рассматривается актуальная проблема современной практической медицины – неконтролируемый приём биологически активных добавок и лекарственных средств для снижения массы тела. На ярком клиническом примере продемонстрированы цереброкардиоваскулярные осложнения, вызываемые различными составляющими анорексигенных препаратов. Актуальность избыточного веса и его самолечения в Украине диктует необходимость создания эффективных лечебно-профилактических стратегий для борьбы с этой проблемой.

**Ключевые слова:** *избыточная масса тела, средства для похудения, неблагоприятные цереброкардиоваскулярные события.*

Избыточная масса тела – одна из наиболее серьёзных проблем общественного здравоохранения всего мира. За последние двадцать лет распространённость ожирения увеличилась в три раза и достигла масштабов эпидемии. По прогнозам ВОЗ, к 2015 г. примерно 2,3 млрд взрослых людей будут иметь избыточный вес и более 700 млн – страдать ожирением. В Украине на 2010 г. 53,1 % населения имеют избыточный вес или ожирение той или иной степени [1].

Существует большое количество методов борьбы с избыточной массой тела, однако в настоящее время значительно возрос интерес к медикаментозной терапии ожирения, а именно к лекарственным препаратам, обладающим анорексигенным действием. К сожалению, препараты данной группы принимают люди, не только имеющие избыточную массу тела, но и абсолютно нормальную массу, в сознании которых собственное тело перестаёт быть достаточно привлекательным, и они начинают его «исправлять», добиваясь развития такого патологического состояния, как анорексия, ведущая к нарушению всех обменных процессов и в конечном итоге к гибели организма [2].

В настоящее время анорексигенные препараты широко продаются в аптеках по всей территории Украины под маркой биологически активных добавок (БАД), чаще китайского производства, в составе которых содержатся запрещённые вещества, обладающие психостимулирующим действием

(сIBUTрамин, фенфлурамин, дексфенфлурамин, фентермин, амфепрамон, амфетамин, мезиндол, метаквалон и др.) [2, 3]. По данным центра потребительских экспертиз Украины, из 37 проверенных БАД 29 содержали одно или несколько названных веществ. Главная проблема заключается в том, что в аннотации к БАД не указано, что в их состав входят психостимулирующие вещества, дозы которых во много раз превышают допустимые, а также не оговорены последствия неконтролируемого приёма препаратов. Помимо того, что эти препараты, обладая амфетаминоподобным действием, вызывают психическую и физическую зависимость, они ещё имеют выраженный нейротоксический эффект [4].

Интересно, что первоначально эти препараты разрабатывались и предлагались как антидепрессанты. В ходе исследований было обнаружено их выраженное анорексигенное действие [4].

Механизм действия анорексигенных веществ центрального действия схожий: ощущение насыщения появляется в результате повышения нейротрансмиттеров 5-гидроксиทริปтамина (5НТ), более известного как серотонин, и норадреналина в головном мозге. Различие заключается лишь в степени выраженности анорексигенного и психостимулирующего действий [5].

В 1996 г. были опубликованы результаты проекта IPPHS (International Primary Pulmonary Hypertension Study Group), про-

© И.А. Григорова, Е.К. Резниченко, М.И. Пахомова, 2012

водимого во Франції, Бельгії, Великобританії і Нідерландах. Целью дослідження являлось вивчення можливої ролі препаратів, знижуючих апетит: фенфлураміна, дексфенфлураміна, мазиндола, фенпропорекса, амфетамінов, діетилпропіона, фенметразина, в розвитку первинної легочної гіпертензії. Були отримані наступні результати.

Відношення шансів формування легочної гіпертензії при прийомі анорексигенних препаратів склало 6,3. Серед жінок з первинною легочною гіпертензією частота використання анорексигенних засобів була в вісім разів вище, ніж серед чоловіків. В разі прийому даних лікарських засобів більше трьох місяців відношення шансів різко зросло до 23,1, тобто тривалість лікування асоційована з збільшенням ризику розвитку легочної гіпертензії [5–9].

Також на основі досліджень CARDIA, MedWatch були отримані дані, що вказують на те, що фенфлурамін, дексфенфлурамін, фентермін викликають патологію клапанного апарату серця – аортальну і мітральну регургітацію різної ступені, що вимагає хірургічного втручання [10, 11].

Амфетамін і його похідні мають виражений психостимулюючий вплив, викликаючи виникнення психічної і фізичної залежності, а також ряд психічних розладів: зміни поведінки, що мають дезадаптивний характер (агресія, підвищення рівня бодрості, психомоторна ажитація, порушення професійної і соціальної діяльності, психози, органічний бредовий синдром). Опасність амфетамінової інтоксикації також полягає в виникненні абстинентного синдрому з розвитком депресій і суїцидів [2, 4].

За даними центру споживачів експертизи України, при дослідженні хімічного складу БАД в більшості випадків діючим речовиною був сибутрамін в дозах від 10 до 40 мг і більше [3]. Сибутрамін проявляє свою дію за рахунок метаболітів (первинних і вторинних амінів), інгібують зворотний захоп моноамінів (переважно серотоніна і норадреналіну). Збільшення вмісту в синапсах нейротрансмітерів підвищує активність центральних 5HT-серотонінових і адренергічних рецепторів, що сприяє збільшенню почуття насичення

і зменшенню потреби в їжі, а також збільшенню теплопродукції [11, 12].

В 2002 г. по ініціативі фармацевтичної компанії Abbott було проведено рандомізоване плацебоконтрольоване багатокентрове дослідження SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial), що включало 10744 осіб з надмірною вагою або ожирінням, середній вік яких склав 63 роки (55 років і старше). Пацієнти страждали серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом 2-го типу або мали їх поєднання.

Цілью дослідження було оцінити ефективність сибутраміна, його вплив на частоту приступів стенокардії, порушень мозкового кровообігу і смертність від серцево-судинних захворювань у хворих з ожирінням. Головним моментом в дослідженні було час від рандомізації до першого виникнення небажаних цереброкровоциркуляторних подій, визначення як небажаний інфаркт міокарда, небажаний інсульт, реанімація після зупинки серця або серцево-судинної смерті. Для групи пацієнтів, що отримували сибутрамін, ризик небажаних цереброкровоциркуляторних подій склав 11,4 % проти 10,0 % в групі, що отримували плацебо. Небажаний інфаркт міокарда спостерігався у 4,1 % пацієнтів, що отримували сибутрамін, і у 3,2 %, що отримували плацебо. Небажаний інсульт був зареєстрований у відповідно 2,6 і 1,9 % пацієнтів [13, 14]. В загальній складності були виявлені наступні ускладнення [13, 14]:

- неврологічні – 62 повідомлення, включаючи головний біль (20), головний біль (14), серотоніновий синдром (5) і др.;
- психічні – 50 повідомлень, включаючи депресію (12), тривожність (11), агресію (6), безсонницю (10), ажитацію (6) і др.;
- кардіоваскулярні – 31 повідомлення, включаючи порушення серцевого ритму (1), серцебиття (9), грудні болі (4), артеріальну гіпертензію і др.;
- гастроентерологічні – 33 повідомлення, включаючи тошноту (9), нудоту (6), запори (6) і др.;
- пульмонологічні – диспное (11).

Враховуючи отримані при дослідженні SCOUT дані, Кабінет Міністрів України постановленнями № 770 від 06.05.2000 і № 373 від 31.05.2010 віднес сибутрамін до психотропних речовин, оборот яких обмежений. Указом МОЗ України № 334 від 15.04.2010 на території України тимчасово

но запрещено применение лекарственных средств, содержащих сибутрамин.

Одним из основных проявлений нейротоксического действия анорексигенных препаратов является серотониновый синдром, или серотониновый стресс, – токсическое состояние, носящее угрожающий жизни характер. Серотониновый синдром впервые был описан Oates и Sjoerdsma в 1960 г. у пациентов с депрессией [15]. Причиной его появления является чрезмерная серотонинергическая активность периферических серотониновых рецепторов ЦНС, что и обуславливает развитие триады неврологических, психических и вегетативных расстройств.

Неврологические нарушения – акатизия, эпилептические приступы, гиперрефлексия, мозжечковые нарушения, миоклонии, окулогирные кризы, опистотонус, парастезии, ригидности мышц, тремор, нарушение сознания. Психические изменения – агитация, тревога, делирий, эйфория, маниакальный синдром, галлюцинации, мутизм, суицидальные попытки. Синдром вегетативной дисфункции: гипертермия (от субфебрилитета до 40 °С и выше), тошнота, боли в животе, диарея, головные боли, слезотечение, мидриаз, тахикардия, тахипноэ, колебания артериального давления. Также могут наблюдаться вторичные осложнения в виде диссеминирующей внутрисосудистой коагулопатии, почечной и печёночной и мультиорганной недостаточности, рабдомиолиза [16, 17].

В качестве примера нейротоксического действия анорексигенных препаратов приведём клинический случай больной К., 1991 г. р., которая поступила 6 сентября 2010 г. по линии санавиации из Красноградской ЦРБ в отделение интенсивной терапии Харьковской областной клинической больницы в тяжёлом состоянии. Из анамнеза известно, что больная в течение шести меся-

цев принимала БАД китайского производства для похудения. Объективно при поступлении: дыхание с помощью аппарата ИВЛ, гипертермия до 39 °С, пульс 100 уд/мин, АД 110/80 мм рт. ст. Данные неврологического статуса: уровень нарушения сознания – кома 1-й степени, периодические генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы, спонтанное открывание глаз, плавающие движения глазных яблок, зрачки D=S, широкие, фотореакции снижены, корнеальный рефлекс снижен, сухожильные рефлексы с конечностей торпидны, положительный симптом Бабинского с двух сторон, спастический гипертонус в конечностях. Данные ЭЭГ свидетельствовали о выраженных диффузных изменениях с признаками дисфункции диэнцефально-стволовых структур (рис. 1).

Данные ядерно-магнитно-резонансной томографии (ЯМРТ): субкортикально, перивентрикулярно в глубоких отделах белого вещества полушарий мозга, подкорковых ядрах, таламусе, мозолистом теле, продолговатом мозге, мосту, ножках мозга, гемисферах мозжечка визуализируются множественные гипоксически-ишемические очаги (рис. 2).

Данные УЗИ органов брюшной полости: признаки токсического гепатита. С учётом также биохимического анализа крови (повышение уровней АсАТ, АлАТ, общего билирубина), заключений смежных специалистов (нейрохирурга, терапевта, инфекциониста, офтальмолога) больной был поставлен диагноз: острое отравление ядом нейровегетотропного действия тяжёлой степени, соматогенная фаза. Токсико-гипоксическая энцефалопатия. Признаки декортикации. Токсический гепатит.

Несмотря на проведённую интенсивную терапию, направленную на улучшение мозгового метаболизма, уровень сознания боль-

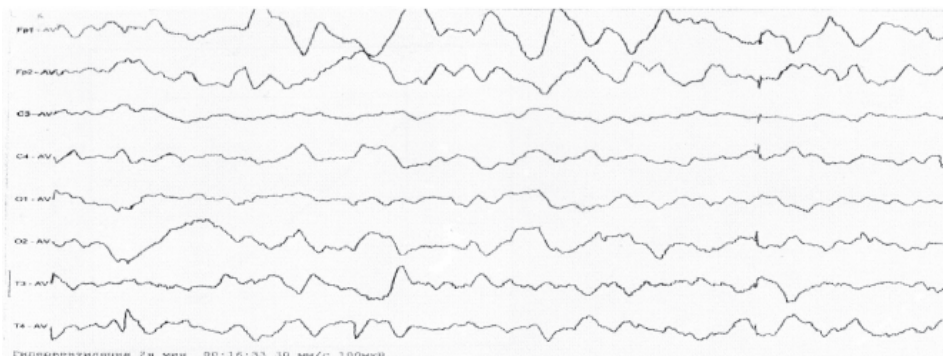


Рис. 1. ЭЭГ больной К., 1991 г. р.

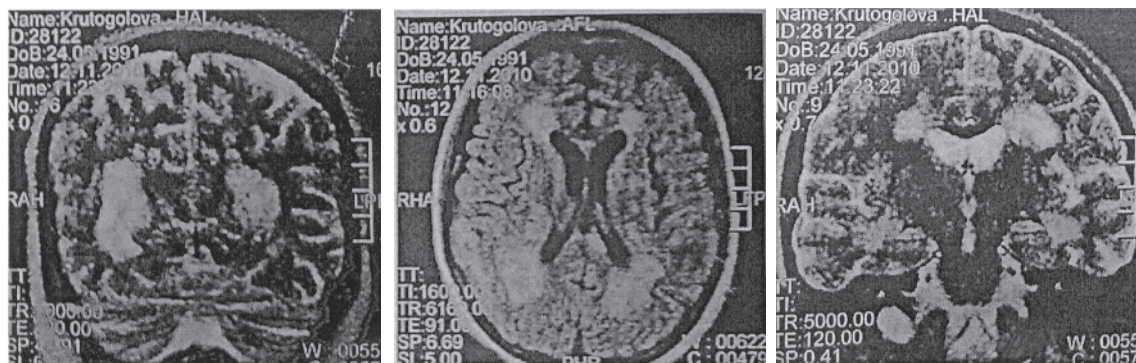


Рис. 2. ЯМР-томограммы больной К., 1991 г. р.

ной и через два месяца оставался нарушенным – кома 1-й степени, состояние – стабильно тяжёлым.

Учитывая данный клинический случай, литературные данные, данные многоцентровых исследований, можно с уверенностью сказать, что риск, связанный с использованием анорексигенных препаратов, содержащих запрещённые вещества, во много раз превышает их пользу. Несомненно, широкая распространённость в Украине людей с избыточным весом, в том числе и с ожирением, требует создания эффективных лечебно-профилактических стратегий. Основой лечения должно являться строгое соблюдение правильного образа жизни, наращивание физической активности и изменение пищевых привычек. Однако этот рациональный способ снижения веса ведёт к достаточно серьёзным психологическим, эмоциональным проблемам и, как следствие этого, к нежеланию выполнять немедикаментозные рекомендации врача. Наличие на фармацевтическом рынке лекарственных средств и биологически активных добавок, позиционируемых в качестве анорексигенных препара-

тов, ведёт к увеличению числа пациентов, неконтролируемо принимающих такие средства. Несмотря на то, что анорексигенные препараты являются основными фармакотерапевтическими средствами для лечения ожирения, необходимо помнить, что механизм их действия часто ведёт к возникновению потенциально неблагоприятных цереброкровоциркуляторных эффектов. При назначении данных средств необходимо основываться на индивидуальной для пациента оценке риска и пользы от применения анорексигенных препаратов.

Основным методом борьбы с осложнениями, возникающими при приёме анорексигенных препаратов, является наложение запрета на продажу данных препаратов, лечение ожирения исключительно под наблюдением специалистов-диетологов, информированность пациентов о возможном риске, связанном с бесконтрольным применением препаратов анорексигенного действия, а также применение названных немедикаментозных методов борьбы с избыточным весом, а при неэффективности – хирургических методов лечения.

#### Список литературы

1. WHO: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. – Geneva, WHO Technical Report Series, 2000. – 894 p.
2. Психиатрия и наркология / Н. Н. Иванец, Ю. Г. Тюльпин, В. В. Чирко, М. А. Кинкулькина. – М., 2006. – 387 с.
3. Тест-исследование: средства для похудения. Красота или жизнь. <http://www.test.org.ua> [16 августа 2010 г].
4. Секреты токсикологии / под ред. Е. А. Лужникова. – М.: Бином, 2006. – 376 с.
5. Prevalence and trends in obesity among US adults / K. M. Flegal, M. D. Carroll, C. L. Ogden, C. L. Johnson // JAMA. – 2002. – Vol. 2, № 4. – P. 288.
6. Чазова И. Е. Поражение сердечно-сосудистой системы на фоне терапии лекарственными средствами, влияющими на аппетит и массу тела / И. Е. Чазова, Е. В. Ильина, С. Н. Терещенко // Consilium Medicum. – 2010. – № 1. – С. 47–52.
7. Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use / F. Brenot, P. Herve, P. Petitpretz [et al.] // Br Heart J. – 1993. – Vol. 70. – P. 537–541.
8. Phentermine. <http://www.pdr.net/> [accessed December 6, 2003].

9. Fenfluramine and exfenfluramine. <http://www.fda.gov/cder/da/da.htm> [accessed December 6, 2003].
10. Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: US Department of Health and Human Services interim public health recommendations, November 1997. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 1997. – Vol. 46. – P. 1061–1066.
11. Sibutramine. <http://www.fda.gov/cder/da/da.htm> [accessed December 6, 2003].
12. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects / W. P. T. James, I. D. Caterson, W. Coutinho [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 1, № 2. – P. 905–917.
13. *Curfman G. D.* Sibutramine-another flawed diet pill / G. D. Curfman, S. Morrissey, J. M. Drazen // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 972–974.
14. Abbott Laboratories reassures patients of the efficacy and safety of Meridia (sibutramine) and denounces public citizen's petition to the US FDA as in correctand misleading. March 20, 2002. [http://www.abbott.com/news/press\\_release.cfm?id=353](http://www.abbott.com/news/press_release.cfm?id=353)[accessed December 6, 2003].
15. *Schlienger R. G.* Серотониновый синдром (потенциально тяжёлое действие селективных ингибиторов серотонина) / R. G. Schlienger, N. H. Shear // *Обзор современной психиатрии.* – 1998. – Вып. 1. – С. 62–65.
16. Desipramine pharmacokinetics with the serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), paroxetine or sertraline / J. Alderman, D. J. Greenblatt, J. Allison [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 1994. – № 10 (Suppl 3). – P. 2. – P. 263.
17. *Lejoyeux M.* Serotonin syndrome: incidence, symptoms and treatment / M. Lejoyeux, J. Ades, F. Rouillon // *CNS Drugs.* – 1994. – № 2 (Suppl. 2). – P. 11.

*І.А. Григорова, О.К. Різниченко, М.І. Пахомова*

**ЦЕРЕБРОКАРДИОВАСКУЛЯРНІ УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ВЖИВАННІ ПРЕПАРАТІВ АНОРЕКСИГЕННОЇ ДІЇ**

Розглядається актуальна проблема сучасної практичної медицини – неконтрольоване вживання біологічно активних добавок і лікарських засобів для зниження маси тіла. На яскравому прикладі продемонстровано цереброкардіоваскулярні ускладнення, що викликані різними складовими анорексигенних препаратів. Актуальність надлишкової маси та її самолікування в Україні потребує створення ефективних лікувально-профілактичних стратегій для боротьби з цією проблемою.

*Ключові слова:* надлишкова маса тіла, засоби для схуднення, цереброкардіоваскулярні події.

*І.А. Grygorova, O.K. Reznichenko, M.I. Pakhomova*

**CEREBROCARDIOVASCULAR COMPLICATIONS AT THE RECEPTION OF PREPARATION WITH ANOREXIGENIC ACTION**

The actual problem of modern applied medicine which is uncontrolled taking biologically active additives and remedies for weight loss is observed. As a striking clinical example they demonstrated cerebrocardiovascular complications provoked by different constituents of anorexigenic preparations. The actuality of excessive weight and its self-treatment in Ukraine points out to necessity of creating effective medical and preventive strategies for the problem solving.

*Key words:* excessive body mass, agents for losing weight, cerebrocardiovascular complications.

*Поступила 22.11.11*

УДК 615.214.22+615.22]:615.015.4

*Э.В. Карнаух*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПИРАЦЕТАМА В УСЛОВИЯХ ПОТЕНЦИРОВАННОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНЫМ СТРЕССОМ МОДЕЛЬНОЙ КАЛЬЦИЕВОЙ АРИТМИИ**

Электрокардиографическим методом изучено нормализующее влияние пирацетама на биоэлектрическую активность миокарда в условиях экспериментальной модели кальциевой аритмии, потенцированной эмоциональным стрессом, как проявление противоаритмического кардиопротекторного действия этого антистрессового препарата.

**Ключевые слова:** *пирацетам, кальциевая аритмия, эмоциональный стресс, электрокардиография.*

Кардиоваскулярная патология и особенно изменения биоэлектрической активности миокарда и процессов электрогенеза патогенетически всегда взаимоотноены психоэмоциональным стрессовым фоном. Поэтому в состав комплексной терапии больных кардиологического профиля рационально включать антистрессовые препараты с кардиопротекторными свойствами. Особый клинический интерес представляет их противоаритмическая активность.

Целью данного исследования было изучить нормализующее влияние пирацетама на биоэлектрическую активность миокарда в условиях экспериментальной модели кальциевой аритмии, потенцированной эмоциональным стрессом.

**Материал и методы.** Опыты проведены на половозрелых крысах линии Вистар обоего пола с учётом требований «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986) [1, 2]. Согласно условиям опытов экспериментальные животные были разделены на четыре группы по шесть особей в каждой. Первая группа – интактные крысы, которые содержались в свободном поведении в условиях вивария и служили контролем; 2-я группа – крысы, которым создавали кальциевую аритмию (КА) путём введения официального 10%-ного ампульного раствора кальция хлорида (500 мг/кг внутривенно) [1] без стрессового фона;

3-я группа – крысы, которым воспроизводили КА сразу после окончания стрессирования. Для моделирования острого эмоционального стресса (ЭС) была использована предложенная Ф.П. Ведяевым реалистическая модель нейрогенного стресса «конфликт афферентных раздражений» [3]. Четвёртая группа – крысы, которым модельная КА на фоне ЭС создавалась путём предварительного введения (согласно фармакокинетическим характеристикам за 1–1,5 часа до исследования) стресс-протектора из группы ноотропов – пирацетама (200 мг/кг подкожно) [4]. Биоэлектрическую активность миокарда крыс регистрировали в динамике на электрокардиографе «Салют» в стандартном отведении II с использованием игольчатых электродов, скорость лентопротяжки – 50 мм/с, калибровочный импульс 10 мм = 1 мВ [1, 5]. Цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Внутривенное введение крысам кальция хлорида в дозе 500 мг/кг вызывает выраженные нарушения ритма и проводимости миокарда. Как видно из данных, представленных в табл. 1 и 2, уже через одну минуту у всех животных появляются ЭКГ-признаки нарушения биоэлектрической активности миокарда. Нарушения процессов реполяризации и метаболические нарушения в миокарде по ишемическому типу регистрируются в виде разно-

© Э.В. Карнаух, 2012

Таблица 1. Влияние пирацетама на показатели ЭКГ крыс в условиях экспериментальной модели кальциевой аритмии (КА) на фоне эмоционального стресса (ЭС+КА) ( $M \pm m, n=6$ )

| Условия опыта       | ЧСС, уд/мин   | Амплитуда зубца R, мВ                                 | Интервал P-Q, с           | Комплекс QRS, с            | Признаки НРиП миокарда             | % асистолии |
|---------------------|---|---|---------------------------|----------------------------|------------------------------------|-------------|
| Контроль            | 356,5±17,0  | 0,48±0,051  | 0,045±0,0017              | 0,017±0,0017               | Нет                                | 0           |
| КА                  | 280,17±6,63 (2')<br>221,0±8,5 (5')                      | 0,82±0,034 (1')<br>1,03±0,034 (2')<br>0,42±0,085 (5') | 0,057±0,0017              | 0,035±0,0017               | У 100 % низкой и средней градации  | 17          |
| ЭС + КА             | 261–214 (3')<br>176–85 (5')<br>85–75 (7')<br>67–33 (9') | 0,78±0,034 <sup>#</sup>                               | 0,072±0,0034 <sup>#</sup> | 0,032±0,0043               | У 100 % средней и высокой градации | 67          |
| Пирацетам + ЭС + КА | 298,75±27,37 <sup>#^</sup>                              | 0,49±0,051 <sup>#^</sup>                              | 0,054±0,0051 <sup>^</sup> | 0,011±0,0119 <sup>#^</sup> | У 50 % низкой градации             | 0           |

Примечания: 1. НРиП – нарушения ритма и проводимости миокарда.  
2.  $p < 0,05$ ; \* по сравнению с контролем; # по сравнению с КА; ^ по сравнению с ЭС+КА.

Таблица 2. Влияние пирацетама на частоту возникновения и степень выраженности нарушений ритма и проводимости миокарда у крыс в условиях экспериментальной модели кальциевой аритмии (КА) на фоне эмоционального стресса (ЭС+КА) в динамике

| НРиП миокарда   | КА          | ЭС + КА                                    | Пирацетам + ЭС + КА |
|---|-------------|--|---------------------|
| Исходный фон (нет признаков ишемии и нарушений ритма и проводимости миокарда)         | 100 %       | 33 %                                       | 100 %               |
| Нарушение процессов реполяризации, метаболические нарушения, признаки ишемии миокарда | 45 мин      | 2 недели                                   | 25 мин              |
| Синусовая брадиаритмия, задержка A-V-проводимости                                     | 100 %       | Аритмогенный исходный фон у 100 % животных | 83 %                |
| Признаки неполной блокады ветвей пучка Гиса   | 3 мин       | 33 %                                       | 17 %                |
| Неполная A-V-блокада (тип II Мобитца)   | 33 %        | 67 % 2 мин                                 | 15 мин              |
| Желудочковая экстрасистолия, A-V-ритм   | 17 % 7 мин  | 67 % 3 мин                                 |                     |
| Полная A-V-блокада, желудочковый ритм   | 17 % 10 мин | 67 % 4 мин                                 |                     |
| Асистолия (гибель животного)  | 17 % 12 мин | 67 % 5 мин                                 |                     |
|   | 17 % 15 мин | 67 % 10 мин                                |                     |

образных изменений зубца Т, который приобретает неправильную форму, становится несимметричным и снижен по амплитуде. При этом сегмент S-T поднимается выше электрической изолинии. В контроле зубец Т всегда положительный, симметричный, амплитуда его составляет (0,14±0,017) мВ, сегмент S-T расположен на изолинии. Ритм сердца становится неправильным (на ЭКГ регистрируются неравномерные интервалы R-R), что проявляется в виде колебаний

ЧСС в пределах 429–375 уд/мин. Высота зубца R повышается до (0,82±0,034) мВ. Такого рода изменения на ЭКГ расцениваются как нарушения ритма и проводимости миокарда низкой градации [5]. При дальнейшем наблюдении по мере всасывания кальция хлорида на 2-й минуте опыта у 83 % крыс отмечается кратковременное усиление систолического эффекта сердца в виде повышения амплитуды зубца R до (1,03±0,034) мВ, а также начинается рас-

ширение интервала P-Q, что указывает на нарушение атриовентрикулярной (A-V) проводимости. На этом фоне сохраняются признаки ишемии миокарда в виде характерных изменений зубца T (плоский, двухфазный, несимметричный) и прогрессирует брадикардия до  $(280,17 \pm 6,63)$  уд/мин. Такого рода изменения на ЭКГ расцениваются как нарушения ритма и проводимости миокарда средней градации [5]. Начиная с 3-й минуты наблюдения у 67 % животных происходит постепенная нормализация ритма сердца с полным восстановлением его к 20-й минуте, а у 33 % животных отмечаются дальнейшее прогрессирование брадикардии и нарушения ритма и проводимости миокарда низкой и средней градации. Зубец R снижается и расщепляется, приобретая M-образный вид, в некоторых случаях не регистрируется зубец P, отмечается депрессия сегмента S-T, зубец T становится плоским или двухфазным. Всё это свидетельствует о развитии неполной блокады ветвей пучка Гиса [5]. В течение последующих 20 минут у половины подопытных крыс с такими нарушениями отмечается обратная динамика нарушений ритма с нормализацией ЭКГ к 45-й минуте наблюдения, а у другой половины крыс развивается критический уровень брадиаритмии, приводящей к асистолии на 15-й минуте с момента начала опыта.

Известно, что стрессовый фон сам по себе уже является аритмогенным и вызывает изменения сердечного ритма (тахикардия, изменение формы и полярности зубца T, ишемическое смещение сегмента S-T выше изолинии, нарушение внутрипредсердной и внутрисердечной проводимости), которые трактуются как нарушения ритма и проводимости миокарда низкой градации и не сопровождаются асистолией [4, 5]. Как видно из табл. 1 и 2, ЭС значительно усугубляет описанные проявления КА, которые возникают быстрее (на 1-й минуте наблюдения у 67 % и уже на 2-й минуте у всех подопытных животных) и проявляются более тяжёлыми нарушениями ритма и проводимости миокарда в виде неполной блокады ножек пучка Гиса на фоне прогрессирующей брадиаритмии, A-V-блокады II степени (тип II Мобитца) с беспорядочным выпадением желудочкового комплекса, миграции водителя ритма, желудочковых экстрасистол. К 5-й минуте опыта у 67 % животных брадиаритмия достигает критического уровня ( $ЧСС=176-85$  уд/мин). В течение последующих пяти минут ЧСС снижается

до 33 уд/мин на фоне полной трифасцикулярной A-V-блокады. Такого рода изменения на ЭКГ расцениваются как нарушения ритма и проводимости миокарда высокой градации [5]. В этом случае у 67 % опытных крыс на 9-й–10-й минуте с момента введения кальция хлорида на ЭКГ регистрируется асистолия, являющаяся причиной гибели животных в данной серии опытов. У оставшихся 33 % животных начиная с 5-й минуты наблюдения нет прогрессирования нарушения ритма и проводимости миокарда до более высоких градаций, но ещё в течение семи суток у выживших животных сохраняются нарушения на ЭКГ в виде неполной A-V-блокады с нерегулярным выпадением желудочкового комплекса, колебания ЧСС в пределах 333–273 уд/мин, при этом периодически нарушаются форма и полярность зубцов P и T, отмечается замедление A-V-проведения, сохраняются признаки нарушения реполяризации (нарушения ритма и проводимости миокарда средней градации). Полная нормализация ЭКГ у 33 % выживших крыс этой группы отмечается лишь через две недели.

Предварительное введение пираретама в значительной степени предотвращает развитие выраженных нарушений ритма и проводимости миокарда высоких градаций после введения кальция хлорида стрессированным крысам, предупреждает развитие тяжёлой брадиаритмии, и при этом не регистрируются случаи асистолии. На фоне пираретама после введения кальция хлорида стрессированным крысам на 5-й минуте наблюдения ЧСС снижается всего до  $(298,75 \pm 27,37)$  уд/мин, при этом у всех животных ритм сердца сохраняется правильным, синусовым. Лишь в единичных случаях отмечаются колебания ЧСС в пределах 333–214 уд/мин. Ишемический подъём сегмента S-T регистрируется у 83 % животных. В течение первых 15 минут опыта у 17 % животных регистрируется расщеплённый и двухфазный зубец P, отмечаются признаки нарушения ритма и проводимости миокарда низкой градации в виде единичных нарушений внутрипредсердной проводимости и непостоянного увеличения длительности A-V-проведения. Для всех крыс этой группы характерно дальнейшее постепенное обратное развитие изменённых зубцов и интервалов ЭКГ с полной нормализацией уже к 25-й минуте наблюдения.

**Обсуждение результатов.** Свободный ионизированный  $Ca^{2+}$  является основным

регулятором різноманітних внутріклеточних реакцій, які визначають активність процесів електрогенезу і електромеханічного сопряження волокон актомиозинового комплексу кардіоцитів [6]. Введення токсичних доз кальцію хлориду, особливо на фоні ЕС, сприяє виникненню гіперкальціємії, що призводить до різкого порушення процесів формування мембранного потенціалу дії і скоротливої функції міокарда з розвитком тяжких аритмій [6–8]. Зазначений протиааритмічний ефект пірацетаму пов'язаний з його здатністю протидіяти надмірній стрес-індукованої навантаженню кардіоцитів іонами  $Ca^{2+}$  [4, 9], що в поєднанні з нормалізацією біохімічних показників катехоламінового, електролітного, вуглеводного, ліпідного, білкового, енергетичного метаболізму міокарда і визначає збереження електричної стабільності серця в умовах стресу і експериментальної моделі кальцієвої аритмії на компенсаторному рівні.

#### Висновки

1. Моделювання кальцієвої аритмії на фоні емоціонального стресу викликає синдром «взаємного отягощення»: аритмо-

генний фон після стресу сприяє більш ранньому і легкому розвитку аритмій високих градацій (повна А-V-блокада, перехід пейсмейкера до водіїв ритму II і III порядку), що в 67 % випадків призводить до асистолії і смерті тварин, а у виживших мишей ще в течение двох тижнів відзначаються ЕКГ-ознаки порушень ритму і провідності міокарда.

2. Пірацетам (200 мг/кг) в умовах моделі кальцієвої аритмії на фоні емоціонального стресу протидіє розвитку тяжких аритмій і виключає випадки асистолії. Протиааритмічний ефект пірацетаму проявляється в формі протидієння розвитку критичної брадикардії, зменшення ознак ішемії міокарда, нормалізації провідності і скоротливості шлуночків серця, прискорення темпу повної нормалізації показників ЕКГ після досвіду.

3. Пірацетам проявляє як загальну антистресову, так і виражену кардіопротекторну протиааритмічну активність. Це і визначає раціональність його застосування в складі комплексної терапії аритмій стресового генезу, що особливо актуально в реальних клінічних умовах.

#### Список літератури

1. *Западнюк І. П.* Лабораторні тварини: розведення, утримання, використання в експерименті / І. П. Западнюк, В. І. Западнюк, Е. А. Захарія. – К.: Вища шк., 1983. – С. 243–297, 342–376.
2. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of Europe, Strasbourg. – 1986. – № 123. – 51 р.
3. *Ведяев Ф. П.* Моделі і механізми емоціональних стресів / Ф. П. Ведяев, Т. М. Вороб'єва. – К.: Здоров'я, 1983. – 134 с.
4. *Карнаух Е. В.* Кардіопротекторні властивості препаратів, які володіють антистресовою дією: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.05 / Е. В. Карнаух // [Інститут фармакології та токсикології АМН України]. – К., 2001. – 16 с.
5. *Мурашко В. В.* Електрокардіографія / В. В. Мурашко, А. В. Струтинський. – М.: Медицина, 1991. – 288 с.
6. *Левіцький Д. О.* Кальцій і біологічні мембрани / Д. О. Левіцький. – М.: Вища шк., 1990. – 124 с. – (Біохімія мембран; Кн. 7).
7. *Allen D. G.* Changes in intracellular  $Ca^{2+}$  in heart muscle during ischaemia – evidence for a role of  $Ca^{2+}$  in the generation of arrhythmias / D. G. Allen, J. A. Lee, G. L. Smith // J. Molec. Cardiol. – 1988. – Vol. 20. – Suppl. 4. – P. 59–69.
8. *Меерсон Ф. З.* Первичное стрессорное повреждение миокарда и аритмическая болезнь сердца / Ф. З. Меерсон // Кардиология. – 1993. – № 4. – С. 50–59.
9. *Самвелян В. Н.* Некоторые аспекты антиаритмического действия пирацетама / В. Н. Самвелян, Н. Г. Малакян, С. А. Баджиян // Фармакология и токсикология. – 1990. – Т. 53, № 6. – С. 22–23.

#### *Е.В. Карнаух*

#### КАРДІОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ПІРАЦЕТАМУ В УМОВАХ ПОТЕНЦІЙОВАНОЇ ЕМОЦІЙНИМ СТРЕСОМ МОДЕЛЬНОЇ КАЛЬЦІЄВОЇ АРИТМІЇ

Електрокардіографічним методом вивчено нормалізуючий вплив пірацетаму щодо біоелектричної активності міокарда в умовах експериментальної моделі кальцієвої аритмії, що потенці-

йована емоційним стресом, як прояв протиаритмічної кардіопротекторної дії цього антистрессового препарату.

**Ключові слова:** *пірацетам, кальцієва аритмія, емоційний стрес, електрокардіографія.*

***E.V. Karnaukh***

**CARDIOPROTECTIVE ACTION OF PYRACETAM UNDER EXPERIMENTAL CALCIUM ARRHYTHMIA MODEL EXPONENTIATED BY EMOTIONAL STRESS WHICH WAS EVALUATED**

Normalizing influence of Piracetam on bioelectrical activity of the myocardium under experimental calcium arrhythmia model exponentiated by emotional stress as the antiarrhythmic cardioprotective this antistress drug action.

**Key words:** *Piracetam, calcium arrhythmia, emotional stress, electrocardiography.*

*Поступила 24.10.11*

УДК 599.537:574.23:591.28

*И.В. Масберг, О.И. Попова, О.Н. Вербицкий\**

*Центр спасения морских млекопитающих, г. Евпатория, Украина*

*Детский специализированный клинический санаторий «Искра»*

*МЗ Украины, г. Евпатория, Украина*

*\*Технион, Израильский технологический институт, г. Хайфа, Израиль*

## **ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ПОКАЗАТЕЛИ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЧЕРНОМОРСКИХ ДЕЛЬФИНОВ. ЧАСТЬ II**

Изучали влияние хронического стресса на показатели белкового обмена в сыворотке крови у черноморских дельфинов, участвующих в представлениях (без тактильного контакта с незнакомыми людьми) и в дельфинотерапии (с вынужденным тактильным контактом с незнакомыми людьми). Во второй группе дельфинов определяли достоверные изменения в концентрациях глобулинов и мочевины. Ранговую корреляцию Спирмена использовали для анализа влияния альбуминов и глобулинов на альбумин/глобулиновое отношение (АГО). С использованием коэффициента детерминации ( $R^2$ ) в группе дельфинов без тактильного контакта установлено достоверное участие альбуминов и недостоверное участие глобулинов в изменении АГО. У дельфинов с вынужденным тактильным контактом проявлялось достоверное участие как глобулинов, так и альбуминов в изменении АГО. Показано, что метаболическая регуляция становится более детерминированной, возможно, из-за развития хронического стресса у дельфинов, участвующих в дельфинотерапии.

**Ключевые слова:** дельфины, дельфинотерапия, белковый обмен, хронический стресс.

В первой части работы мы сравнивали две группы дельфинов: 1-я – участвующие в представлении (без тактильного контакта), 2-я – участвующие в дельфинотерапии (с вынужденным тактильным контактом с незнакомыми людьми) [1]. Исследования показали, что у дельфинов 2-й группы развивается хронический стресс, который оценивали по такому показателю, как нейтрофильно-лимфоцитарное отношение.

Ранее нами было показано, что концентрация сывороточного альбумина у дельфинов зависит от изменений двигательной активности [2], однако влияние хронического стресса на белковый метаболизм у дельфинов до сих пор не исследовалось. В связи со сказанным целью настоящей работы было изучение динамики белкового обмена в сыворотке крови при хроническом стрессе, что позволит глубже понять механизм регуляции метаболизма на фоне развития хронического стресса у дельфинов, возникающего при вынужденном контакте с незнакомыми людьми.

**Материал и методы.** Данное исследование является продолжением исследования [1], в котором описаны методологические, методические и статистические аспекты эксперимента. Дополнительным моментом в описании методов является использование стандартных биохимических методик определения общего белка, альбуминов и мочевины в сыворотке крови [3]. Также рассчитывали концентрацию глобулинов и альбумин-глобулиновое отношение (АГО). Критерий Крускала и Уоллиса использовали при выявлении различий между отдельными дельфинами внутри каждой группы. Тест Фридмана использовали при повторяющихся наблюдениях для каждой группы. Критерий Тьюки использовали с целью множественного сравнения, между какими парами достоверные различия существуют. Для установления причинно-следственной связи между различными показателями белкового обмена в сыворотке крови использовали ранговую корреляцию Спирмена ( $r$ ). Для определения коэффициента детерми-

© И.В. Масберг, О.И. Попова, О.Н. Вербицкий, 2012

нации использовали формулу  $R^2 = r^2 \times 100\%$  с целью расчёта степени участия независимого показателя в зависимом. Данные представлены в виде медианы (Me) и диапазона межквартилей (ДМ<sub>[75 25]</sub>). Достоверность определяли при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Индивидуальные показатели внутри каждой группы некоторых показателей белкового обмена в сыворотке крови у дельфинов представлены в табл. 1. Анализ динамики белкового метаболизма достоверных изменений внутри каждой группы не выявил.

Таблица 1. Некоторые показатели белкового обмена в сыворотке крови у дельфинов 1-й и 2-й групп ( $n=6-7$ ), представленные как медиана (Me) и диапазон межквартилей (ДМ<sub>[75 25]</sub>)

| Показатель                                   | Дельфины   |       |       |        |            |       |       |       |       |
|--|------------|-------|-------|--------|------------|-------|-------|-------|-------|
|  | 1-я группа |       |       |        | 2-я группа |       |       |       |       |
|  | Ян         | Гама  | Боня  | р      | Игмас      | Дарт  | Граф  | Гера  | р     |
| <i>Общий белок, г/л</i>                      |            |       |       |        |            |       |       |       |       |
| Me   | 78,80      | 73,80 | 77,70 | 0,853  | 75,40      | 80,50 | 82,50 | 76,00 | 0,219 |
| ДМ <sub>[75 25]</sub>                        | 5,03       | 14,28 | 7,65  |        | 6,35       | 6,33  | 6,03  | 6,70  |       |
| <i>Альбумины, г/л</i>                        |            |       |       |        |            |       |       |       |       |
| Me   | 53,15      | 45,00 | 53,95 | 0,2050 | 53,35      | 58,20 | 55,80 | 52,95 | 0,532 |
| ДМ <sub>[75 25]</sub>                        | 11,20      | 7,00  | 8,50  |        | 4,90       | 6,50  | 8,20  | 6,70  |       |
| <i>Глобулины, г/л</i>                        |            |       |       |        |            |       |       |       |       |
| Me   | 25,10      | 25,55 | 25,30 | 0,7471 | 21,70      | 22,40 | 25,40 | 23,95 | 0,136 |
| ДМ <sub>[75 25]</sub>                        | 3,00       | 0,40  | 2,10  |        | 3,60       | 3,10  | 4,50  | 4,60  |       |
| <i>Альбумин/глобулиновое отношение (АГО)</i> |            |       |       |        |            |       |       |       |       |
| Me   | 2,04       | 1,76  | 2,04  | 0,2129 | 2,56       | 2,48  | 2,16  | 2,05  | 0,088 |
| ДМ <sub>[75 25]</sub>                        | 0,63       | 0,36  | 0,21  |        | 0,39       | 0,52  | 0,13  | 0,67  |       |
| <i>Мочевина, моль/л</i>                      |            |       |       |        |            |       |       |       |       |
| Me   | 12,40      | 10,60 | 11,20 | 0,5692 | 11,20      | 11,60 |       |       | 0,833 |
| ДМ <sub>[75 25]</sub>                        | 4,42       | 6,61  | 3,85  |        | 2,21       | 5,23  |       |       |       |

*Примечание.* Оценку индивидуальных различий между дельфинами определяли по критерию Крускала и Уоллиса. Достоверность определяли при  $p \leq 0,05$ .

Данные белкового обмена в сыворотке крови у дельфинов в группах во время наблюдения с февраля по август 2008 г. представлены в табл. 2. Внутригрупповые (в 1-й и 2-й группах) показатели общего белка и альбуминов в сыворотке крови у дельфинов за этот период достоверно не изменились. Во 2-й группе колебания концентрации глобулинов были достоверны. Попарное сравнение показало, что имеются два пика концентрации глобулинов – в марте и августе. Если увеличение глобулинов в августе может быть объяснено как следствие хрониче-

ского стресса в летний период [1], то увеличение глобулинов в марте требует дальнейшего исследования.

В 1-й группе достоверных изменений в динамике концентрации глобулинов не выявлено. Что касается АГО, то оно достоверно изменялось в 1-й группе. Попарное сравнение показало, что в марте АГО было достоверно ниже, чем в апреле и июне, на 30,4 и 22,8 % соответственно. Природа этих колебаний не ясна и требует дальнейших исследований потенциальных стресс-факторов, например, таких как соревновательность за

пищевые ресурсы и непостоянство в иерархическом доминировании [4].

Во 2-й группе АГО достоверно изменялось. Попарное сравнение показало, что с марта по апрель оно достоверно увеличивалось на 18,5 %, что в литературе описывается как фактор, улучшающий адаптационные возможности организма [5]. Наиболее существенное падение АГО (примерно на 20 %) фиксировалось в августе при сравнении с показателями за апрель-июль. Можно предположить, что уменьшение АГО происходило из-за увеличения концентрации глобулинов.

Таблиця 2. Некоторые показатели белкового обмена в сыворотке крови дельфинов 1-й и 2-й групп, представленные как медиана (Me) и диапазон межквартилей (ДМ<sub>[75 25]</sub>) в группах № 1 (n=3) и № 2 (n=4) в период с февраля по август 2008 г.

| Группа                                       | Показатели            | Значения параметров           |       |       |       |       |       |       |       |       |
|--|-----------------------|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|  |                       | февр.                         | март  | апр.  | май   | июнь  | июль  | авг.  | p     |       |
| <i>Общий белок, г/л</i>                      |                       |                               |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 1-я  | Me                    | 77,70                         | 72,40 | 82,30 | 79,40 | 79,70 | 69,70 | 78,80 | 0,490 |       |
|  | ДМ <sub>[75 25]</sub> | 4,28                          | 6,38  | 3,90  | 6,75  | 5,10  | 12,53 | 10,43 |       |       |
| 2-я  | Me                    | 80,90                         | 78,65 | 75,05 | 72,25 | 80,35 | 81,50 | 78,05 |       | 0,151 |
|  | ДМ <sub>[75 25]</sub> | 10,40                         | 10,35 | 6,95  | 7,65  | 0,90  | 4,65  | 5,25  |       |       |
| <i>Альбумины, г/л</i>                        |                       |                               |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 1-я  | Me                    | -                             | 43,40 | 56,90 | 46,60 | 54,40 | 44,90 | 51,90 | 0,404 |       |
|  | ДМ <sub>[75 25]</sub> | -                             | 3,90  | 3,83  | 8,63  | 4,58  | 10,20 | 12,45 |       |       |
| 2-я  | Me                    | -                             | 55,20 | 53,45 | 51,20 | 56,75 | 58,00 | 51,10 |       | 0,320 |
|  | ДМ <sub>[75 25]</sub> | -                             | 7,55  | 4,95  | 9,75  | 3,45  | 5,60  | 4,75  |       |       |
| <i>Глобулины, г/л</i>                        |                       |                               |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 1-я  | Me                    | -                             | 27,50 | 23,90 | 24,60 | 25,40 | 25,60 | 26,90 | 0,105 |       |
|  | ДМ <sub>[75 25]</sub> | -                             | 3,60  | 1,20  | 1,88  | 0,53  | 1,13  | 2,03  |       |       |
| 2-я  | Me                    | -                             | 25,00 | 21,70 | 21,25 | 23,45 | 22,90 | 27,00 |       | 0,016 |
|  | ДМ <sub>[75 25]</sub> | -                             | 2,80  | 3,50  | 2,20  | 3,45  | 2,70  | 3,00  |       |       |
| Сравнение*                                   |                       | (3:4) (3:5) (4:8) (5:8)       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| <i>Альбумин/глобулиновое отношение (АГО)</i> |                       |                               |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 1-я  | Me                    | -                             | 1,71  | 2,23  | 1,89  | 2,10  | 1,81  | 1,93  | 0,041 |       |
|  | ДМ <sub>[75 25]</sub> | -                             | 0,17  | 0,16  | 0,55  | 0,17  | 0,36  | 0,33  |       |       |
| Сравнение*                                   |                       | (3:4) (3:6)                   |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 2-я  | Me                    | -                             | 2,22  | 2,63  | 2,46  | 2,44  | 2,52  | 2,02  |       | 0,025 |
|  | ДМ <sub>[75 25]</sub> | -                             | 0,36  | 0,37  | 0,72  | 0,49  | 0,53  | 0,30  |       |       |
| Сравнение*                                   |                       | (3:4) (4:8) (5:8) (6:8) (7:8) |       |       |       |       |       |       |       |       |
| <i>Мочевина, ммоль/л</i>                     |                       |                               |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 1-я  | Me                    | 9,16                          | 11,20 | 12,87 | 9,42  | 10,84 | 15,75 | 14,84 | 0,069 |       |
|  | ДМ <sub>[75 25]</sub> | 1,12                          | 0,98  | 4,76  | 2,72  | 2,76  | 2,93  | 3,47  |       |       |
| 2-я  | Me                    | 9,65                          | 11,75 | 10,84 | 11,05 | 11,50 | 15,68 | 13,76 |       | 0,025 |
|  | ДМ <sub>[75 25]</sub> | 1,72                          | 0,75  | 1,08  | 2,45  | 1,60  | 3,20  | 2,91  |       |       |
| Сравнение*                                   |                       | (2:7) (2:8) (4:7) (6:7)       |       |       |       |       |       |       |       |       |

Примечание. Оценку при повторных наблюдениях определяли по тесту Фридмана; множественное сравнение – по критерию Тьюки\*. Достоверность определяли при  $p \leq 0,05$ .

Согласно попарному сравнению, достоверное увеличение мочевины у дельфинов 2-й группы проявлялось, когда сравнивали июль и август с февралём, апрелем и июнем. Согласно литературным данным, увеличение концентрации мочевины может свидетельствовать о наличии стресс-реакции у дельфинов [6]. У дельфинов 1-й группы в

концентрации мочевины в сыворотке крови достоверных различий не выявили.

В табл. 3 представлены результаты рангового корреляционного анализа за период с марта по август 2008 г. в обеих группах в трёх сочетаниях: 1) общий белок как независимая переменная, а альбумины и глобулины как зависимые переменные; 2) альбу-

Таблиця 3. Рангово-корреляційний тест Спірмена між деякими показателями білкового обміну в сироватці крові дельфінів 1-ї і 2-ї груп з травня по август 2008 г.

| Показатели  |             | Дельфіни   |                       |          |          |            |                       |          |          |
|-------------|-------------|------------|-----------------------|----------|----------|------------|-----------------------|----------|----------|
|             |             | 1-я группа |                       |          |          | 2-я группа |                       |          |          |
| Независимые | зависимые   | <i>r</i>   | <i>R</i> <sup>2</sup> | <i>t</i> | <i>p</i> | <i>r</i>   | <i>R</i> <sup>2</sup> | <i>t</i> | <i>p</i> |
| Общий белок | Альбумины   | 0,9283     | 0,8617                | 9,9844   | 0,0000   | 0,7915     | 0,6265                | 6,0748   | 0,0000   |
|             | Глобулины   | -0,0413    | 0,0017                | -0,1653  | 0,8708   | 0,4913     | 0,2414                | 2,6458   | 0,0148   |
| Альбумины   | АГО         | 0,9216     | 0,8493                | 9,4954   | 0,0000   | 0,5826     | 0,3394                | 3,3622   | 0,0028   |
|             |             | Глобулины  | -0,4340               | 0,1883   | -1,9267  | 0,0720     | -0,8067               | 0,6508   | -6,4036  |
| Мочевина    | Общий белок | 0,0711     | 0,0051                | 0,3343   | 0,7413   | -0,3235    | 0,1047                | -1,3677  | 0,1903   |
|             | Альбумины   | -0,0878    | 0,0077                | -0,4135  | 0,6832   | -0,1687    | 0,0285                | -0,6847  | 0,5033   |
|             | Глобулины   | 0,2217     | 0,0492                | 1,0666   | 0,2977   | -0,0640    | 0,0041                | -0,2565  | 0,8009   |
|             | АГО         | -0,2409    | 0,0580                | -1,1641  | 0,2569   | -0,1285    | 0,0165                | -0,5182  | 0,6114   |

Примечание. *r* – коэффициент ранговой корреляции теста Спірмена, *R*<sup>2</sup> – коэффициент детерминации, *t*-критерий Стьюдента, достоверность определяли при *p* ≤ 0,05.

мины и глобулины как независимые переменные, а АГО как зависимая переменная и 3) мочевины как независимая переменная, а общий белок, альбумины, глобулины и АГО как зависимые переменные.

Как видно из табл. 3, у дельфинов 2-й группы при первом сочетании зависимость между общим белком и альбуминами и между общим белком и глобулинами была достоверной; корреляция между общим белком и альбуминами определялась как «высокая», между общим белком и глобулинами – как «средняя». У дельфинов 1-й группы корреляция между общим белком и альбуминами определялась как «очень высокая», при этом корреляция между общим белком и концентрацией глобулинов отсутствовала. Анализ *R*<sup>2</sup>, выраженный через формулу: коэффициент участия = 100 % × *R*<sup>2</sup>, показал, что в 1-й группе степень участия концентрации альбуминов в содержании общего белка составляла 92,83 %. Следовательно, 7,17 % изменений в содержании общего белка определялись другими факторами. Во 2-й группе степень участия концентрации альбумина в содержании общего белка составляла 62,65 %, глобулинов – 24,14 % (в сумме 86,79 %), следовательно, 13,21 % изменений в содержании общего белка определялись другими факторами. Таким образом, можно предположить, что увеличение почти в два раза (с 7,17 до 13,21 %) других факторов в концентрации общего белка отражает физиологические различия между дельфинами 1-й и 2-й групп.

При втором сочетании у дельфинов 2-й группы зависимость между альбуминами и

АГО и глобулинами и АГО была достоверной, корреляция между альбуминами и АГО определялась как «средняя», корреляция между глобулинами и АГО определялась как «высокая» и имела обратную зависимость. В то же время у дельфинов 1-й группы корреляция между альбуминами и АГО определялась как «очень высокая», при этом корреляция между концентрацией глобулина и АГО отсутствовала. Использование коэффициента детерминации при анализе АГО показало, что в 1-й группе участие альбуминов в изменении АГО определялось как 84,93 %, в то время как во 2-й группе доминирующую роль в определении АГО играло содержание глобулинов как 65,08 % и альбуминов как 33,94 %. Следовательно, во 2-й группе в отличие от 1-й имеется высоко детерминированный процесс в динамике АГО.

Как видно из данных табл. 3, при третьем сочетании ранговая корреляция между концентрацией мочевины, с одной стороны, и другими показателями белкового обмена в сыворотке крови, с другой, была не достоверной. Отсутствие корреляционной зависимости свидетельствует о том, что образование мочевины не зависит от концентраций общего белка, альбуминов и глобулинов. Хорошо известно [7], что образование мочевины происходит в орнитинном цикле и требует достаточной активности реакций переаминирования, определенной концентрации кислот трикарбонного цикла, АТФ и HCO<sub>3</sub>.

#### Выводы

Вынужденные контакты дельфинов с незнакомыми людьми во время дельфиноте-

рапии вызывали существенные изменения концентраций глобулинов и мочевины в сыровотке крови и увеличивали степень детерминированности в альбумин/глобулиновом

отношении как от концентраций альбуминов, так и глобулинов. Эти изменения могут быть связаны с развитием хронического стресса у животных.

#### Список литературы

1. Масберг И. В. Оценка нейтрофильно/лимфоцитного отношения как показатель стресса у черноморских афалин (*Tursiops truncatus ponticus*) / И. В. Масберг, О. И. Попова, О. Н. Вербицкий // Арх. клін. експ. мед. – 2009 – № 4. – С. 54–58.
2. Особенности метаболизма черноморских афалин (*Tursiops truncatus ponticus*) при разных двигательных и температурных режимах / И. В. Масберг, О. И. Попова, Р. Ф. Павловский, О. Н. Вербицкий // Морские млекопитающие Голарктики : матер. V междунар. научн. конф. – Одесса, 2008. – С. 352–354.
3. Метод морфологических исследований элементов крови: дифференциальный подсчёт лейкоцитарной формулы в процентах. Об унификации клинико-лабораторных методов исследований. Приказ МЗ СССР № 1175 от 21.11.1979 г.
4. Waples K. A. Evaluating and minimising social stress in the care of captive bottlenose dolphins (*Tursiops aduncus*) / K. A. Waples, N. J. Gales // Zoo Biology. – 2002. – Vol. 21, № 1. – P. 5–26.
5. Hematological parameters in brood-rearing great tits in relation to habitat, multiple breeding and sex / P. Kilgas, R. Mänd, M. Mägi, V. Tilgar // Comp. Biochem. Physiol. – 2006. – Part A. Vol. 144, № 2. – P. 224–231.
6. Transportation of goats: effects on physiological stress responses and live weight loss / G. Kannan, T. H. Terrill, B. Kouakou [et al.] // J. Anim. Sci. – 2000. – Vol. 78, № 6. – P. 1450–1457.
7. Мельничук Д. А. Метаболическая система кислотно-щелочного гомеостаза в организме человека и животных / Д. А. Мельничук // Укр. бихим. журн. – 1989. – Т. 61, № 3. – С. 3–21.

*І.В. Масберг, О.І. Попова, О.Н. Вербицкий*

#### ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ НА ПОКАЗНИКИ БІЛКОВОГО ОБМІНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ЧОРНОМОРСЬКИХ ДЕЛЬФІНІВ. ЧАСТИНА ІІ

Вивчали вплив хронічного стресу на показники білкового обміну в сироватці крові у чорноморських дельфінів, що беруть участь у виставах (без тактильного контакту з незнайомими людьми) і в дельфінотерапії (з вимушеним тактильним контактом з незнайомими людьми). В другій групі виявили достовірні зміни в концентраціях глобулінів і сечовини. Рангову кореляцію Спірмена використовували для аналізу впливу альбумінів і глобулінів на альбумін/глобулінове відношення (АГВ). З використанням коефіцієнта детермінації ( $R^2$ ) в групі дельфінів (без тактильного контакту) встановлена достовірна участь альбумінів і недостовірна глобулінів у зміні АГВ. У групі дельфінів з вимушеним тактильним контактом виявлена достовірна участь як глобулінів, так і альбумінів у зміні АГВ. Показано, що метаболічна регуляція є більш детермінованою, можливо, із-за розвитку хронічного стресу у дельфінів, що беруть участь у дельфінотерапії.

**Ключові слова:** дельфіни, дельфінотерапія, білковий обмін, хронічний стрес.

*I.V. Masberg, O.I. Popova, O.N. Verbitsky*

#### EFFECT OF CHRONIC STRESS ON BLOOD PLASMA PROTEIN METABOLISM IN THE BLACK SEA BOTTLE-NOSED DOLPHIN. PART II

The effect of the chronic stress development in the Black Sea bottle-nosed dolphins was studied. Dolphins were divided into participating in representations (without tactile contact) and participating in Dolphin-assisted therapy (with tactile contact). Spearman's test was used to calculate coefficient of determination  $R^2$ . In dolphin's group without tactile contact a significant participation of the albumin and an insignificant participation of the globulin in AGR changes took place. In dolphin's group (with tactile contact) a significant participation of globulin and of albumin in AGR changes took place. The results indicate that metabolic regulation becomes more determined, possibly, due to chronic stress development in dolphins participating in Dolphin-assisted therapy.

**Key words:** dolphins, dolphin-assisted therapy, blood protein metabolism, chronic stress.

Поступила 06.12.11

## ТЕРАПІЯ

УДК 616.127-008.46-036.12

*В.А. Капустник, В.В. Брек, Н.Д. Телегина**Харьковский национальный медицинский университет***АНЕМИЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Описано современное состояние проблемы диагностики и лечения анемии у больных хронической сердечной недостаточностью. Показано, что использование эритропоэтина в дополнение к стандартному лечению улучшает состояние больных, положительно влияет на показатели кардиогемодинамики, улучшает прогноз.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, анемия, эритропоэтин.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению взаимосвязи между хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и анемией [1, 2].

Анемия постоянно встречается у больных в клинике внутренних болезней и является обычным осложнением многих хронических воспалительных и дегенеративных заболеваний. Наличие анемии ухудшает прогноз при любом сердечно-сосудистом заболевании. Следует отметить значительную распространённость данного состояния среди взрослого населения многих стран мира [3–5].

У женщин анемия встречается в несколько раз чаще, чем у мужчин.

Во Фремингемском исследовании было показано, что анемия является независимым фактором риска ХСН [4], а в проведённом несколько позже исследовании SOLVD установлено, что уровень гематокрита является независимым фактором смертности при ХСН. Многолетние наблюдения за больными показали, что смертность у больных ХСН составила 22, 27 и 34 % для гематокрита 40–44, 35–39 и менее 35 % соответственно [3–6].

Во Фремингемском исследовании было показано, что анемия – более сильный предиктор необходимости ранней госпитализации, чем артериальная гипертензия или наличие в анамнезе аортокоронарного шунтирования [6].

Очень важными являются результаты исследования [7]. При наблюдении за 12065 пациентами с впервые выявленной ХСН, которые находились в стационаре с 1993 по 2001 г., анемия была обнаружена у 17 % больных. Среди них 21 % – больные с признаками железодефицитной анемии, 8 % – В<sub>12</sub>-фолиеводефицитной анемии. Установить причину анемии не удалось. Больные с анемией были более старшего возраста, чем больные с нормальным уровнем гемоглобина, и у них чаще отмечали наличие гипертонии и хронической почечной недостаточности (ХПН) [7].

Авторы исследования [2] сравнивали частоту и прогностическое значение анемии в популяции пациентов с ХСН из обычной клинической практики и больных, включённых в испытание Val-HeFT. Распространённость анемии составляла 15,5 %. Больные с признаками анемии и в той, и в другой группе отличались от больных с нормальным уровнем гемоглобина тем, что были более старшего возраста, имели более высокий класс ХСН по NYHA, низкий уровень массы тела, высокий уровень креатинина, ишемическую этиологию ХСН и значительно более высокий показатель смертности от всех причин в течение года [8]. И в одной, и в другой группе анемия оказалась независимым предиктором смерти больных с ХСН (RR 1,56 и 1,26 соответственно). Частота встречаемости и развития анемии возрастала по

© В.А. Капустник, В.В. Брек, Н.Д. Телегина, 2012

мере нарастания функционального класса сердечной недостаточности (от I до IV ФК по NYHA).

Исследование W. Wilson Tang [9], в котором участвовало 2011 больных ХСН, наблюдавшихся амбулаторно и находившихся в стабильном состоянии, продемонстрировало, что при первом визите больных анемию удалось выявить у 16,1 %.

Распространённость анемии среди больных ХСН в значительной степени определяется половой принадлежностью [10, 11]. В большинстве крупных исследований отмечается, что среди больных с ХСН и анемией преобладают женщины [11, 12]. Так, по данным клинического исследования ELITE II [3], у женщин уровень гемоглобина < 12 г/дл встречается более чем в два раза чаще, чем у мужчин [3]. Среди этиопатогенетических факторов, способствующих развитию анемии у больных ХСН, обращает на себя внимание активация цитокинов, особенно фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , который вызывает снижение синтеза эритропоэтина, нарушение функции костного мозга [5]. Это ведёт к нарушению эритропоэза, снижению функциональной способности и жизнеспособности эритроцитов [1, 13]. Отмечается, что активация ФНО значительно снижает чувствительность рецепторов к эритропоэтину, нарушает процессы высвобождения и утилизации железа [3, 14]. При изучении популяции больных с тяжёлым течением сердечной недостаточности (III, IV ФК по NYHA) была установлена тесная взаимосвязь между содержанием циркулирующего ФНО, рецепторов ФНО-1, ФНО-2 и некоторых других маркёров активации цитокинов с уровнем гемоглобина [15, 16]. В этом исследовании, как и в ряде других, была в очередной раз подтверждена связь анемии у больных ХСН с выраженностью иммунного воспаления [5, 14].

В последнее время обращает на себя внимание частое сочетание ХПН и ХСН [13]. Поражение почек у декомпенсированных больных развивается в связи с почечной вазоконстрикцией и ишемией, что приводит к нарушению секреции почками эритропоэтина [3, 5].

Как известно, эритропоэтин – это гормон, который образуется в корковом слое почек и регулирует синтез эритроцитов и периферическую оксигенацию. Уровень эритропоэтина у больных ХСН и нарастание тяжести недостаточности кровообращения между собой взаимосвязаны [16].

При сердечной недостаточности происходят снижение почечного кровотока и изменения синтеза эритропоэтина [3, 7], что ведёт к нарушению эритропоэза. Нарастающая анемия способствует развитию тканевой гипоксии, которая в какой-то степени компенсируется периферической вазодилатацией [2]. Компенсаторное повышение тонуса симпатической нервной системы в ответ на вазодилатацию при снижении АД усугубляет нарушение почечного кровотока [5, 13]. Снижение почечного кровотока предопределяет активацию системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Повышенный выброс альдостерона вызывает задержку натрия и воды в организме больного [1]. Задержка натрия и воды вызывает увеличение объёма циркулирующей крови и, соответственно, способствует увеличению возврата крови к сердцу, что приводит к дилатации его полостей [14]. На этом фоне отмечается увеличение внутримиекардиального напряжения и повышение потребления кислорода миокардом. Такие гемодинамические сдвиги вызывают снижение коронарного резерва, гибель (апоптоз) кардиомиоцитов и усугубляют симптоматику сердечной недостаточности [15].

Несмотря на значительную активацию системы ренин-ангиотензин-альдостерон, что, как известно, стимулирует продукцию эритропоэтина, у больных с ХСН и анемией не отмечается повышения уровня эритропоэтина, что связано с выраженными и нередко нарастающими изменениями функций почек [17].

Почечная анемия – важный фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии. В исследовании R. Foley et al. [13] установлено, что снижение уровня гемоглобина на 1 г/дл у больных ХПН ассоциировалось с развившейся или сопутствующей сердечной недостаточностью. Хроническая анемия в значительной степени способствует длительной перегрузке объёмом, что вызывает дилатацию полостей желудочков [15]. У таких больных снижение среднего уровня гемоглобина на каждый 1 г/дл способствует значимому увеличению смертности [1, 5]. Наиболее важный предиктор возможного развития терминальных стадий ХПН у больных ХСН – это развитие эссенциальной гипертонии [6]. Наблюдения свидетельствуют о том, что после перенесённого инфаркта миокарда у больных отмечается снижение клубочковой фильтрации в пределах 1 мл/мин в месяц, если ХСН не лечилась [1, 3, 5].

У больных ХСН с низким уровнем гемоглобина обычно отмечается снижение уровня альбуминов в плазме крови, индекса массы тела [5]. Это может быть связано с алиментарными факторами, вызванными нарушениями питания больных [3]. Нередко анемический синдром при ХСН обусловлен гетерогенными причинами, в частности, назначением ингибиторов АПФ, которые принимает большинство пациентов [18]. Препараты этой группы вызывают ослабление эффектов эритропоэтина и, соответственно, снижение эритропоэза [1, 18]. В последнее время установлено, что и сама анемия способствует развитию декомпенсации, то есть влияние этих состояний друг на друга является комплексным [5]. При анемии необходимое для тканевого метаболизма количество кислорода обеспечивается только за счёт сердечного выброса, что истощает функциональные резервы и может привести к развитию значимой сердечной недостаточности [19]. Схожая патофизиологическая ситуация наблюдается при разных видах анемии, в том числе у больных с поражением почек [13].

D. Silvelberg et al. [20] рекомендовали использовать термин «кардиальная анемия», который объясняет ситуацию, когда ХСН может быть причиной ХПН, и оба эти состояния вызывают развитие анемии разной степени выраженности. Известно, что анемия в сочетании с почечной недостаточностью является неблагоприятным прогностическим признаком у декомпенсированных больных [20].

Многочисленные наблюдения за больными, которым проводили ангиопластику коронарных артерий, показало, что смертность была значимо выше среди лиц с более низкими значениями гематокрита и скорости клубочковой фильтрации [6]. Ещё в одном наблюдении за 4309 больными, которые перенесли баллонную ангиопластику, проанализирована связь между уровнем гемоглобина и показателями летальности [1, 13].

Было установлено, что чем ниже уровень гемоглобина, тем выше частота смертности. В группе больных при уровне гемоглобина 10,8 г/дл частота смертности была 22 %, при уровне 12,7 г/дл – 11 %, у пациентов со средним уровнем 13,9–15,4 г/дл – 7–6 % [3]. Проведённое исследование свидетельствует о том, что снижение уровня гемоглобина на 1 г/дл увеличивает риск смертности на 30 % ( $p < 0,001$ ).

Неблагоприятный прогноз у больных ХСН с признаками анемии подтверждает M. Ceresa et al. [14]. При трёхлетнем наблюдении за 980 больными, средний возраст ( $53,1 \pm 9,4$ ) года, среди которых было 85 % мужчин с фракцией выброса ( $25 \pm 8$ ) % и III–IV ФК по NYHA, анемию диагностировали при уровне гемоглобина  $< 12$  г/дл. Первичными конечными точками в данной работе были сердечная смерть и пересадка сердца. Было показано, что обострение сердечно-сосудистой патологии, усугубление сердечной недостаточности достоверно чаще наблюдается среди больных, страдающих анемией, чем у лиц с нормальным уровнем гемоглобина (39 и 27 % соответственно). По данным этого исследования, у больных с анемией, число которых составило 19 % от числа обследованных, определялись более низкий индекс массы тела – ( $24 \pm 3$ ) и ( $25 \pm 4$ ) кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,004$ , ФК по NYHA (64 % больных имели III, IV ФК против 41 % больных без анемии) и значительно более низкая переносимость физических нагрузок (максимальное потребление кислорода у таких больных составило 12,4 против 14,8 мл·мин<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup>;  $p < 0,001$ ). A. Maggioni et al. [2] обнаружили сходную взаимосвязь с названными показателями. При анализе результатов обследования 5010 больных ХСН, включённых в исследование Val-HeFT, была установлена более высокая частота встречаемости анемии при ХСН по мере снижения индекса массы тела [2]. Низкий индекс массы тела ассоциировался с достаточно высокой летальностью ( $p = 0,49$ ). Наблюдения группы японских специалистов за 38 больными, госпитализированными в кардиологический стационар по поводу ХСН, позволили сделать вывод о том, что умеренное снижение уровня гемоглобина у больных данного профиля является важным признаком нарастающих нейрогуморальных нарушений, снижения толерантности к физическим нагрузкам, что, как правило, сопутствует декомпенсации ХСН [21]. В исследовании [3] было показано, что среди 1332 стационарных больных с ХСН анемия ( $Hb < 12,0$  г/дл) обнаруживалась у 27,4 %. Встречаемость анемии среди женщин – 30,7 %, среди мужчин – 23,1 %. Наряду с этим отмечалась корреляционная связь между частотой встречаемости анемии и ФК ХСН: чем более высоким был функциональный класс, тем чаще отмечался уровень гемоглобина менее 12 г/дл. У этих же больных отмечалось увеличение уровня креатинина по мере падения уровня гемо-

глобина [3]. Сходные данные были получены и в исследовании [16]. При наблюдении за больными ХСН нужно учитывать, что сопутствующая анемия может приводить к резистентности к проводимому лечению [9], особенно в случае, если не проводится соответствующая лечебная коррекция анемии [1]. При оценке эффективности переливания крови у 78974 больных старше 65 лет с анемией и сердечно-сосудистой патологией (пациенты наблюдались после перенесённого острого инфаркта миокарда) было установлено, что показатель 30-дневной смертности отрицательно коррелировал со значением гематокрита. Переливание крови достоверно уменьшало данный показатель у больных с уровнем его 5,0–24,0 % [21]. По-видимому, у такого специфического контингента больных переливание крови как способ борьбы с анемией может способствовать некоторому улучшению краткосрочного прогноза [1, 21]. Другие работы не подтвердили пользы такой терапии [1, 14].

Дефицит железа, развитие сидеропении при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях часто связаны со снижением потребления пищи, синдромом мальабсорбции, использованием аспирина в профилактических целях [3]. Для коррекции данного состояния, связанного с сидеропенией, требуется парентеральное введение препаратов железа, так как его пероральные формы малоэффективны [5, 19]. Внутривенные формы введения потенцируют действие эритропоэтина, что может способствовать более быстрому достижению стабилизации у декомпенсированных больных.

В исследовании P. Aidan et al. [22] 16 больным ХСН II–III ФК по NYHA с низкой фракцией выброса [(26±13) %] внутривенно вводили препараты железа в дозе 1 г/сут на протяжении двух недель. В последующем больным наблюдали в течение трёх месяцев. Проведённая терапия способствовала увеличению уровня гемоглобина с (11,2±0,7) до (12,6±1,2) г/дл (p=0,0007), улучшились показатели теста с 6-минутной ходьбой. Побочные эффекты при проведении терапии не наблюдались.

Важное значение при проведении терапевтических мероприятий у больных ХСН с анемией имеет эритропоэтин [20]. Как уже отмечалось, активность эритропоэтина у таких больных снижена, что в значительной степени связано с повышением продукции цитокинов, и как результат этого развивается анемический синдром [23]. Следует

учитывать, что эритропоэтин оказывает и прямое положительное действие на функцию сердца, мозга, вызывая усиление ангиогенеза и снижение клеточного апоптоза [5, 22]. На фоне коррекции анемии эритропоэтином отмечалось заметное улучшение течения ХСН, что было продемонстрировано в исследованиях [16, 23]. Так, при наблюдении за 26 больными с тяжёлой степенью ХСН, резистентной к проводимой терапии, и уровнем гемоглобина 12 г/дл в динамике лечения эритропоэтином в дозе 4–10 тыс. ЕД подкожно 1 раз в неделю и парентерально вводимым препаратом железа в дозе 200 мг однократно в 1–2 недели удалось достичь значительного клинического улучшения. После проведённого 7-месячного лечения у пациентов отмечалось уменьшение одышки, увеличилась толерантность к физическим нагрузкам, фракция выброса выросла с (28±5) до (35±8) % (p<0,05). Наряду с этим у больных стабилизировался клиренс креатинина, выявлена тенденция к уменьшению дозировок диуретиков [20].

При обследовании 78 больных ХСН и анемией (уровень гемоглобина <12,0 г/дл) в динамике лечения эритропоэтином-бета и при необходимости препаратами железа для внутривенного введения удалось повысить уровень гемоглобина через (20,7±12,1) месяца лечения с (10,2±1,1) до (13,5±1,2) г/дл (p<0,01). При этом значительно улучшились показатели, характеризующие сократительную функцию миокарда, улучшился функциональный класс ХСН, снизилось число госпитализации больных. Уровень креатинина плазмы крови и его клиренс были стабильны в течение всего периода наблюдения [18].

При изучении влияния эритропоэтина на течение умеренной и тяжёлой ХСН D. Mancini [23] также было установлено его положительное влияние на течение заболевания. Лечение препаратом сопровождалось увеличением роста толерантности к физическим нагрузкам, улучшением показателей 6-минутного теста ходьбой, увеличением максимальной скорости потребления кислорода. Лечение эритропоэтином сопровождалось уменьшением выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка, увеличением фракции изгнания и ударного объёма. Препарат способен улучшать функцию эндотелия [2]. Эритропоэтин оказывает стимулирующее действие на образование и высвобождение молодых клеток из костного мозга в кровь [20]. Известно, что кривая диссоциация кислорода у этих клеток сдви-

нута вправо относительно нормальных клеток и вызывает значительное высвобождение повышенного количества кислорода в ткани, чем это происходит обычно [1, 19].

Таким образом, анемия нередко сопутствует хронической сердечной недостаточности. Её распространённость среди больных составляет от 10 до 25 %. Наличие анемии обычно ассоциируется с тяжестью сердеч-

ной недостаточности. Важное дополнение к стандартной терапии больных хронической сердечной недостаточностью при наличии анемии – назначение эритропоэтина. Такое лечение положительно влияет на показатели сократительной функции миокарда, течение самой сердечной недостаточности, прогноз. Исследования в этом направлении продолжаются.

### Список литературы

1. Арутюнов Г. П. Анемия у больных с ХСН / Г. П. Арутюнов // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 5. – С. 224–228.
2. Maggioni A. Prevalence and prognostic role of anemia in patients with heart failure in the IN-CHF Registry and the Val-HeFT trial / A. Maggioni, R. Laini, I. Anand // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 272.
3. Терещенко С. Н. Некоторые нерешенные вопросы хронической сердечной недостаточности / С. Н. Терещенко. – М., 2007. – С. 224.
4. Kannel W. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham study insights / W. Kannel // Eur. Heart J. – 1987. – Vol. 8. – P. 23–29.
5. Шилов А. М. Анемии при сердечной недостаточности / А. М. Шилов, М. В. Мельник // Рос. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 9. – С. 545–548.
6. Knight E. L. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) / E. L. Knight, R. J. Glyn // Am. Heart J. – 1999. – Vol. 138. – P. 849–855.
7. Ezekowitz I. Anemia in common in heart failure and associated with poor outcomes insights from cohort of 12065 patients with new-onset heart failure / I. Ezekowitz, F. McAlister // Circulations. – 2003. – Vol. 107. – P. 223–225.
8. Jochmann N. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular disease / N. Jochmann, K. Stangi, E. Garde // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1585–1595.
9. Wilson Tang W. Anemia in ambulatory patients with chronic heart failure / Wilson W. Tang, H. Miller, M. Partin // J. Am. College Cardiology. – 2003. – Vol. 41. – P. 6–8.
10. Bello N. Epidemiology of coronary heart disease in women / N. Bello, L. Mosca // Progress in cardiovascular disease. – 2004. – Vol. 46. – P. 287–295.
11. Dlivetti G. Gender differences and aging: effects on the human heart / G. Dlivetti, G. Giordano, D. Corradi // J. Am. College Cardiology. – 1995. – Vol. 26. – P. 1068–1079.
12. Cohn J. N. A randomized trial of the angiotensin-receptor blockers valsartan in chronic heart failure / J. N. Cohn, G. A. Tognoni // New England J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 1667–1675.
13. Foley R. N. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease / R. N. Foley, P. S. Parfrey, D. Harnetts // Am. J. Kidney Disease. – 1996. – Vol. 28. – P. 53–61.
14. Ceresa M. Anemia in chronic heart failure patients: clinical significance and prognostic value / M. Ceresa, S. Capomolla, D. Febo // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 362.
15. Bolger A. P. Anemia in chronic heart failure in relationship to inflammatory cytokine expression and prognostic importance / A. P. Bolger, W. Doeher, R. Sharma // Circulation. – Vol. 106. – P. 570–571.
16. Kats Z. D. Treatment of anemia in patients with chronic heart failure / Z. D. Kats, D. Mancini, K. Hryniewicz // Eur. J. Heart Failure. – 2003. – Vol. 2, № 2. – P. 221–224.
17. Eisenberg M. Angiotensin II Receptor blockers in congestive heart failure / M. Eisenberg, L. Gioia // Cardiovascular revue. – 2006. – Vol. 14. – P. 26–34.
18. Shekelle P. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials / P. Shekelle, M. Rich, S. Morton // J. Am. College Cardiology. – 2003. – Vol. 41. – P. 1529–1538.
19. Silverberg D. S. The effect of correction of anemia in diabetic and non diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron / D. S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum // Nephrology Dial Transplantation. – 2003. – Vol. 18. – P. 141–146.
20. Silverberg D. S. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatments of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function, func-

tional cardiac class and markedly reduces hospitalizations / D. S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum // J. Am. College Cardiology. – 2000. – Vol. 35. – P. 1737–1744.

21. Wu W. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction / W. Wu, S. Rathore, Y. Wang // New England J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 1230–1236.

22. Aidan P. Intravenous iron for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure / P. Aidan, R. Frederic, H. Pentson // J. Am. College Cardiology. – 2006. – Vol. 46, № 6. – P. 1225–1228.

23. Mansini D. M. Effect of Erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure / D. M. Mansini, S. D. Katz, C. Lang // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 294–299.

***V.A. Kapustnik, V.V. Brek, N.D. Telegina***

#### **АНЕМІЯ І ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ**

Описаний сучасний стан проблеми діагностики та лікування анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність. Показано, що використання еритропоєтину в доповнення до стандартного лікування покращує загальний стан хворих, позитивно впливає на показники кардіогемодинаміки, покращує прогноз.

***Ключові слова:*** хронічна серцева недостатність, анемія, еритропоєтин.

***V.A. Kapustnik, V.V. Brek, N.D. Telegina***

#### **ANEMIA AND CHRONIC HEART FAILURE**

The work describes present situation in diagnostics and treatment of chronic heart failure in patients with anemia. It shows that application of erythropoietin, in addition to conventional management in this category of patients, improves their feels, influences positively on cardiodynamics and makes prognosis for a disease more favorable.

***Key words:*** chronic heart failure, cardiac insufficiency, anemia, erythropoietin.

*Поступила 28.11.11*

УДК 611.1-085.-212.3:615.276

*О.Е. Запровальная, С.А. Триполка*

*ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков  
Харьковская медицинская академия последипломного образования*

## **АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ПРИМЕНЕНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Описано лекарственное взаимодействие нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и низких доз ацетилсалициловой кислоты (аспирина), особенности использования этих препаратов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Оценка абсолютных рисков, в том числе кардиоваскулярного риска, должна быть обязательно учтена при назначении НПВП. Это крайне важно для уменьшения негативного воздействия НПВП на течение заболевания и снижения кардиоваскулярного и других рисков.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, ацетилсалициловая кислота, сердечно-сосудистый риск.

Ревматические боли чрезвычайно широко распространены в популяции. По некоторым оценкам, в течение жизни они встречаются хотя бы один раз не менее чем у трети населения планеты. Неудивительно, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее востребованных и часто применяемых лекарственных средств. Их высокая эффективность в борьбе с болью хорошо известна не только из клинического опыта, но и доказана многочисленными контролируемые исследованиями. В связи с прогнозируемым увеличением продолжительности жизни и числа пациентов с хроническими болями потребность в назначении НПВП в клинической практике также будет неуклонно возрастать [1–4]. В то же время данная категория пациентов очень часто нуждается в активной профилактике (первичной или вторичной) сердечно-сосудистых событий. Назначение антиагрегантных препаратов признано обязательным звеном профилактики и терапии большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Исходя из имеющихся данных, можно утверждать, что применение антитромбоцитарных препаратов при различных проявлениях атеросклероза существенно снижает риск развития таких осложнений, как сердечная смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт. Общеизвестным стандартом

антитромбоцитарной терапии сердечно-сосудистых заболеваний длительное время остаётся ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин), целесообразность приёма которой многократно доказана в больших рандомизированных клинических исследованиях [5, 6].

Огромное количество пациентов ежедневно принимают и НПВП, и АСК. Однако согласно международным рекомендациям сочетанное использование АСК и НПВП небезопасно, и часто именно с этим связывают возникновение феномена аспиринорезистентности [7, 8].

Целью нашего исследования была оценка влияния НПВП на антиагрегационные эффекты АСК.

**Материал и методы.** Объектом исследования были 18 больных со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, которым с целью купирования болевого синдрома (торакалгия вертеброгенного генеза, коксартроз) был назначен диклофенак (75 мг/сут). Средний возраст пациентов составил (64,5 ± 4,9) года.

В качестве базисной терапии больным назначали следующие препараты: АСК (75 мг/сут), статины (аторвастатин), β-адреноблокаторы (бисопролол), ингибиторы АПФ (эналаприл) в индивидуально подобранных дозах и при необходимости нитраты короткого и пролонгированного действия.

© О.Е. Запровальная, С.А. Триполка, 2012

Исследование агрегации тромбоцитов проводили турбидиметрическим методом с использованием агрегометра АТ-1 (РФ). В качестве агрегирующего агента использовали АДФ фирмы Reanal (РФ) в конечной концентрации  $10^{-6}$  М и арахидоновую кислоту в конечной концентрации 10 мкмоль/л.

**Результаты.** При проведении исследования пациенты прошли три точки обследования. В момент включения пациентов в исследование (первая точка) оценивали исходные показатели агрегации, при этом включали пациентов, которые не принимали АСК и НПВП в течение не менее трёх суток. Второе обследование проводили через сутки после приёма пациентом АСК и диклофенака, причём пациенты сначала принимали АСК, а затем через 2–3 часа диклофенак (2-я точка). После третьих суток отмывки порядок приёма препаратов изменяли: первым пациенты принимали диклофенак, а затем через 2 часа АСК, после чего через сутки вновь набирали кровь (3-я точка). Показатели агрегации, полученные в результате исследования, приведены в табл. 1 и 2.

профилактически принимают аспирин [7–18]. Распространённость резистентности к терапии АСК, по данным различных исследований, составляет от 10 до 45 %. Предполагается, что механизм аспиринорезистентности обусловлен неспособностью АСК у отдельных пациентов в должной мере подавлять функцию тромбоцитов, снижать синтез тромбоксана А2 и/или удлинять время кровотечения. Более того, возникновение таких ситуаций на фоне терапии аспирином является прогностически неблагоприятным фактором и сопровождается более высоким риском осложнений [7, 10]. Так, анализ, проведённый в клиниках Кливленда (США) [11], выявил корреляцию между аспиринорезистентностью и клиническими исходами, а также позволил установить, что у больных с резистентностью к аспирину, выявленной с помощью экспресс-анализатора функционального состояния тромбоцитов, более чем в три раза возрастает вероятность развития ишемических осложнений в будущем (смерть, инсульт или инфаркт миокарда). Кроме того, имеют-

Таблица 1. Показатели агрегации тромбоцитов ( $M \pm t$ )

| Показатель                                 | Точки       |             |                         |
|--|-------------|-------------|-------------------------|
|  | 1-я         | 2-я         | 3-я                     |
| <i>АДФ-индуцированная агрегация</i>        |             |             |                         |
| Время, мин                                 | 5,12±0,36   | 4,02±0,46   | 4,97±0,63               |
| Скорость, % / мин <sup>-1</sup>            | 0,064±0,006 | 0,044±0,019 | 0,058±0,021             |
| Степень, %                                 | 62,73±3,56  | 43,41±4,15* | 59,84±3,87 <sup>#</sup> |
| <i>Арахидонат-индуцированная агрегация</i> |             |             |                         |
| Время, мин                                 | 4,91±0,27   | 4,02±0,39   | 4,96±0,49               |
| Скорость, % / мин <sup>-1</sup>            | 0,058±0,011 | 0,044±0,019 | 0,052±0,017             |
| Степень, %                                 | 59,66±2,94  | 13,41±1,27* | 39,45±9,67 <sup>#</sup> |

Примечание.  $p < 0,05$ ; \* по сравнению с 1-й точкой; <sup>#</sup> по сравнению со 2-й. Здесь и в табл. 2.

Таблица 2. Суммарный индекс агрегации тромбоцитов, ( $M \pm t$ ) %

| Индуктор             | Точки      |             |                         |
|----------------------|------------|-------------|-------------------------|
|                      | 1-я        | 2-я         | 3-я                     |
| АДФ                  | 62,64±3,12 | 46,41±4,11* | 58,12±3,76 <sup>#</sup> |
| Арахидоновая кислота | 62,31±5,36 | 9,02±1,53*  | 33,92±4,28 <sup>#</sup> |

**Обсуждение результатов.** Несмотря на многочисленные данные в пользу применения АСК, в последние годы активно обсуждается проблема аспиринорезистентности. Чаще всего под аспиринорезистентностью подразумевают феномен кардиоваскулярных расстройств у пациентов, которые

сы данные, что пациенты с атеросклерозом, у которых приём аспирина недостаточно снижал синтез тромбоксана, что подтверждалось повышенным содержанием в моче 11-дегидротромбоксана В2, были более склонны к развитию ишемических осложнений в последующем [12].

Один из механизмов возникновения аспиринорезистентности может быть связан с одновременным приёмом АСК и НПВП, что имеет достаточно веское теоретическое обоснование.

НПВП, в состав которых входит и АСК, ингибируют активность циклооксигеназы и предотвращают образование простаноидов, хотя действуют различно и демонстрируют переменную селективность циклооксигеназы. Воздействия на её рецепторы могут носить необратимый (например, АСК) и обратимый (все НПВП, за исключением группы салицилатов) характер. В зависимости от селективности воздействия на циклооксигеназу (ЦОГ) выделяют неселективные и селективные ингибиторы.

Неселективные ингибиторы – это большинство традиционных НПВП (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, напроксен, пироксикам, высокие дозы АСК).

Селективные ингибиторы:

ЦОГ-1 – низкие дозы АСК (75–300 мг/сут);

ЦОГ-2 – мелоксикам, нимесулид, эторолак;

ЦОГ-2 – коксибы (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, лумирококсиб, эторикоксиб);

ЦОГ-3 – ацетаминофен, метамизол.

Обратимость и селективность воздействия на рецепторы ЦОГ может иметь решающее значение в развитии как эффекта препарата, так и возможных осложнений.

АСК необратимо ингибирует ЦОГ, вызывая её ацетилирование. Это свойство признаётся основой кардиопротективного клинического действия низких доз аспирина. Уникальные фармакологические свойства АСК, такие как короткий плазменный период полувыведения (15–20 мин) и эффективность ингибирования ЦОГ-1 при низких концентрациях, а также биологические свойства безъядерных тромбоцитов (отсутствие значительного белкового синтеза), приводят к полной и постоянной блокаде тромбоцитарной ЦОГ-1, а следовательно, к блокаде синтеза тромбоксана А<sub>2</sub> (ТхА<sub>2</sub>). Тромбоксан вызывает активацию тромбоцитов, вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. Он образуется преимущественно в тромбоцитах, причём в активированных тромбоцитах его образование резко увеличивается. Одноразовые пероральные дозы аспирина 5–100 мг дозозависимо уменьшают продукцию тромбоцитарного ТхА<sub>2</sub>. Более того, ингибиторный эффект

низких (100 мг и менее) доз аспирина является накопительным, при ежедневном приёме достигается плато в течение 3–10 дней в зависимости от дозы АСК и возраста тромбоцита. Необратимое блокирование тромбоцитарной ЦОГ-1, несмотря на непродолжительную активность, делает АСК идеальным антиагрегантным препаратом.

НПВП обратимо и конкурентно взаимодействуют с активным участком фермента и ингибируют обе его изоформы (как ЦОГ-2, так и ЦОГ-1). Воздействия на ЦОГ отражаются в синтезе двух важных регуляторов гемостаза – простаноидов тромбоксана (ТхА<sub>2</sub>) и простаглицлина (PGI<sub>2</sub>). Простаглицлин является вазодилататором и мощным ингибитором активации тромбоцитов. Он вырабатывается клетками эндотелия сосудов и давно рассматривается как составляющая часть кардиопротекции. Клетки эндотелия сосудов могут экспрессировать обе изоформы ЦОГ. Активирование эндотелия воспалительными стимулами и направлением сдвига движущейся крови приводит к экспрессии ЦОГ-2. Исследования на здоровых добровольцах показали, что ингибиторы ЦОГ-2 (в частности целекоксиб) уменьшают общее образование простаглицлина, оценённое по уровню экскреции его метаболитов с мочой [19].

Таким образом, селективные ингибиторы ЦОГ-2, не влияя на вызываемую ТхА<sub>2</sub> агрегацию тромбоцитов, одновременно подавляют выделение простаглицлина, что может способствовать тромбозам. У здоровых лиц возрастание риска тромбообразования невелико, так как эндотелий выделяет другие защитные вещества, в частности оксид азота. Однако оно становится реальным при наличии различных сопутствующих заболеваний, которые достаточно часто встречаются у лиц с высоким риском возникновения тромбозов, особенно при сердечно-сосудистых заболеваниях [19]. В этом случае при применении НПВП увеличивается кардиоваскулярный риск. Более того, повышение сердечно-сосудистой смертности послужило причиной отзыва лицензий новых многообещающих препаратов, в частности рофекоксиба, которые были эффективным средством борьбы с болью и имели низкий риск желудочно-кишечных осложнений, но при этом существенно повышали сердечно-сосудистую смертность. Вообще кардиоваскулярная безопасность применения НПВП в настоящее время является очень актуальной и, к сожалению, нерешённой проблемой.

Реальность повышения риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний при применении селективных ингибиторов (ЦОГ-2) была продемонстрирована неоднократно [20–27]. Данные, касающиеся риска кардиоваскулярных катастроф на фоне приёма неселективных и селективных НПВП, противоречивы и свидетельствуют как об увеличении риска этих осложнений, так и об отсутствии связи между приёмом НПВП (за исключением рофекоксиба) и развитием этих осложнений.

В крупной работе [28] была проведена оценка результатов 31 исследования НПВП (напроксен, диклофенак, ибупрофен, целекоксиб, эторикоксиб, рофекоксиб, лимрококсиб), включавшего 116429 пациентов с длительностью наблюдения более чем 11500 человеколет. Как было отмечено, хотя остаётся некоторая неопределённость в оценке, считать применение НПВП абсолютно безопасным в плане кардиоваскулярного риска нельзя [28].

Использование низких доз АСК часто рассматривается как возможное средство для профилактики тромбоэмболических осложнений на фоне приёма НПВП, которое следует использовать у всех больных с существенно повышенным кардиоваскулярным риском [29]. Так, по данным популяционного исследования [30] (2356885 пациентов, 15343 эпизода инфаркта миокарда), комбинированное применение НПВП и низких доз АСК снижало риск развития кардиоваскулярных катастроф на 20–30 %. Однако эти данные не подтверждаются результатами других исследований. Более того, имеются данные, что применение НПВП у лиц, длительно принимающих аспирин, снижает его профилактический эффект. В основе этого может лежать конкуренция между АСК и НПВП за рецепторы ЦОГ. Обратимые ингибиторы ЦОГ снижают активность тромбоцитарного ЦОГ-1 на 70–90 %. Однако такая степень ингибирования недостаточна, чтобы адекватно заблокировать агрегацию тромбоцита из-за его высокой способности производить ТхА<sub>2</sub>. Более того, воздействие на агрегацию уменьшается параллельно снижению концентрации препарата в крови. Эти данные имеют не только теоретическое, но и важное практическое значение. Известно, что после однократного приёма АСК клинически значимое снижение агрегации тромбоцитов наблюдается в течение 48 часов и более. Объясняется это тем, что АСК, в отличие от обратимых

ингибиторов ЦОГ, необратимо ингибирует фермент, и тромбоциты, являясь безъядерными клетками, будут лишены способности синтезировать тромбоксан в течение всей своей жизни.

Таким образом, синтез тромбоксана А<sub>2</sub> восстанавливается только за счёт появления новых популяций тромбоцитов из костного мозга (7–10 дней), в то время как исходный уровень простаглицлина восстанавливается по мере синтеза новых порций ЦОГ имеющимися эндотелиоцитами. В результате АСК вызывает сдвиг равновесия между тромбоксаном А<sub>2</sub> и простаглицлином в пользу последнего, что приводит к снижению агрегации тромбоцитов.

При использовании обратимых ингибиторов ЦОГ по мере снижения их концентрации в крови наблюдается восстановление агрегационной способности циркулирующих тромбоцитов.

Кардиопротективное действие АСК, выражающееся в снижении тромбоксана и смещении простаглицлин-тромбоксанового баланса в сторону вазодилатации, может быть нивелировано приёмом НПВП в результате не только подавления продукции простаглицлина, но и конкуренции с АСК за связывание с активным центром ЦОГ-1,

Полученные нами результаты подтверждают данную гипотезу. Применение диклофенака до приёма АСК не приводило к достоверному снижению агрегации тромбоцитов. По-видимому, высокая скорость связывания диклофенака с рецептором ЦОГ-1 позволяла заблокировать доступ АСК к данным рецепторам. Снижение концентрации диклофенака в течение суток давало возможность восстановиться агрегационной способности тромбоцитов. Напротив, если АСК принималась ранее диклофенака, то ей удавалось необратимо заблокировать тромбоцитарные рецепторы ЦОГ-1 и тем самым снизить активность первичного гемостаза.

Таким образом, на сегодняшний день оптимальный выбор НПВП, как и методов медикаментозной профилактики, в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска лекарственных осложнений основывается на чётких критериях профилактики кардиоваскулярных осложнений.

Ингибиторы ЦОГ-2 не должны использоваться у больных с установленной ишемической болезнью сердца и/или заболеванием мозговых сосудов (инсультом), а также у больных с заболеванием периферических артерий [27]. Следует соблюдать осто-

рождность, назначая ингибиторы ЦОГ-2 больным с факторами риска заболеваний сердца, такими как гипертензия, гиперлипидемия, диабет и курение [27]. Сердечно-сосудистый риск должен учитываться при назначении любого НПВП [28].

Необходимо информировать пациентов о потенциальных кардиоваскулярных побочных эффектах НПВП и назначать их с особой осторожностью тем, у кого имеется риск кардиоваскулярных осложнений.

Мониторирование кардиоваскулярных осложнений, особенно АГ, следует проводить на протяжении всего времени приёма НПВП [31–33]. Нельзя превышать рекомендуемые дозы НПВП, поскольку кардиоваскулярный риск повышается при длительном приёме препаратов в высоких дозах.

### Список литературы

1. *Бабак О. Я.* Применение нестероидных противовоспалительных средств в терапии / О. Я. Бабак, И. А. Князькова, И. И. Нестерцова // Укр. терапев. журн. – 2007. – № 2. – С. 2–11.
2. *Рудык Ю. С.* Нестероидные противовоспалительные препараты: эффективность и переносимость / Ю. С. Рудык, С. Н. Пивовар. – Харьков, 2011. – 64 с.
3. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов / А. Е. Каратеев, Н. Н. Яхно, Л. Б. Лазебник [и др.] // Клинические рекомендации. – М. : ИМА–ПРЕСС, 2009. – 167 с.
4. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов / Е. Л. Насонов, Л. Б. Лазебник, Ю. Н. Беленков [и др.] // Клинические рекомендации. – М. : Алмаз, 2006. – 88 с.
5. Antiplatelet Agents (Expert Consensus Document on the Use of) ESC Clinical Practice Guidelines / C. Patrono, F. Bachmann, C. Baigent [et al.] // EHJ. – 2004. – Vol. 25. – P. 166–181.
6. *Кукес В. Г.* Кардиомагнил. Новый взгляд на ацетилсалициловую кислоту. Пособие для врачей / В. Г. Кукес, О. Д. Остроумова. – М., 2004.
7. *Patrono C.* Феномен резистентности к антитромбоцитарным препаратам / C. Patrono, В. Росса // Практ. ангиология. – 2008. – № 1. – С. 58–67.
8. *Eikelboom J. W.* Aspirin resistance: A new independent predictor of vascular events? / J. W. Eikelboom // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41 (6). – P. 966–968.
9. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease / P. A. Gum, K. Kottke-Marchant, P. A. Welsh [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 961–965.
10. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid / J. W. Eikelboom, G. J. Hankey, J. Thom [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 1705–1712.
11. Assessment of aspirin resistance varies on a temporal basis in patients with ischaemic heart disease / A. R. Muir, M. F. McMullin, C. Patterson, P. P. McKeown // Heart. – 2009. – Vol. 95. – P. 1225–1229.
12. *Dalen J. E.* Aspirin Resistance: Is it Real? Is it Clinically Significant? / J. E. Dalen // Am. J. Medicine. – 2007. – Vol. 120. – P. 1–4.
13. Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development / D. J. Angiolillo, D. L. Bhatt, P. A. Gurbel, L. K. Jennings // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 103 (Suppl. 3). – P. 40A–51A.
14. Aspirin «resistance» and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis / G. Krasopoulos, S. J. Brister, W. S. Beattie [et al.] // BMJ. – 2008. – Vol. 336. – P. 195–198.
15. *Brister S. J.* Aspirin «resistance» and its impact on cardiovascular morbidity and mortality: it is real, clinically relevant and should be measured / S. J. Brister, M. R. Buchanan // Heart. – 2009. – Vol. 95, № 15. – P. 1223–1224.
16. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects / C. Patrono, B. Collier, G. A. Fitzgerald [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 234S–264S.
17. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events / J. W. Eikelboom, J. Hirsh, J. I. Weitz [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1650–1655.
18. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease / P. A. Gum, K. Kottke-Marchant, P. A. Welsh [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 961–965.

### Выводы

1. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности диклофенака, может оказывать влияние на антиагрегантную активность ацетилсалициловой кислоты.

2. При назначении любого нестероидного противовоспалительного препарата должен учитываться сердечно-сосудистый риск.

3. При наличии кардиоваскулярных факторов риска необходимо назначать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты.

4. Во избежание конкурентного взаимодействия целесообразно принимать ацетилсалициловую кислоту как минимум за два часа до приёма нестероидных противовоспалительных препаратов.

19. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2 / B. F. McAdam, F. Catella-Lawson, I. A. Mardini [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 1999. – Vol. 96. – P. 272–277.
20. *Andersohn F.* Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2 – selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction / F. Andersohn, S. Suissa, E. Garbe // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1950–1957.
21. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events / A. T. Chan, J. E. Manson, C. M. Albert [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. www.circulationaha.org
22. *Грацианский Н. А.* Падение рофекоксиба. Последует ли за ним падение всего класса ингибиторов циклооксигеназы-2 / Н. А. Грацианский // Консилиум. – 2004. – Т. 6, № 12. – С. 918–925.
23. *McGettigan P.* Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase / P. McGettigan, D. Henry // JAMA. – 2006. – Vol. 296. – P. 1633–1644.
24. *Hippisley-Cox J.* Risk of myocardial infarction in patients taking cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal antiinflammatory drugs: population based nested case-control analysis / J. Hippisley-Cox, C. Coupland // BMJ. – 2005. – Vol. 330. – P. 1366.
25. *Le'vesque L. E.* The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults / L. E. Le'vesque, J. M. Brophy, B. Zhang // Ann. Intern. Med. – 2005. – Vol. 142. – P. 481–489.
26. Increased mortality related to treatment with selective cyclooxygenase-2 inhibitors and non-steroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction / G. H. Gislason, S. Jacobsen, P. Buch [et al.]. Abstracts, AHA scientific sessions 2005, abstract 1838.
27. European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors. Press release. Eur. Med. Agency 27 June 2005. Do.Ref.EMEA/207766/2005. www.emea.eu.int
28. Cardiovascular safety of nonsteroid antiinflammatory drugs: network meta-analysis / S. Trelle, S. Reichenbach, S. Wandel [et al.] // BMJ. – 2011. – Vol. 342. – P. 70–86.
29. *Strand V.* Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? / V. Strand // Lancet. – 2007. – Vol. 22, № 370 (9605). – P. 2138–2151.
30. Concomitant aspirin use reduces the risk of acute myocardial infarction in users of cyclooxygenase-2 selective and some nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs / G. Singh, D. Graham, H. Wang [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65 (Suppl. II). – P. 61.
31. *Ломакин Н. В.* Ингибиторы циклооксигеназы и антитромбоцитарный эффект ацетилсалициловой кислоты. Селективный подход к противовоспалительным средствам в кардиологической практике / Н. В. Ломакин, А. К. Груздев // Кардиология. – 2011. – № 7. – С. 47–52.
32. *Каратеев А. Е.* Как правильно использовать нестероидные противовоспалительные препараты / А. Е. Каратеев // Рус. мед. журн. – 2009. – Т. 17, № 21. – С. 9–15
33. *Каратеев А. Е.* Нестероидные противовоспалительные средства при лечении боли в терапевтической практике / А. Е. Каратеев // CONSILIUM MEDICUM UKRAINA. – 2010. – Т. 4, № 16. – С. 28–32.

*О.Є. Запровальна, С.А. Триполка*

#### АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ І ВИКОРИСТАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У КАРДІОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Описано лікарську взаємодію нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і низьких доз ацетилсалицилової кислоти (аспірину), особливості використання цих препаратів при серцево-судинних захворюваннях. Оцінка абсолютних ризиків, у тому числі кардіоваскулярного ризику, має бути обов'язково врахована при призначенні НПЗП. Це вкрай важливо для зменшення негативного впливу НПЗП на перебіг захворювання і зниження кардіоваскулярного та інших ризиків.

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні препарати, ацетилсалицилова кислота, серцево-судинний ризик.

*О.Ye. Zaprovalnaya, S.A. Tripolka*

#### ASPIRINORESISTANCE AND USE OF NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS IN CARDIOLOGICAL PRACTICE

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are a common cause side effects. This study describes the drug interactions of NSAIDs and low-dose acetylsalicylic acid (aspirin) especially of the use of these drugs in cardiovascular diseases. Assessment of absolute risk, including cardiovascular risk, should be necessarily taken into account in the appointment of NSAIDs. It is essential to reduce the negative effects of NSAIDs on the disease and reduce cardiovascular and other risks.

**Key words:** nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetylsalicylic acid, cardiovascular risk.

Поступила 28.11.11

УДК 616.12-008.331.1-092-036:616.379-008.9-056.7:577.81

*Д.К. Милославський, І.О. Снігурська, Л.М. Цьома, О.М. Щенявська*  
*ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків*

## **ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ ПРОГРЕСУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ РІЗНОЇ СТАТІ**

Проведено багатофакторне вивчення вихідних показників вуглеводного, ліпідного обміну, виразності інсулінорезистентності, рівнів адипонектину крові у хворих на артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом з урахуванням статевих особливостей пацієнтів. Встановлені варіанти перебігу та фактори розвитку ускладнень у жінок і чоловіків, хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом, гендерні особливості гемодинамічних і метаболічних показників з формуванням феномена втрати гендерної різниці при приєднанні ознак метаболічного синдрому, особливо порушень толерантності до глюкози.

**Ключові слова:** *артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, ліпідно-вуглеводний обмін, адипонектин, гендерні особливості.*

Метаболічний синдром (МС) – це поліморфний стан, що супроводжується абдомінальним ожирінням (АО), есенціальною артеріальною гіпертензією (АГ), інсулінорезистентністю (ІР), гиперінсулінемією (ГІ), порушенням толерантності до глюкози (ПТГ) або цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та атерогенною дисліпідемією (ДЛП), змінами секреторної активності гормонів жирової тканини (ЖТ) – адипокінів [1–4]. Незважаючи на достатню кількість наукових робіт, до кінця не з'ясована роль гормону ЖТ з кардіопротективними властивостями – адипонектину як предиктора розвитку і прогресування інших складових МС – есенціальної АГ, АО та ДЛП [3, 4]. Маловивченою проблемою залишаються гендерні особливості хворих на есенціальну АГ з МС, їх взаємозв'язок з метаболічними показниками пацієнтів [5–7]. Не існує єдиної концепції МС для осіб різної статі, у той час як формування МС у чоловіків знаходиться, як вважає більшість авторів, у прямій залежності від вираженості АО, а у жінок подібний факт спостерігається лише з настанням менопаузи та гіпоестрогенемії [8, 9]; не розроблені підходи до диференційованого лікування цієї категорії хворих з урахуванням гендерної різниці [10–12].

Метою дослідження стало вивчення стану ІР, показників вуглеводного й ліпідного

метаболізму та вихідних рівнів адипонектинемії в якості прогностично вагомих факторів перебігу та прогресування есенціальної АГ у хворих на МС в залежності від варіантів перебігу захворювання і статевих відмінностей пацієнтів.

**Матеріал і методи.** В умовах спеціалізованого відділення гіпертензій та захворювань нирок Інституту терапії ім. Л.Т. Малої було обстежено 376 хворих (202 чоловіки та 174 жінки) на есенціальну АГ II стадії (згідно рекомендацій Української Асоціації кардіологів, 2008), віком 36–64 роки. З них 136 (36,2 %) хворих на есенціальну АГ без МС та 240 (63,8 %) хворих на есенціальну АГ з МС (відповідно до АТР-III критеріїв, 2001). В групі есенціальної АГ з МС був 131 (54,6 %) чоловік і 109 (45,4 %) жінок, в групі есенціальної АГ без МС – 71 (52,2 %) чоловік і 65 (47,8 %) жінок. Хворі були порівнянні за віком, статтю, тривалістю есенціальної АГ. Вірогідних різниць між віком хворих, тривалістю есенціальної АГ в залежності від статі встановлено не було ( $p > 0,05$ ). З дослідження були виключені хворі на ЦД та пацієнти з симптоматичною (вторинною) АГ. Групу контролю склали 28 практично здорових осіб, із них 13 (46,4 %) чоловіків та 15 (53,6 %) жінок.

Хворим здійснювали загальноприйняте клінічне обстеження, проводили спеціальні

© Д.К. Милославський, І.О. Снігурська, Л.М. Цьома, О.М. Щенявська, 2012

антропометричні виміри, оцінювали ступінь виразності надлишкової маси тіла (НМТ) за індексом Кетле, виконували добове моніторування артеріального тиску (АТ), УЗД серця з визначенням діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ). Вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у сироватці крові визначали ферментативним методом. Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Friedewald. Стан вуглеводного обміну оцінювали за рівнем глюкози крові та інсуліну натще, рівні якого вимірювали за допомогою імуноферментних наборів ELISA фірми DRG (США) та в умовах перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ). Коефіцієнти ІР розраховували за допомогою алгоритму НОМА (Homeostatic Model Assessment). Адипонектин визначали твердофазним ферментозв'язуючим імуносорбентним методом за допомогою стандартних планшетів ELISA фірми Bio Vendor (Німеччина).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики (t-критерій Стьюдента) та непараметричних методів з використанням двостороннього критерію Манна-Уїтні.

**Результати та їх обговорення.** Обстежені хворі жінки в репродуктивному віці мали переважно трикомпонентний (есенціальна АГ, АО, ДЛП) МС (69,6 %), чоловіки – повний (есенціальна АГ, АО, ДЛП, ПТГ) МС (72,3 %). У більшості хворих на повний МС чоловіків (70,9 %) есенціальна АГ перебігала зі стабільно високими показниками «навантаження» гіпертонічними величинами протягом доби, з відсутністю нічного зниження АТ і нічною гіпертензією, тип «non-dipper» (34,7 %) за даними добового моніторування АТ, з концентричним типом гіпертрофії ЛШ (61,4 %) і діастолічною дисфункцією ЛШ ( $E/A < 1,0$ ) у 43,5 % пацієнтів, з несприятливими змінами в ліпідно-вуглеводному гомеостазі, а саме з ПТГ (41 %); поєднанням гіпертригліцеридемії (ГТГ) (69 %), підвищенням рівня ХС ЛПНЩ (82 %), зниженням рівня ХС ЛПВЩ (52 %), високою ІР (НОМА-ІР понад 6,5 ум. од., 19 %) або значною ГІ (рівень інсуліну  $> 45$  мкМО/мл, 27 %), суттєвим зниженням рівня кардіопротективного гормону ЖТ – адипонектину ( $< 7,5$  мкг/мл, 23 %),  $p < 0,05$ . У 29,1 % хворих з трикомпонентним МС,

переважно жінок, есенціальна АГ характеризувалась добовим профілем АТ, тип «dipper» (36,8 %), перебігала в рамках І ступеня, з епізодичними кризовими підвищеннями АТ, відсутністю діастолічної дисфункції ЛШ, меншою виразністю ліпідно-вуглеводних порушень, більш високими рівнями адипонектину ( $p < 0,05$ ). З настанням менопаузи та при приєднанні ПТГ спостерігався феномен «втрати» гендерних різниць між жінками і чоловіками відносно рівнів адипонектину. При цьому гендерна різниця в рівнях адипонектину у хворих на есенціальну АГ з МС нівелювалась – (9,71 $\pm$ 2,96) мкг/мл у жінок проти (7,84 $\pm$ 2,47) мкг/мл у чоловіків ( $p > 0,05$ ), у той час як у контрольній групі вона була високовірогідною – (20,32 $\pm$ 5,01) мкг/мл у жінок і (11,13 $\pm$ 2,02) мкг/мл у чоловіків ( $p < 0,001$ ).

Обстежені пацієнти на есенціальну АГ з МС в залежності від виразності НМТ розподілилися на осіб з передожирінням (ІМТ = 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>) – 74 хворих (30,8 %); ожирінням І ступеня (ІМТ = 30–34,9 кг/м<sup>2</sup>) – 110 (45,8 %) та ожирінням II ступеня (ІМТ = 35–39,9 кг/м<sup>2</sup>) – 56 пацієнтів (23,4 %). Серед обстежених пацієнтів на есенціальну АГ без МС надмірну масу тіла мав 31 хворий (22,8 %), ознак НМТ і АО не мали 105 хворих (77,2 %). Найбільша частота ІР (98 %) спостерігалася при АО II ступеня, при АО I ступеня частота ІР складала 87 %. При наявності НМТ у хворих на есенціальну АГ з МС та без МС ІР реєструвалась у 57 та 48 % осіб відповідно.

При вивченні ранніх порушень вуглеводного обміну та їх взаємозв'язку з виразністю НМТ або АО встановлено, що частота ПТГ у хворих на есенціальну АГ з МС та АО складала 49 % випадків, у групі з есенціальною АГ, МС та НМТ – 27 %, у групі з есенціальною АГ без МС та НМТ – 11 %. Рівні інсуліну та глюкози в крові натще та після ПГТТ в групі хворих на ЕАГ з МС та АО I–II ступеня були вірогідно вищими в порівнянні з групою на есенціальну АГ з МС і НМТ та контролем (таблиця). При аналізі вихідних показників вуглеводного обміну у хворих на есенціальну АГ з МС та без МС в залежності від виразності НМТ і статі встановлено, що хворі на есенціальну АГ з МС жінки мали вищі показники інсуліноглюкозного гомеостазу у порівнянні з чоловіками, ніж хворі на есенціальну АГ та пацієнти контрольної групи, що більш рельєфно спостерігалось в умовах ПГТТ. Так, у хворих на есенціальну АГ без МС та НМТ рівні глюкози натще

Показники ліпідно-вуглеводного обміну осіб контрольної групи, хворих на есенціальну АГ з МС та без МС в залежності від статі ( $M \pm m$ )

| Показник і стать            | Контроль (n=28)        | Хворі на ЕАГ (n=136)     | Хворі на ЕАГ та МС (n=240) |
|-----------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------------|
| ЗХС, ммоль/л                |                        |                          |                            |
| жін.                        | 4,85±0,18              | 5,99±0,29*               | 6,23±0,33 <sup>#</sup>     |
| чол.                        | 5,08±0,20              | 6,17±0,32*               | 6,41±0,38 <sup>#</sup>     |
| ТГ, ммоль/л                 |                        |                          |                            |
| жін.                        | 1,25±0,13              | 1,67±0,26*               | 2,13±0,46 <sup>#</sup>     |
| чол.                        | 1,38±0,16              | 1,79±0,32*               | 2,46±0,52 <sup>#</sup>     |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л            |                        |                          |                            |
| жін.                        | 2,12±0,11              | 2,88±0,23*               | 3,45±0,32 <sup>#</sup>     |
| чол.                        | 2,25±0,12              | 3,11±0,27*               | 3,67±0,38 <sup>#</sup>     |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л            |                        |                          |                            |
| жін.                        | 1,41±0,09              | 1,15±0,10*               | 0,99±0,08 <sup>#</sup>     |
| чол.                        | 1,24±0,11 <sup>^</sup> | 1,02±0,09* <sup>^</sup>  | 0,88±0,07 <sup>#^</sup>    |
| Глюкоза натще, ммоль/л      |                        |                          |                            |
| жін.                        | 4,87±0,41              | 5,32±0,64*               | 5,69±0,71 <sup>#</sup>     |
| чол.                        | 5,23±0,57 <sup>^</sup> | 5,57±0,69* <sup>^</sup>  | 5,75±0,79 <sup>#</sup>     |
| Глюкоза після ПГТТ, ммоль/л |                        |                          |                            |
| жін.                        | 4,69±0,64              | 5,97±0,86*               | 7,65±1,12 <sup>#</sup>     |
| чол.                        | 4,98±0,49              | 6,03±0,92*               | 7,89±1,23 <sup>#^</sup>    |
| Інсулін, мкМО/мл            |                        |                          |                            |
| жін.                        | 12,01±1,72             | 19,45±2,89*              | 34,42±5,18 <sup>#</sup>    |
| чол.                        | 11,61±1,53             | 23,43±3,18* <sup>^</sup> | 35,61±5,34 <sup>#</sup>    |
| НОМА-IR, ум. од.            |                        |                          |                            |
| жін.                        | 2,60±0,38              | 4,60±0,55*               | 8,70±0,72                  |
| чол.                        | 2,70±0,44              | 5,80±0,61* <sup>^</sup>  | 9,10±0,79 <sup>#^</sup>    |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>      |                        |                          |                            |
| жін.                        | 23,2±0,7               | 28,1±1,1*                | 33,7±1,3 <sup>#</sup>      |
| чол.                        | 25,1±0,8 <sup>^</sup>  | 27,5±1,0* <sup>^</sup>   | 34,6±1,4 <sup>#</sup>      |

Примітка.  $p < 0,05$ ; \* вірогідність показників у хворих на есенціальну АГ у порівнянні з контролем; <sup>#</sup> вірогідність показників між хворими на есенціальну АГ та хворими на есенціальну АГ з МС; <sup>^</sup> вірогідність показників в групах хворих між жінками та чоловіками.

становили (5,31±0,54) ммоль/л, у той час як у хворих на есенціальну АГ з МС та НМТ – (5,74±0,59) ммоль/л, рівні глюкози через 2 години (після ПГТТ) становили (5,41±0,46) і (6,65±0,69) ммоль/л, рівні інсуліну – (18,9±3,2) і (36,0±4,8) мкМО/мл, НОМА-IR – (3,1±0,7) і (5,9±0,8) ум. од. відповідно ( $p < 0,05$ ), що слід пов'язувати з дисфункцією в системі про- та контрінсулярних гормонів у жінок при прогресуванні захворювання. Вірогідної різниці в показниках вуглеводного обміну в залежності від статі пацієнтів між групами обстежених хворих

встановлено не було ( $p > 0,05$ ). При вивченні гендерних особливостей рівнів інсуліну в умовах ПГТТ встановлений взаємозв'язок цього інформативного показника як з різницею НМТ, так і зі статтю пацієнтів. Так, рівень інсуліну після ПГТТ у жінок з НМТ становив (28,7±3,9) мкМО/мл, у чоловіків – (27,1±3,7) мкМО/мл ( $p > 0,05$ ); при наявності АО I ступеня у жінок становив (39,6±4,1) мкМО/мл, у чоловіків – (36,7±3,9) мкМО/мл ( $p < 0,05$ ); при наявності АО II ступеня – (55,1±7,9) і (53,9±7,7) мкМО/мл ( $p < 0,05$ ) у жінок і чоловіків відповідно.

Аналіз даних обстеження в групах хворих на есенціальну АГ з МС показав залежність рівнів проатерогенних ліпідів від виразності АО. Так, за наявності НМТ у хворих на есенціальну АГ з МС рівні ліпідів становили, ммоль/л: ЗХС –  $5,46 \pm 0,48$ ; ХС ЛПВЩ –  $1,15 \pm 0,14$ ; ХС ЛПНЩ –  $3,04 \pm 0,35$ ; ХС ЛПДНЩ –  $0,82 \pm 0,14$ ; ТГ –  $1,69 \pm 0,17$ ; за наявності АО I ступеня: ЗХС –  $5,97 \pm 0,73$ ; ХС ЛПВЩ –  $1,10 \pm 0,18$ ; ХС ЛПНЩ –  $3,35 \pm 0,52$ ; ХС ЛПДНЩ –  $0,98 \pm 0,11$ ; ТГ –  $2,04 \pm 0,19$ , за наявності АО II ступеня: ЗХС –  $6,23 \pm 0,71$ ; ХС ЛПВЩ –  $0,98 \pm 0,11$ ; ХС ЛПНЩ –  $3,62 \pm 0,45$ ; ХС ЛПДНЩ –  $1,11 \pm 0,14$ ; ТГ –  $2,21 \pm 0,17$ . Вірогідних різниць у показниках ліпідного обміну в залежності від статі пацієнтів між групами обстежених хворих встановлено не було ( $p > 0,05$ ). При цьому у хворих чоловіків з наявністю есенціальної АГ, МС та АО переважно реєструвався IV фенотип ДЛП – у 40 %, II б фенотип – у 30 %, II а фенотип – у 20 % хворих. У хворих жінок з наявністю есенціальної АГ, МС та АО IV фенотип ДЛП реєструвався в 25 % випадків, II б фенотип – у 25 %, II а фенотип – у 40 % хворих.

При аналізі гендерних особливостей наявності та виразності АО встановлено, що серед жінок найбільш часто зустрічались НМТ (39 %) і АО I ступеня (37 %), АО II ступеня – лише у 21 % осіб. У чоловіків НМТ і АО I ступеня зустрічались рідше (22 та 29 %), частка АО II ступеня (46 %) була суттєво вищою. Встановлений факт слід пов'язувати з більшою розповсюдженістю серед чоловіків низької фізичної активності, зловживання алкоголем, порушень функції печінки та негативним ставленням жінок до преморбідних форм ожиріння як естетичної проблеми. При аналізі антропометричних показників у залежності від виразності і статі пацієнтів отримані наступні дані.

Так, ІМТ при НМТ у жінок становив  $(28,6 \pm 0,9)$  кг/м<sup>2</sup>, у чоловіків –  $(27,3 \pm 0,8)$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), при АО I ступеня –  $(31,7 \pm 1,2)$  і  $(29,9 \pm 1,1)$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), при АО II ступеня –  $(33,6 \pm 1,4)$  і  $(33,2 \pm 1,3)$  кг/м<sup>2</sup> відповідно ( $p > 0,05$ ). Співвідношення ОТ/ОС при НМТ у жінок становило  $0,88 \pm 0,08$ , у чоловіків –  $0,92 \pm 0,07$  ( $p > 0,05$ ), при АО I ступеня –  $0,93 \pm 0,06$  і  $0,97 \pm 0,05$  ( $p > 0,05$ ), при АО II ступеня –  $0,98 \pm 0,06$  і  $1,02 \pm 0,09$  ( $p > 0,05$ ) відповідно.

При аналізі взаємозв'язку спектра метаболічних і гормональних показників, що вивчалися в якості прогностично вагомих факторів перебігу есенціальної АГ з таким

патогенетично значущим показником розвитку МС, як ІР, встановлено, що за індексом НОМА-ІР хворі на есенціальну АГ розподілились на осіб без ІР (НОМА-ІР  $< 2,77$  ум. од.) та з ІР (НОМА-ІР  $> 2,77$  ум. од.) ( $n_1=71$ ,  $n_2=305$ ), ІР при цьому мали 240 хворих на есенціальну АГ з МС і 65 осіб на есенціальну АГ без МС. В залежності від виразності самої ІР серед осіб на есенціальну АГ з МС сформувалися такі підгрупи: НОМА-ІР =  $2,77-4,0$  ум. од. (низька ІР) – 25,4 % хворих, НОМА-ІР =  $4,0-6,5$  ум. од. (середня ІР) – 59,6 % та НОМА-ІР  $> 6,5$  ум. од. (висока ІР) – 15,0 % ( $n_1=61$ ,  $n_2=143$ ,  $n_3=36$ ).

При аналізі взаємозв'язку показників вуглеводного обміну з виразністю ІР встановлено, що у хворих на есенціальну АГ з МС рівні інсуліну та глюкози натще та через 2 години після ПГТТ в крові виявилися вірогідно вищими, ніж у хворих на есенціальну АГ без МС і в контролі ( $p < 0,05$ ), та мали деякі статеві відмінності. Так, у здорових осіб рівні глюкози натще становили  $(4,27 \pm 0,31)$  ммоль/л, через 2 години після ПГТТ –  $(4,89 \pm 0,45)$  ммоль/л; рівні інсуліну –  $(13,95 \pm 3,42)$  мкМО/мл, НОМА-ІР =  $(2,71 \pm 0,44)$  ум. од. ( $p < 0,05$ ). У той же час рівні глюкози натще серед пацієнтів на есенціальну АГ без МС та з МС становили відповідно  $(5,12 \pm 0,64)$  і  $(5,64 \pm 0,47)$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), рівні глюкози через 2 години після ПГТТ –  $(5,97 \pm 0,51)$  і  $(7,23 \pm 0,66)$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), рівні інсуліну –  $(27,35 \pm 2,91)$  і  $(44,64 \pm 5,18)$  мкМО/мл, НОМА-ІР =  $(3,23 \pm 0,25)$  і  $(5,47 \pm 0,42)$  ум. од. ( $p < 0,05$ ). У хворих на есенціальну АГ з МС (переважно чоловіків) і ДЛП та наявністю АО рівні інсуліну були статистично достовірно вищими –  $(30,4 \pm 3,8)$  та  $(29,7 \pm 2,9)$  мкМО/мл, ніж у хворих (переважно жінок), що мали крім есенціальної АГ незначні ліпідні порушення і НМТ –  $(20,7 \pm 2,8)$  та  $(19,1 \pm 2,5)$  мкМО/мл відповідно ( $p < 0,05$ ).

Рівні інсуліну у хворих на есенціальну АГ з МС та проявами ПТГ (переважно у чоловіків) –  $(36,6 \pm 4,1)$  мкМО/мл – були статистично достовірно вищими за такі у хворих, що не мали ранніх порушень вуглеводного обміну (переважно жінок) –  $(21,7 \pm 3,4)$  мкМО/мл ( $p < 0,05$ ). Максимально високі рівні інсуліну в крові –  $(45,1 \pm 7,9)$  мкМО/мл – спостерігались через 2 години після ПГТТ серед чоловіків, хворих на есенціальну АГ з МС, наявністю АО II ступеня, високої ІР (НОМА-ІР  $> 6,5$  ум. од.), низьким рівнем ХС ЛПВЩ ( $< 1,0$  ммоль/л),  $p < 0,05$ , які і склали групу з надвисоким

ризиком негативного перебігу есенціальну АГ в напрямку формування ЦД 2-го типу.

У 98 % пацієнтів на есенціальну АГ з МС та високою ІР були встановлені ранні порушення вуглеводного обміну: поєднання ПТГ і високої глікемії натще (ВГН) (27 %); ВГН (18 %); ПТГ (51 %). Частота ПТГ у хворих на есенціальну АГ з МС та низькою і середньою ІР складала 31 та 43 % відповідно. Частота ПТГ у хворих на есенціальну АГ без МС складала 15 % випадків, у групі контролю випадків ПТГ виявлено не було. Хворі на есенціальну АГ з МС та високою ІР чоловіки характеризувалися більш високими рівнями глюкози натще у порівнянні з хворими на есенціальну АГ з МС та середньою і низькою ІР жінками, «маскованими» порушеннями вуглеводного обміну за умов ПГТТ, гіпоглікемічною (за рахунок компенсаторної гіперінсулінемії, інсулін > 45 мкМО/мл) відповіддю на навантажувальний тест (12 %) у порівнянні з хворими на есенціальну АГ без МС та з ІР ( $p < 0,05$ ). Отримані дані дозволяють припустити, що погіршення чутливості тканин до інсуліну розвивається у хворих на есенціальну АГ з МС та високою ІР, поряд із прогресуванням АО на тлі дисфункції ЖТ та  $\beta$ -клітин підшлункової залози.

Порушення тих чи інших показників ліпідного обміну спостерігається майже у всіх хворих на есенціальну АГ з наявністю МС та ІР. Найбільш часто при МС з високою ІР виявлялися ГТГ, підвищення рівня ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПНЩ, зниження рівня ХС ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ). При цьому ГТГ була встановлена у 85,4 % пацієнтів на есенціальну АГ з МС та високою ІР. Підвищений вміст у крові ЗХС зустрічався у 77,08 % пацієнтів цієї групи, у 82,5 % хворих на есенціальну АГ з МС та високою ІР був підвищений рівень ХС ЛПДНЩ. Вміст ХС ЛПВЩ був знижений у половини обстежених на есенціальну АГ з МС та високою ІР (52 %). У той же час 12,7 % хворих на есенціальну АГ з МС мали нормальний рівень ХС ЛПВЩ (середня ІР), 8,7 % – досить високий рівень цього показника (низька ІР). В останній групі рівні ТГ не перевищували 2,0 ммоль/л, ХС ЛПВЩ був знижений менш ніж у 35 % хворих, ІР була в межах 2,77–4,00 ум. од. ( $p < 0,05$ ).

Встановлені вірогідні розбіжності в показниках ліпідного обміну у хворих на есенціальну АГ без МС та з МС. Так, рівень ЗХС становив  $(5,99 \pm 0,22)$  ммоль/л у хворих на есенціальну АГ без МС, а у хворих на есенціальну АГ з МС –  $(6,17 \pm 0,31)$  ммоль/л; ТГ –

$(1,42 \pm 0,13)$  і  $(2,61 \pm 0,21)$  ммоль/л, ХС ЛПНЩ –  $(2,35 \pm 0,11)$  і  $(4,12 \pm 0,17)$  ммоль/л, ХС ЛПДНЩ –  $(0,65 \pm 0,10)$  і  $(1,09 \pm 0,16)$  ммоль/л, ХС ЛПВЩ –  $(1,21 \pm 0,04)$  і  $(0,85 \pm 0,05)$  ммоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ).

При аналізі вмісту провідного гормону ЖТ з кардіопротективними властивостями – адипонектину у хворих на есенціальну АГ з наявністю або відсутністю ПТГ в залежності від виразності проявів МС виявлено наступне.

У хворих на есенціальну АГ з ПТГ, як у чоловіків  $[(8,35 \pm 2,92)$  мкг/мл], так і у жінок  $[(9,75 \pm 2,76)$  мкг/мл], достовірно знизився рівень адипонектину в сироватці крові в порівнянні з практично здоровими чоловіками  $[(11,13 \pm 2,02)$  мкг/мл ( $p < 0,05$ )] і жінками  $[(20,32 \pm 5,01)$  мкг/мл ( $p < 0,05$ )]. У даній категорії хворих відмічено зникнення гендерних відмінностей рівнів адипонектину, притаманних практично здоровим чоловікам і жінкам.

У хворих на есенціальну АГ жінок без порушень вуглеводного обміну виявлено достовірне зниження рівнів адипонектину крові  $[(13,85 \pm 4,36)$  мкг/мл ( $p < 0,05$ )] у порівнянні з практично здоровими жінками. У чоловіків з есенціальною АГ без порушень вуглеводного обміну рівні адипонектину достовірно не відрізнялись від таких у практично здорових чоловіків ( $p > 0,05$ ). У хворих на есенціальну АГ без порушень вуглеводного обміну, на відміну від хворих на есенціальну АГ з ПТГ, зберігалися гендерні відмінності в рівнях адипонектину, характерні для практично здорових осіб. Таким чином, рівень даного гормону ЖТ у хворих на есенціальну АГ жінок з ПТГ був достовірно нижчим, ніж у жінок з есенціальною АГ без порушень вуглеводного обміну. Рівень адипонектину в сироватці крові у чоловіків, хворих на есенціальну АГ з ПТГ, достовірно не відрізнявся від такого у чоловіків без порушень вуглеводного обміну.

При аналізі взаємозв'язків параметрів адипонектинемії зі ступенем виразності есенціальної АГ встановлено, що у хворих на есенціальну АГ з ПТГ жінок в межах 1-го ступеня захворювання рівні адипонектину  $[(10,16 \pm 3,14)$  мкг/мл] в сироватці крові були достовірно нижчі, ніж у практично здорових жінок  $[(20,32 \pm 5,01)$  мкг/мл ( $p < 0,05$ )], а у чоловіків  $[(9,99 \pm 3,06)$  мкг/мл] не відрізнялись від показників у чоловіків групи контролю  $[(11,13 \pm 2,02)$  мкг/мл ( $p > 0,05$ )]. Рівні адипонектину в сироватці крові у хворих на есенціальну АГ в межах 2-го ступе-

ня і у чоловіків  $[(7,98 \pm 2,57) \text{ мкг/мл}]$ , і у жінок  $[(9,21 \pm 3,59) \text{ мкг/мл}]$  були достовірно нижчі за такі у практично здорових чоловіків і жінок ( $p < 0,05$ ) відповідно. При цьому достовірної різниці в показниках адипонектину між чоловіками і жінками у хворих на есенціальну АГ в залежності від її ступеня встановлено не було ( $p > 0,05$ ).

Аналіз особливостей рівнів адипонектину в сироватці крові також показав, що у чоловіків, хворих на есенціальну АГ з ПТГ при наявності МС (МС+), рівні адипонектину були достовірно нижчі, ніж у практично здорових чоловіків:  $(7,84 \pm 2,47)$  та  $(11,13 \pm 2,02) \text{ мкг/мл}$  ( $p < 0,05$ ). У чоловіків, хворих на есенціальну АГ з ПТГ, у яких не було виявлено ознак МС (МС-), рівні адипонектину в крові  $[(8,94 \pm 3,34) \text{ мкг/мл}]$  достовірно не відрізнялись від таких у чоловіків контрольної групи ( $p > 0,05$ ). При цьому і у жінок, хворих на есенціальну АГ з ПТГ, у яких був діагностований МС  $[(9,71 \pm 2,96) \text{ мкг/мл}]$ , і у яких не виявлено МС  $[(10,95 \pm 3,01) \text{ мкг/мл}]$ , рівні адипонектину в сироватці крові були достовірно нижчими за такі у практично здорових жінок ( $p < 0,05$ ). У той же час не було виявлено достовірних відмінностей у показниках адипонектину в крові між хворими на есенціальну АГ з ПТГ чоловіками і жінками як в підгрупі з МС, так і без МС ( $p > 0,05$ ).

У хворих на есенціальну АГ з ПТГ без ознак ішемічної хвороби серця (ІХС) та серцевої недостатності (СН) рівні адипонектину в сироватці крові у чоловіків  $[(9,09 \pm 3,23) \text{ мкг/мл}]$  достовірно не відрізнялись від таких в групі практично здорових чоловіків, а у жінок були достовірно нижчими  $[(10,91 \pm 2,65) \text{ мкг/мл}]$ , ніж у контрольній групі. В той же час у хворих на есенціальну АГ з ПТГ, яка асоціювалась з ІХС (стабільною стенокардією І–ІІ ФК та СН І–ІІ ФК (і у чоловіків, і у жінок), рівні адипонектину в сироватці крові були достовірно нижчі  $[(6,68 \pm 1,75) \text{ мкг/мл}$  у чоловіків та  $(7,74 \pm 1,80) \text{ мкг/мл}$  у жінок] не тільки в порівнянні з практично здоровими особами, а й з хворими на есенціальну АГ з ПТГ, але без наявності ІХС і СН ( $p < 0,05$ ). Аналіз гендерних відмінностей в рівнях адипонектину в сироватці крові не виявив достовірної різниці в показниках цього адипокіну між чоловіками і жінками ні в групі обстежених хворих з ІХС і СН, ні в групі хворих без цих захворювань ( $p > 0,05$ ).

Всі обстежені хворі на есенціальну АГ з ПТГ були розподілені та стратифіковані за

ступенем серцево-судинного ризику ускладнень на наступні підгрупи: хворі з помірним ризиком ускладнень, з високим ризиком та з дуже високим ризиком. Рівні адипонектину в сироватці крові у хворих на есенціальну АГ з ПТГ високого і дуже високого ризику ускладнень і у чоловіків  $[(8,24 \pm 2,80)$  та  $(6,68 \pm 1,75) \text{ мкг/мл}]$ , і у жінок  $[(10,30 \pm 3,08)$  та  $(7,74 \pm 1,63) \text{ мкг/мл}]$  були достовірно нижчими, ніж у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Також достовірно нижчими за такі у практично здорових жінок були рівні адипонектину в сироватці крові у хворих жінок з помірним ризиком ускладнень  $[(10,55 \pm 0,91) \text{ мкг/мл}$  ( $p < 0,05$ )]. Достовірної різниці в показниках адипонектинемії між чоловіками і жінками ні в підгрупах хворих з помірним ризиком, ні з високим, ні з дуже високим ризиком встановлено не було ( $p > 0,05$ ).

Виявлений нами факт наявності значної гіпоадипонектинемії у хворих на есенціальну АГ, що перебігає з ПТГ, як чоловіків, так і жінок є дуже важливим. Він свідчить про суттєву патогенетичну роль зниження продукції цього гормону жировою тканиною в розвитку як есенціальної АГ, так і ранніх порушень вуглеводного обміну, що може значною мірою обумовлювати прискорений розвиток у цих хворих ЦД 2-го типу та серцево-судинних ускладнень.

Таким чином, отримані нами дані свідчать про тісний взаємозв'язок між ступенем виразності АО, статтю та провідними факторами, які асоціюються з наявністю МС у хворих на есенціальну АГ. Пацієнти з есенціальною АГ і МС характеризуються гетерогенними несприятливими ліпідно-вуглеводними порушеннями (переважно у чоловіків), значною ІР (переважно у чоловіків) та/або ГІ за наявності ПТГ (переважно у жінок), дисбалансом у системі гормону ЖТ з кардіопротективними властивостями – адипонектину. Отримані результати також можуть свідчити про те, що у хворих на есенціальну АГ з МС порушення вуглеводного обміну у вигляді ПТГ асоційовані з гіперхолестеринемією, ГТГ, передують і вірогідно потенціюють дисфункцію ЖТ, сприяють подальшому розвитку негативних атерогенних зрушень, формуванню ознак ІХС і СН.

#### Висновки

1. Встановлені варіанти перебігу та виявлена значна неоднорідність есенціальної артеріальної гіпертензії у хворих на метабо-

лічний синдром в залежності від статі. Прогностично несприятливими у відношенні до перебігу есенціальної артеріальної гіпертензії у хворих на метаболічний синдром слід вважати такі фактори: чоловічу стать, менопаузу у жінок, «нічну гіпертензію» за даними добового моніторингу артеріального тиску, ранній розвиток діастолічної дисфункції лівого шлуночка, комбіновані ліпідні порушення, виражену інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, гіпоадипонектинемію.

2. Встановлені гендерні особливості у вихідних рівнях адипонектину, показ-

никах ліпідно-вуглеводного гомеостазу та інсулінорезистентності у хворих на есенціальної артеріальної гіпертензії з метаболічним синдромом.

3. Показана патогенетична роль зниження рівня гормону жирової тканини адипонектину крові в розвитку метаболічного синдрому та його провідних компонентів. Встановлений феномен втрати гендерної різниці в рівнях адипонектину в розвитку та прогресуванні есенціальної артеріальної гіпертензії, особливо у осіб жіночої статі з наявністю порушення толерантності до глюкози.

### Список літератури

1. Shimamoto K. Metabolic syndrome / K. Shimamoto, T. Miura // Nippon Rinso. – 2009. – Vol. 67 (4). – P. 771–776.
2. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган / В. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 38–44.
3. Kralisch S. Adipokines in diabetes and cardiovascular diseases / S. Kralisch, G. Sommer, C. M. Deckert // Minerva Endocrinol. – 2007. – Vol. 32 (3). – P. 161–171.
4. Shankar A. The association between plasma adiponectin level and hypertension / A. Shankar, S. Marshall, J. Li // Acta Cardiol. – 2008 Apr. – Vol. 63 (2). – P. 160–165.
5. Питецкая Н. И. Гендерные особенности метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией / Н. И. Питецкая // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 3. – С. 16–20.
6. Onat A. Major influence of dysfunctions of protective serum proteins on cardiometabolic risk among Turks and gender difference / A. Onat, G. Hergen, G. Can // Turk Kardiyol Dern Ars. – 2009 Sept. – Vol. 37 (6). – P. 425–434.
7. Sex-related aspects on abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease / I. Dotevall, A. Rosengren, M. Bartnik [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 3. – P. 310–316.
8. Особенности формирования метаболического синдрома у мужчин. Зависимость от степени артериальной гипертонии / А. М. Инарокова, М. А. Уметов, А. Н. Бриттов, З. З. Анзорова // Матер. I Нац. конгресса терапевтов. – М.: Бионика, 2006. – С. 79.
9. Клиническое значение инсулинорезистентности у женщин с метаболическим синдромом / Е. И. Соколов, В. Б. Симоненко, А. А. Зыкова, А. В. Средняков // Кардиология. – 2006. – № 4. – С. 24–29.
10. Stramba-Badiale M. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? / M. Stramba-Badiale, S. G. Priori // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26, № 16. – P. 1571–1573.
11. Мычка В. Б. Современные представления о диагностике и лечении метаболического синдрома / В. Б. Мычка // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 2 (11). – С. 44–47.
12. Барна О. М. Статеві відмінності ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О. М. Барна // Мистецтво лікування. – 2009. – № 3 (59). – С. 76–80.

*Д.Ю. Милославский, И.А. Снегурская, Л.Н. Цёма, Е.Н. Щенявская*

### ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ РАЗНОГО ПОЛА

Проведено многофакторное исследование исходных показателей углеводного, липидного обмена, выраженности инсулинорезистентности и уровней адипонектина крови у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом с учётом половых особенностей пациентов. Установлены варианты прогрессирования и факторы развития осложнений у женщин и мужчин, больных эссенциальной артериальной гипертензией с метаболическим синдромом, гендерные особенности гемодинамических и метаболических показателей с формированием феномена утраты гендерных различий при присоединении проявлений метаболического синдрома, особенно нарушений толерантности к глюкозе.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, метаболический синдром, инсулинорезистентность, липидно-углеводный обмен, адипонектин, гендерные особенности.

---

*D.K. Miloslavsky, I.A. Snegurska, L.N. Tsioma, E.N. Schenyavska*

**VARIANTS OF ESSENTIAL HYPERTENSION DEVELOPMENT AND PONDERABLE PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND THEIR SEX DIFFERENCE**

The multifactor research of initial parameters of lipid-carbohydrate homeostasis, insulin resistance expression and adiponectin blood levels in patients with essential hypertension and metabolic syndrome taking into account their sex difference was presented. The variants and factors of development of complications in women and men with essential hypertension and metabolic syndrome, the haemodynamic and metabolic parameters gender difference with forming of the phenomenon of gender distinctions loss and at joining of the metabolic syndrome features, particularly, impaired glucose tolerance was set.

**Key words:** *essential hypertension, metabolic syndrome, insulin resistance, lipid-carbohydrate homeostasis, adiponectin, gender variability.*

*Поступила 04.07.11*

УДК 616.12-008.331.1-085:616.379-008.64

*Т.Г. Старченко, К.С. Першина, О.В. Мисніченко, М.Г. Смолкін*

*ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків*

### **СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ**

Представлений сучасний погляд на терапію гіпертонічної хвороби в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Детально викладена доцільність призначення різних класів антигіпертензивних препаратів з урахуванням їх органопротекторних властивостей у цієї категорії хворих.

*Ключові слова:* гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, антигіпертензивна терапія, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.

Основною метою лікування хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) є суттєве зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і смертності від них [1–4]. Це потребує не лише проведення корекції всіх факторів ризику, які можуть бути модифіковані, а й медикаментозної антигіпертензивної терапії для досягнення цільових рівнів артеріального тиску (АТ), гальмування або зменшення ушкодження органів-мішеней, а також адекватної терапії асоційованих і супутніх захворювань.

Для найбільш ефективного лікування АГ розроблена її класифікація в залежності від ступеня підвищення АТ, стадії хвороби, а також виділені найбільш важливі показники, які рекомендуються використовувати для оцінки сумарного ризику ускладнень у хворих. Така класифікація і такі показники наведені в рекомендаціях Європейського товариства гіпертензії (2007, 2009) та Української асоціації кардіологів (2008) [5].

До найважливіших факторів ризику, які повинні враховуватися при оцінці сумарного ризику ускладнень, відносять вік, високий пульсовий тиск, паління, дисліпидемію, підвищення глюкози в крові або порушення толерантності до глюкози, абдомінальне ожиріння та наявність серцево-судинних захворювань у сімейному анамнезі. З них до факторів, вираженість яких можливо знизити або усунути, належать високий пульсовий тиск, паління, дисліпидемія, різні порушення вуглеводного обміну та абдомінальне ожиріння.

До основних уражень органів-мішеней, які рекомендуються для оцінки сумарного ризику, відносять: гіпертрофію міокарда лівого шлуночка (ЛШ), потовщення комплексу інтима–медіа загальних сонних артерій або наявність атеросклеротичної бляшки, підвищення швидкості пульсової хвилі, невелике підвищення концентрації креатиніну крові та мікроальбумінурію.

До найважливіших асоційованих станів, які значно підвищують сумарний ризик хворих, відносять цукровий діабет (ЦД). Приєднання до гіпертонічної хвороби (ГХ) ЦД 2-го типу одразу переводить хворих до категорії дуже високого ризику, незважаючи на ступінь ГХ і наявність факторів ризику та уражень органів-мішеней.

Розглядаючи проблему лікування хворих на АГ з ЦД 2-го типу, треба відмітити, що вона може бути вирішена тільки за допомогою комбінації медикаментозної терапії та немедикаментозного лікування, яке включає зниження маси тіла, зменшення вживання алкоголю, регулярні динамічні фізичні вправи, обмеження кухонної солі до 5 г на добу, зменшення насичених жирів, холестерину та вуглеводів, відмову від паління та підвищення вживання калію, кальцію та магнію [6].

Вивчення впливу на прогноз хворих на АГ в поєднанні з ЦД 2-го типу антигіпертензивної терапії показало, що саме цей вид терапії має вирішальне значення для зниження у цих хворих частоти серцево-судинних ускладнень, які і обумовлюють прогноз. У цьому напрямку проведена значна

© Т.Г. Старченко, К.С. Першина, О.В. Мисніченко, М.Г. Смолкін, 2012

кількість проспективних досліджень, які показали, що ряд антигіпертензивних препаратів при їх адекватному призначенні у хворих на АГ з ЦД 2-го типу знижують ризик серцево-судинних ускладнень. До таких досліджень відносяться: SHEP (тіазидний діуретик хлорталідон), Syst-Eur (антагоніст кальцію нітрендипін), HOT (антагоніст кальцію фелодипін), CAPPP (іАПФ каптоприл в поєднанні з діуретиком або  $\beta$ -адреноблокатором), STOP-2 (іАПФ або антагоніст кальцію), HOPE, MICRO-HOPE (іАПФ раміприл), UKPDS (іАПФ каптоприл або  $\beta$ -адреноблокатор атенолол), ASCOT (антагоніст кальцію амлодипін в комбінації з іАПФ периндоприлом), ADVANCE (іАПФ периндоприл в комбінації з тіазидоподібним діуретиком індапамідом), ACCOMPLISH (фіксована комбінація іАПФ беназеприлу з амлодипіном) [7–9].

У багатьох дослідженнях показана важливість передусім зниження рівнів АТ до цільових і утримка їх на таких рівнях протягом тривалого періоду для попередження розвитку серцево-судинних ускладнень. При цьому вид антигіпертензивного препарату не мав значення (UKPDS, STOP-2). Однак в ряді досліджень показана перевага препаратів, які блокують ефекти ренін-ангіотензинової системи (РАС) – іАПФ і БРА-II, над іншими відносно їх спроможності знижувати серцево-судинний ризик у хворих на ЦД 2-го типу (CAPPP, HOPE, MICRO-HOPE ASCOT, ADVANCE, ACCOMPLISH) [10, 11].

У зв'язку з викладеним в сучасних рекомендаціях ведення хворих на АГ в поєднанні з ЦД 2-го типу пропонується негайний початок медикаментозної антигіпертензивної терапії [12]. Для такої категорії хворих рекомендуються всі основні принципи лікування, які прописані для всіх хворих на АГ, тобто найбільш раннє і постійне лікування на тлі немедикаментозних методів терапії ретардними формами ліків, можливе використання фіксованих комбінацій або раціональних комбінацій окремих ліків.

Антигіпертензивними препаратами першого вибору є іАПФ або БРА-II, потім антагоністи кальцію та тіазидні діуретики в малих дозах (але перевага повинна надаватися тіазидоподібному діуретику індапаміду, який не викликає негативних метаболічних змін). До препаратів першого вибору відносять  $\beta$ -адреноблокатори. Але в терапії АГ з ЦД 2-го типу рекомендується застосовувати високоселективні  $\beta$ -адреноблокатори з

вазодилатуючими властивостями (небіволол і карведилол). При цьому  $\beta$ -адреноблокатори, як і антагоністи кальцію, і тіазидні діуретики, перш за все рекомендуються в комбінації з іАПФ або БРА-II [13].

Принципово важливим положенням рекомендацій з лікування АГ і, зокрема, АГ в поєднанні з ЦД 2-го типу є досягнення цільового рівня АТ. В останні роки в ряді проспективних досліджень при досягненні цільових рівнів АТ нижче 130/85 мм рт. ст. були отримані суперечливі результати. У зв'язку з цим експертами Європейського товариства гіпертензії (2009) не рекомендується таке виражене зниження АТ, особливо у хворих на АГ з ІХС і атеросклеротичними ураженнями артерій іншої локалізації. В загальній популяції хворих на АГ рекомендується досягнення цільового рівня АТ менше 140/90 мм рт. ст. Цільовий АТ для хворих на ГХ з ЦД 2-го типу рекомендується не менше 130–139/80 мм рт. ст. [14].

Як вже було вказано, серед антигіпертензивних препаратів найбільш ефективними в плані зниження ризику серцево-судинних і ниркових ускладнень вважаються блокатори ефектів РАС – іАПФ і БРА-II [15, 16]. Це обумовлено тим, що одним з найбільш вагомих факторів патогенезу АГ (ГХ) і розвитку уражень судин, серця і нирок є потужний вазоконстрикторний фактор ангіотензин-II (А-II). Саме А-II безпосередньо або опосередковано за допомогою активації інших нейрогуморальних систем викликає ряд патологічних змін, які пошкоджують органи-мішені. До найбільш вагомих таких змін відносять системну вазоконстрикцію, патологічне ремоделювання серця і судин з розвитком серцевої недостатності (СН), активацією атерогенезу й ішемічного пошкодження різних судинних басейнів з формуванням мозкового інсульту та порушень периферичного кровообігу, пошкодження нирок з розвитком хронічної ниркової недостатності. Одними з ключових етапів розвитку ураження органів-мішеней, зокрема серця і судин, є активація процесів проліферації та гіперплазії гладком'язових клітин і кардіоміоцитів, які йдуть паралельно з порушеннями процесу апоптозу й активацією фіброзування серця і судин [17, 18].

До найбільш вагомих нейрогуморальних факторів, які активуються під впливом А-II і приймають участь у розвитку вказаних процесів, відносяться: альдостерон, ендотелін-1, продукти оксидативного стресу, прозапальні цитокіни (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1,

ІЛ-6 і інші), фактори росту (інсуліноподібний фактор росту-1, тромбоцитарний фактор росту, трансформуючий фактор росту- $\beta$ 1 (ТФР- $\beta$ 1), інгібітор активатора плазміногену 1 (ІАП-1) і ін.).

Існуючі на теперішній час блокатори РАС іАПФ і БРА-II зіставлені за їх можливістю гальмувати розвиток ускладнень при АГ. Ці препарати також зіставлені за органопротекторною дією. В ряді досліджень доведено кардіо-, вазо- та нефропротекторні ефекти вказаних препаратів у хворих на АГ, у тому числі з ЦД 2-го типу (CAPPP, HOPE, MICRO-HOPE ASCOT, ADVANCE, ACCOMPLISH, EUROPA, LIFE, VALUE, BPLTT, RENAAL, IDNT, IRMA-2, MARVAL ) [19–22]. До основних позитивних змін в плані кардіо- та вазопротекції іАПФ та БРА-II відносять гальмування ремоделювання серця і судин, яке проявляється в зниженні вираженості гіпертрофії міокарда ЛШ та порожнин серця, поліпшенні діастолічної функції ЛШ, збільшенні фракції викиду ЛШ, зменшенні вираженості гіпертрофічного ремоделювання резистивних судин, що в клінічній практиці діагностується за зниженням товщини комплексу інтима–медіа загальних сонних артерій.

Нефропротекторні властивості іАПФ і БРА-II проявляються в їх здатності гальмувати розвиток кінцевої стадії ниркової недостатності й попереджувати розвиток мікроальбумінурії чи протеїнурії у хворих як з діабетичною, так і з недіабетичною нефропатією. Нейропротективний ефект блокаторів РАС зумовлений тим, що, блокуючи ефекти А-II, вони забезпечують розширення виносної артеріоли клубочків, знижуючи тим самим внутрішньоклубочковий гідростатичний тиск, а також гальмують проліферацію мезангія клубочків. У хворих на ЦД у поєднанні з АГ антипротеїнуричний ефект підсилюється їх значним гіпотензивним ефектом. Тривале лікування хворих на АГ (з ЦД чи без нього) блокаторами РАС (іАПФ і БРА-II) викликає стійке зменшення вираженості мікроальбумінурії, яку розглядають як один із маркерів серцево-судинного ризику [23].

Важливою властивістю іАПФ і БРА-II є відсутність негативного впливу на вуглеводний і ліпідний обмін. Більш того, показано, що препарати цих груп здатні достовірно покращувати чутливість тканин до інсуліну і знижувати інсулінорезистентність (ІР), а також покращувати ліпідний профіль хворих [24].

Наведені органопротекторні ефекти іАПФ і БРА-II обумовлені перш за все позитивними нейрогуморальними змінами, які викликають ці препарати. До основних таких змін належать: зниження активності вазоконстрикторних факторів (А-II, ЕТ-1), активація утворення NO, зниження активності оксидативного стресу, прозапальних і проліферативних цитокінів та факторів росту (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  та ін.), ІАП-1, тромбосану, С-реактивного протеїну. Крім того, останні дослідження свідчать про значні проангіогенні властивості іАПФ і БРА-II та їх роль в регуляції апоптозу [25, 26]. В ряді експериментальних і клінічних досліджень доведено здатність іАПФ і БРА-II гальмувати синтез ТФР- $\beta$ 1, зменшувати кількість інтерстиціальних міофібробластів, що обумовлює їхню органопротективну дію [27]. Встановлено ефективність іАПФ і БРА-II щодо впливу на продукцію екстрацелюлярного матриксу в серці. Такий ефект блокаторів РАС може бути обумовлений тим, що А-II є одним з найпотужніших активаторів синтезу ТФР- $\beta$ 1 [28].

Висока ефективність блокаторів РАС щодо реверсії кардіоваскулярного ремоделювання в порівнянні з іншими класами антигіпертензивних препаратів пов'язана не тільки зі зниженням АТ, а й з нейтралізацією органоушкоджуючих ефектів А-II, у тому числі ТФР- $\beta$ 1. Це підтверджується тим, що активний синтез колагену в тканинах взаємопов'язаний з високою щільністю ангіотензинових рецепторів і підвищенням вмісту АПФ [29].

Третьою групою антигіпертензивних препаратів, ефективність якої доведена при лікуванні хворих на АГ з ЦД 2-го типу в плані зниження ризику ускладнень, є антагоністи кальцію. Однією з найважливіших особливостей цих препаратів є те, що вони (у першу чергу препарати тривалої дії) не впливають негативно на чутливість тканин до інсуліну і обмін глюкози. В багатьох дослідженнях показані кардіо-, вазо- та нефропротекторні властивості цих препаратів у хворих на АГ з ЦД 2-го типу [7]. До основних механізмів позитивного впливу препаратів цієї групи на органи-мішені належить їх здатність викликати системну вазодилатацію і зниження гіпертрофії та гіперплазії, покращувати ендотеліальну функцію, знижувати активність оксидативного стресу, прозапальних і проліферативних цитокінів та факторів росту ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ 1 і ін., сприяти процесам неангіогенезу.

В основі цих ефектів антагоністів кальцію лежить прямий кальційзалежний механізм, який, перш за все, полягає в зниженні внутрішньоклітинного кальцію [30].

Перспективною групою, яка може використовуватися для лікування хворих на АГ з ЦД 2-го типу, є  $\beta$ -адреноблокатори. Мова йде про кардіоселективні  $\beta$ -адреноблокатори з вазодилатуючими властивостями. До таких препаратів відносяться небіволол і карведилол. Інші  $\beta$ -адреноблокатори можуть спричинити порушення чутливості тканин до інсуліну та порушення ліпідного спектра крові і повинні використовуватися при ЦД 2-го типу за особливими показаннями [31].

Небіволол – це високоселективний препарат, який володіє унікальною властивістю стимулювати синтез NO – потужного вазодилатора і багатопрофільного вазопротекторного фактора, утворення якого ендотелієм значно пригнічено при ГХ та при ЦД 2-го типу [32, 33]. Завдяки поєднанню властивостей  $\beta$ -адреноблокатора і активатора утворення NO небіволол не тільки викликає антигіпертензивний ефект і знижує ЧСС, а й сприяє вазодилатаційним змінам і має антиатерогенний та антиішемічний ефект. Небіволол позитивно впливає на чутливість тканин до інсуліну (знижує IP), знижує вираженість атерогенної дисліпопротеїдемії, активність оксидантного стресу, гальмує формування атеросклеротичної бляшки, знижує активність симпатoadrenalової системи і завдяки цьому сприяє зниженню активності вазоконстрикторних факторів (А-II, ET-1), прозапальних цитокінів та факторів росту з проліферативною і профіброзуючою активністю. Є дані про активацію під впливом цього препарату процесів ангиогенезу і антиапоптотичну дію [34]. Небіволол також розширює клубочкові капіляри опосередковано шляхом зниження екстрацелюлярного рівня АТФ із наступною стимуляцією P2Y-пуринорецептора, який призводить до вивільнення NO із ендотелію ниркових клубочків.

Іншим не менш потужним  $\beta$ -адреноблокатором з вазодилатуючими властивостями є карведилол. Ефекти карведилолу схожі з такими небівололу. Цей препарат також викликає виражений антигіпертензивний ефект, який супроводжується вазодилатацією, антиатерогенною дією, зниженням факторів запалення, проліферації та фіброзування. Карведилол, як і небіволол, позитивно впливає на чутливість тканин до інсуліну і ліпідний профіль хворих, що робить

його одним з препаратів вибору у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу в разі необхідності в призначенні  $\beta$ -адреноблокаторів [35]. Крім того, в ряді рандомізованих досліджень переконливо показана ефективність карведилолу при наявності СН, що значно розширює показання для його застосування [14].

Важливою групою препаратів першої лінії, які досить часто потребуються при АГ з ЦД 2-го типу, є діуретики. Згідно з діючими рекомендаціями у цієї категорії хворих можливо застосовувати і тiazидні, і петльові діуретики [8, 36]. Більш того, в рандомізованих дослідженнях у хворих на ЦД 2-го типу з АГ показано, що ці препарати в комбінації переважно з блокаторами РАС значно знижують ризик серцево-судинних і ниркових ускладнень. Однак треба враховувати наявність у діуретиків негативного впливу на вуглеводний та ліпідний обмін, що потребує застосування низьких доз. З огляду на метаболічні зміни серед діуретиків препаратом першого вибору може бути тiazидоподібний діуретик індапамід, який не викликає негативних метаболічних ефектів [37, 38].

Антигіпертензивні препарати другої лінії у хворих на АГ з ЦД 2-го типу застосовуються за наявності окремих показань, до яких можуть бути віднесені резистентність АГ до терапії, непереносимість препаратів першої лінії та ін.

До засобів, які здатні покращувати прогноз хворих на АГ з ЦД 2-го типу, відносяться гіполіпідемічні й антидіабетичні препарати. Препарати цих груп також роблять значний внесок у гальмування розвитку уражень органів-мішеней.

Таким чином, на теперішній час розроблені досить ефективні немедикаментозні і медикаментозні підходи до лікування хворих на АГ (ГХ) та в разі її поєднання з ЦД 2-го типу, які відносяться до категорії високого та дуже високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Ретельно підбираючи антигіпертензивну терапію у цієї категорії хворих, слід враховувати її нейтральний вплив на метаболічні показники й органопротекторні властивості препаратів. Причому одне з ключових місць в лікуванні хворих на ГХ з ЦД 2-го типу займає своєчасне гальмування ураження органів-мішеней, ранніми ознаками яких є розвиток ремоделювання серця і судин. Для більш ефективної корекції уражень органів-мішеней особливо важливим є застосування препаратів з урахуванням ключових патогенетичних факторів, які лежать в основі кардіоваскулярного ремоделювання.

## Список літератури

1. Маньковский Б. Н. Актуальные вопросы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом / Б. Н. Маньковский // Мистецтво лікування. – 2003. – № 1. – С. 21–25.
2. White M. F. IRS proteins and the common path to diabetes / M. F. White // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 283, № 3. – P. 413–422.
3. Ковалева О. Н. Клинико-гемодинамическая эффективность комбинированной антигипертензивной терапии / О. Н. Ковалева, Т. В. Ащеулова // Врач. практика. – 2007. – № 1. – С. 98–102.
4. McInnes G. How important is optimal blood pressure control / G. McInnes // Clinical Therapeutics. – 2004. – Vol. 26. – Suppl. A. – P. A3–A11.
5. Керівництво Європейського кардіологічного товариства та Європейського товариства з вивчення гіпертензії (редакція 2007 року) щодо ведення пацієнтів із артеріальною гіпертензією. Ч. 1. // Мистецтво лікування. – 2008. – № 1. – С. 29–35.
6. Горбась І. М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань / І. М. Горбась // Артеріальна гіпертензія. – 2008. – № 2. – С. 13–18.
7. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2007. – № 11. – P. 1–75.
8. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension / The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De. Backer, A. Dominiczak [et al.] // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
9. Pessina A. C. Very-low-dose combination therapy in hypertension / A. C. Pessina, G. P. Rossi // Science Press Ltd. – 2002. – 50 p.
10. Hypertension Primer. The essentials of high blood pressure research American Heart Association, 2003. – 532 p.
11. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association / J. S. Skyler, R. Bergenstal, R. O. Bonow [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53, № 3. – P. 298–304.
12. Сиренко Ю. М. Артеріальні гіпертензії при ендокринних захворюваннях / Ю. М. Сиренко, Б. М. Маньковский. – К. : Четверта хвиля, 2004. – 165 с.
13. Sarafidis P. A. Antihypertensive therapy and the risk of new-onset diabetes / P. A. Sarafidis, G. L. Bakris // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 1167–1169.
14. Мамедов М. Н. Обновление европейских рекомендаций по артериальной гипертонии / М. Н. Мамедов, А. В. Концевая // Кардиология. – 2010. – Т. 10. – С. 80–88.
15. Roberts A. W. Left ventricular dysfunction and heart failure in metabolic syndrome and diabetes without overt coronary artery disease – do we need to screen our patients? / A. W. Roberts, A. L. Clark, K. K. Witte // Diabetes and Vasc. Disease Res. – 2009. – Vol. 6. – P. 153–163.
16. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the study of Diabetes (EASD) / I. Ruden, E. Standl, M. Bartnik [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 1. – P. 88–136.
17. Berkin K. E. Essential hypertension: the heart and hypertension / K. E. Berkin, S. G. Ball // Hypertension. – 2001. – Vol. 86. – P. 467–475.
18. Chancey A. L. Effects of matrix metalloproteinase inhibition on ventricular remodeling / A. L. Chancey // Circulation. – 2002. – № 110. – P. 1240–1244.
19. Chalmers J. On behalf of the PROGRESS Management Committee. PROGRESS – Perindopril protection against recurrent stroke study: main results. 11th European meeting on hypertension. Abstracts / J. Chalmers, S. MacMachon // J. Hypertension. – 2001. – Vol. 19. – Suppl. 2. – P. S260.
20. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomized trial against atenolol / B. Dahlof, R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
21. EUROPA Study Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (EUROPA study) // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 782–788.
22. Cardiovascular morbidity and mortality patients with diabetes in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / L. H. Lindholm, R. B. Ibsen, R. B. Devereux [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 1004–1010.
23. Fernandez R. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomized, double-blind study / R. Fernandez // J. Human Hypertens. – 2001. – Vol. 15. – P. 849–856.

24. Антигипертензивная эффективность моноприла при монотерапии у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / О. О. Ахмедова, Ю. В. Гаврилов, В. И. Маколкин [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2003. – № 2. – С. 43–47.

25. *Бабак О. Я.* Эффективность ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы в снижении риска развития сахарного диабета 2-го типа. Фармакокинетика / О. Я. Бабак, Н. Г. Кравченко, С. В. Виноградова // Укр. терапев. журн. – 2006. – № 1. – С. 85–91.

26. *Главацкий А. Н.* Редукция кардиоваскулярного ремоделирования и тромбоцитарной активации у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа в процессе терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы / А. Н. Главацкий // Укр. мед. часопис. – 2008. – VII–VIII. – Вип. 4 (66). – С. 59–62.

27. *Cordiero M. F.* Transforming growth factor 1 function blocking already effective a therapeutic Strategy Response / M. F. Cordiero, F. Kuwahara, H. Kai // Circulation. – 2003. – Vol. 107 (5). – P. 37–37.

28. Transforming growth factor beta receptor endoglin is expressed in cardiac fibroblasts and modulates profibrogenic actions of angiotensin II / K. Chen, J. L. Mehta, D. Li [et al.] // Circ. Res. – 2004. – Vol. 95, № 12. – P. 1167–1173.

29. *Моисеева О. М.* ТФР-1 и маркеры активации лейкоцитов при гипертонической болезни / О. М. Моисеева, Е. А. Лясникова, Е. Г. Семенова // Артериальная гипертензия. – 2003. – № 9. – С. 14–16.

30. Diabetes-induced upregulation of urotensin II and its receptor plays an important role in TGF- $\beta$ 1-mediated renal fibrosis and dysfunction / C. Tian, C. Li, J. Qi [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 295. – P. 1234–1242.

31. *Маколкин В. И.* Гликемический контроль при лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом / В. И. Маколкин, Ф. Н. Зябрев // Лечащий врач. – 2007. – № 6. – С. 85–87.

32. Перспективы применения бета-адреноблокаторов в лечении больных с артериальной гипертензией умеренных и тяжелых форм / С. А. Андриевская, С. В. Калинин, В. К. Кротенко, А. Е. Поляков // Укр. терапев. журн. – 2007. – № 1. – С. 26–31.

33. *Cockcroft J.* Nebivolol: a review / J. Cockcroft // Exp. Opt. Pharmacother. – 2004. – Vol. 5 (4). P. 893–899.

34. *Кириченко А. А.* Антигипертензивная эффективность и переносимость небиволола / А. А. Кириченко, Е. В. Миронова // Кардиология. – 2002. – № 12. – С. 35–37.

35. *Чихлидзе Н. М.* Возможности применения бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами у больных с артериальной гипертензией / Н. М. Чихлидзе, И. Е. Чазова // Consilium medicum. – 2004. – № 2. – С. 39–41.

36. Efficacy of diuretics and betablockers in diabetic hypertensive patients: results from meta-analysis / M. Lieve, F. Gueyffier, T. Ekblom [et al.] // Diabetes Care. – 2000. – Vol. 23. – P. 56–71.

37. *Mancia G.* New-onset diabetes and antihypertensive drugs / G. Mancia // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P. 3–10.

38. *Nathan D. M.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American diabetes Association and the European Association for the study of diabetes / D. M. Nathan // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 1963–1972.

***Т.Г. Старченко, К.С. Першина, О.В. Мысниченко, М.Г. Смолкин***  
**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА**

Представлены современные взгляды на терапию гипертонической болезни на фоне сахарного диабета 2-го типа. Детально изложена целесообразность назначения разных классов антигипертензивных препаратов с учётом их органопротекторных свойств у данной категории больных.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, антигипертензивная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

***T.G. Starchenko, K.S. Pershyna, O.V. Mysnichenko, M.G. Smolkin***  
**MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF PATIENTS HYPERTENSION ON BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS TYPE 2**

The article presents modern views on the therapeutic approaches to the treatment of essential hypertension in patients with diabetes mellitus type 2. The advisability of appointing different groups of antihypertensive drugs against the background of antidiabetic and hypolipidemic drugs subject to tyre-tread characteristics in these patients have been particularized.

**Key words:** essential hypertension, diabetes mellitus type 2, antihypertensive therapy, inhibitors of angiotensin converting enzyme.

Поступила 01.11.11

УДК 616.12-008.331.1+616.24-007.272-036.12]-092

*В.А. Капустник, О.Л. Архипкіна*

*Харківський національний медичний університет*

## **МЕХАНІЗМИ АСОЦІАЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ І ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і серцево-судинні захворювання є найпоширенішими захворюваннями та основними причинами смертності у світі. ХОЗЛ необхідно розглядати як предиктор кардіоваскулярних захворювань. Чисельні дослідження свідчать про наявність асоціативних факторів між ХОЗЛ і артеріальною гіпертензією, до яких відносять спільні фактори ризику, гіпоксію, оксидативний стрес, системне запалення та ендотеліальну дисфункцію.

**Ключові слова:** *хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія, гіпоксія, ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, системне запалення.*

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є широко розповсюдженим захворюванням. Згідно з даними ВОЗ, на ХОЗЛ страждають близько 600 млн осіб. Незважаючи на значні успіхи у вивченні хвороби, вона і сьогодні призводить до ранньої інвалідизації й смертності хворих та являє собою значну соціальну й економічну проблему суспільства [1]. Так, у 1990 р. ХОЗЛ посідало шосте місце серед головних причин смертності, а в 2000 вже четверте. З ростом тривалості життя у розвинених країнах очікується підвищення розповсюженості захворювання та прогнозується, що у 2020 р. ХОЗЛ буде третьою основною причиною смертності [2]. Зростає і частота супутньої патології. Масштабні епідеміологічні дослідження свідчать, що головною причиною смертності хворих на ХОЗЛ є не дихальна недостатність, як традиційно вважається, а серцево-судинні події. Доведено, що пацієнти з ХОЗЛ мають у 2–3 рази вищий ризик розвитку кардіоваскулярних подій [3–7].

Дослідженням Multifactor Primary Prevention Trial було встановлено, що у хворих зі щоденним кашлем і виділенням мокротиння вірогідність померти від серцево-судинних захворювань на 42 % вища, ніж у тих, хто не має будь-яких респіраторних симптомів [8]. У дослідженні [9], автори якого спостерігали більш ніж 15 тис. осіб впродовж 15 років, виявлено асоціацію між  $ОФВ_1 < 73-75\%$  і підвищеним ризиком летальності на 26 %

у чоловіків і на 24 % у жінок від ішемічної хвороби серця. Низький показник  $ОФВ_1$  впливав на серцево-судинну смертність незалежно від статусу курець. В іншому масштабному дослідженні (Lung Health Study) також був продемонстрований зв'язок між ХОЗЛ і серцево-судинними захворюваннями, які в 42 % випадків були причиною першої госпіталізації та в 44 % – другої протягом 5-річного періоду спостереження за більш ніж 5 тис. курців. Тільки в 14 % випадків причиною госпіталізації була патологія респіраторної системи. Також доведено, що зниження  $ОФВ_1$  на кожні 10 % збільшувало загальну смертність на 14 %, при цьому ризик серцево-судинної летальності зростав на 28 %, а нефатальних коронарних подій – на 20 % [10].

М. Zureik et al. [11] проаналізували показники  $ОФВ_1$  і швидкість пульсової хвилі у 194 практично здорових чоловіків без наявності коронарної хвороби серця. В дослідженні показано, що незалежно від усіх встановлених факторів ризику атеросклерозу зниження  $ОФВ_1$  пов'язане зі збільшенням швидкості пульсової хвилі. Кожне зниження  $ОФВ_1$  на 193 мл призводило до збільшення пульсової хвилі на 2,5 м/с. Зниження  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  також було обернено пропорційним швидкості пульсової хвилі, що дозволяє вважати цей показник незалежним фактором ризику ендотеліальної дисфункції. У нещодавно проведеному в США дослідженні

© В.А. Капустник, О.Л. Архипкіна, 2012

також продемонстрований зв'язок між атеросклерозом аорти і зниженням легеневої функції, не пов'язаної з курінням [12].

Взаємне обтяження і прогресування при поєднанні патології бронхолегеневої системи та серцево-судинних захворювань обумовлено багатьма факторами. У зв'язку з наявністю тісної анатомо-фізіологічної взаємодії між респіраторною та серцево-судинною системами порушення нормального функціонування однієї з них призводить до гіперфункції іншої. Так, при серцевій недостатності розвивається компенсаторна гіпервентиляція легень, яка об'єктивно сприймається як задишка. У свою чергу, зниження функції легень призводить до гіперфункції серця внаслідок активації симпатoadреналової системи та збільшення сили і частоти серцевих скорочень. Це компенсаторний механізм, який забезпечує збільшення хвилинного об'єму кровообігу і поліпшення доставки кисню до тканин.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є основним фактором ризику захворювань серця і судин, що піддається модифікації та є захворюванням, яке впливає на серцево-судинну летальність [13]. Механізм виникнення АГ складний та включає вплив на рівень артеріального тиску низки факторів. Це багатоконпонентне захворювання, яке розвивається внаслідок взаємодії генетичних факторів і факторів зовнішнього середовища на тлі дисбалансу основних пресорних і депресорних систем організму. Згідно з даними [14–16], АГ зустрічається у 34,3 % пульмонологічних хворих. До того ж пацієнти з цими захворюваннями входять у одну й ту ж вікову групу. Особливістю АГ у хворих на ХОЗЛ є неоднозначність трактування її походження: поєднання двох незалежних захворювань або розвиток пульмогенної АГ [17].

АГ і ХОЗЛ поєднує наявність спільних факторів, які відіграють важливу роль не тільки у розвитку та прогресуванні цих захворювань, а й у виникненні супутньої патології. До таких факторів відносять тютюнопаління, низьку фізичну активність із-за наявності дихальної недостатності, вторинний еритроцитоз, вторинний гіперальдостеронізм, легеневу гіпертензію, гіпертензивний ефект деяких медикаментів при лікуванні ХОЗЛ.

Паління є одним з найголовніших чинників розвитку ХОЗЛ. Близько 80–90 % хворих є активними курцями, у яких спостерігаються максимальні показники смертності

від ХОЗЛ, швидше розвиваються незворотні обструктивні зміни, наростає задишка та ін. Так, відомо, що у курців задишка з'являється до 40-річного віку, а у тих, хто не палить, – на 13–15 років пізніше [18, 19]. Встановлено, що одна затяжка тютюнового диму містить близько  $10^{15}$  вільних радикалів і 4700 різних хімічних сполук. Розмір окремих часточок, які входять до сигаретного диму, менше одного мікрона – наночастки, які здатні проникати через альвеолокапілярну мембрану. На жаль, механізми дії цигаркового диму до кінця не розкриті.

Доведено, що паління, поряд з іншими факторами ризику, додатково збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Паління сприяє розвитку та прогресуванню атеросклеротичного процесу, провокує гострі коронарні події, збільшує ризик інсульту, оклюзійного ураження гілок аорти на периферійних артеріях [20].

На сьогоднішній день існують загальні погляди щодо спільних шляхів у розвитку ХОЗЛ і серцево-судинних захворювань внаслідок тютюнопаління: запалення, оксидативний стрес, дисфункція ендотелію [21–23]. Цигарковий дим сприяє активації вільнорадикальних процесів не тільки в легенях, а і в системному кровообігу. Згодом у дихальних шляхах розвивається хронічний запальний процес, який супроводжується утворенням великої кількості медіаторів запалення. Їх системна дія супроводжується активацією процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) клітинних мембран, що призводить до пошкодження клітин і схильності до розвитку атерогенних і тромботичних ускладнень. Крім того, паління призводить до активації симпатичної нервової системи, що супроводжується вивільненням катехоламінів і стимулює активність вазопресину, внаслідок чого підвищується артеріальний тиск та збільшується частота серцевих скорочень. Також відомо, що паління послаблює барорефлекс із-за посилення ригідності артерій та знижує відповідну протидію на надлишкову симпатичну активацію [24, 25].

Основним механізмом розвитку АГ при ХОЗЛ, як системної, так і легеневої, на думку більшості авторів, є гіпоксія [15, 17]. На тлі гіпоксії та респіраторного ацидозу відбувається значне збільшення активності симпатoadреналової системи, що призводить до збільшення рівня катехоламінів. У той же час відбувається дисбаланс адренергічної рецепції у вигляді зниження чутли-

вості  $\beta$ -адренорецепторів при підвищеній чутливості до  $\alpha$ -адренорецепторів.

У хворих на ХОЗЛ встановлено порушення у діяльності гіпофізу і глюкокортикоїдної функції наднирників. Вірогідно, це обумовлено гіпоксемією, яка змінює чутливість кори наднирників до дії адренокортикотропіну. Глюкокортикоїдна функція наднирників активується в міру посилення тяжкості бронхіальної обструкції. Поєднання бронхіальної обструкції з АГ призводить до компенсаторного посилення вироблення глюкокортикостероїдів, з однієї сторони, та підвищення глюкокортикоїдної функції наднирників при порушенні бронхіальної прохідності – з іншої, що сприяє стабілізації АГ. Таким чином, під модулюючим впливом центральної адренергічної активності глюкокортикоїдна функція наднирників є ключовим ланцюгом у порушенні гомеостазу та сприяє прогресуванню АГ при ХОЗЛ [17].

Різкі коливання інтраторакального тиску, які виникають під час нападів ядухи, також призводять до значної активації симпатичної нервової системи та розвитку вазоконстрикції. Крім того, ці коливання впливають і на синтез гормонів, які відповідають за регуляцію об'єму циркулюючої крові (простагландини, передсердний натрійуретичний пептид).

Відомо, що зниження напруги кисню в крові і тканинах стимулює хеморецептори артеріальних і венозних судин, викликає посилення аферентних збуджуючих впливів на центральні вегетативні нейрони та посилює еферентну симпатичну вазоконстрикторну активність на периферії.

Один з патогенетичних механізмів вазоконстрикції при ХОЗЛ пов'язаний з хронічною гіпоксією головного мозку. Зниження оксигенації нервових центрів і кори головного мозку призводить до виникнення застійного вогнища збудження у підкоркових структурах, які є відповідальними за формування вазоконстрикторної домінанти з активацією симпатoadреналової системи. Збільшення вироблення катехоламінів, як внаслідок впливу гіпоксії на нирки, так і за рахунок активації симпатoadреналової системи, провокує включення ниркової ланки у патогенез АГ, підвищення активності юкстагломерулярного апарату, гіперпродукції реніну, ангіотензину II. Таким чином, нирковий механізм формування артеріальної гіпертензії стає домінуючим [17, 26].

Велике значення в регуляції тону судин відіграють ендотеліальні фактори.

Ендотеліальна дисфункція є одним з перших етапів у патогенезі судинних порушень різної етіології. Ендотелій відіграє важливу роль у передачі сигналів різних нейрогуморальних систем на субендотеліальні структури, забезпечує динамічну рівновагу між вазодилатуючими і вазоконстрикторними факторами, регулює ріст і проліферацію субендотеліальних клітинних і неклітинних структур, впливає на судинну проникність. Синтез ендотелієм вазоактивних речовин залежить від морфофункціонального стану ендотеліоцитів, активності ферментативних систем, рівня ендотелійзалежних регуляторів, до яких відносять циркулюючі гормони, катехоламіни, вазопресин, брадикінін, ацетилхолін, гістамін, серотонін та ін. Порушення функції ендотелію займає одне з ключових місць у розвитку серцево-судинних захворювань. Вважається, що різноманітні вазоспастичні стимули можуть викликати пошкодження ендотелію й дисбаланс вазоактивних медіаторів [27].

Маловивченим залишається це питання у хворих на ХОЗЛ, у той час як при цьому захворюванні створюються сприятливі умови для пошкодження ендотелію. На початку розвитку ХОЗЛ відбувається підвищення активності синтезу оксиду азоту, яке направлено на розслаблення спазмованої гладкої мускулатури бронхів і судин малого кола кровообігу. В міру прогресування захворювання знижується активність синтезу оксиду азоту, що порушує рівновагу між дилатуючими й констрикторними механізмами у бік останніх.

Одним з факторів судинного пошкодження при ХОЗЛ вважають гіпоксію, яка запускає складний комплекс міжклітинних взаємодій з участю цитокінів і факторів росту. Внаслідок гіпоксії виникає потовщення інтими за рахунок гіпертрофії і гіперплазії ендотелію та субендотеліальних прошарків з порушенням ендотеліальної функції релаксації [17, 28]. Ще один механізм дії гіпоксії на ендотелій пов'язаний з його впливом на синтез ендотеліну: стимуляція експресії гена ендотеліну-1 та його рецепторів типу А в ендотеліальних і гладком'язових клітинах [29].

Цікаві дані отримано І.В. Тихоною з співавт. при дослідженні параметрів мікроциркуляції крові шкіри хворих на ХОЗЛ за допомогою лазерного аналізатора [30]. Вони показали, що ендотелійзалежна вазодилатація периферійних судин у хворих на ХОЗЛ може бути збереженою, у той час як суттєво підвищується чутливість міогенних

компонентів судин до оксиду азоту. Вазодилатація у період загострення захворювання та зменшення амплітуди ритмічної активності міогенних компонентів судин свідчать про значні зміни в регуляції вазодилатації оксидом азоту, що автори розглядають як адаптацію судинної системи до комплексної дії гіпоксії й запальних цитокинів.

У розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ робить свій внесок і паління внаслідок як прямої пошкоджуючої дії на клітини токсичними речовинами тютюнового диму, так і стимуляції ПОЛ і активації запального процесу [31].

Не викликає сумніву роль оксидативного стресу в розвитку патологічного процесу при ХОЗЛ [1, 26, 32]. Відомо, що інтенсифікація процесів ПОЛ негативно впливає на структуру і бар'єрні якості клітинних мембран. Модифікуючий ефект вторинних продуктів ПОЛ реалізується вазоконстрикцією артерій і підвищенням загального периферійного опору. Легенева тканина у великій кількості містить субстрат ПОЛ – ненасичені жирні кислоти. Прямий вплив оксидантів тютюнового диму й активація фагоцитарної активності, наявна при ХОЗЛ, збільшують утворення активних форм кисню, які запускають процеси ПОЛ.

У механізмах розвитку дисфункції ендотелію у хворих на ХОЗЛ і АГ також відіграє роль оксидативний стрес із-за пошкодження ендотеліоцитів і здатності активно блокувати оксид азоту [33]. Відомо, що цигарковий дим містить високі концентрації вільних радикалів і інших оксидантів. Газовий компонент тютюнового диму за одну затяжку звільнює  $10^{15}$  органічних високореактивних радикалів. Газова форма диму містить високі концентрації реактивних дієнів і оксиду азоту.

Згідно з сучасними уявленнями ХОЗЛ визначається як захворювання, яке характеризується не лише пошкодженням легень, а й системними проявами [1, 34, 35]. Різноманітність патогенетичних механізмів ХОЗЛ призводить до швидкого прогресування захворювання. Одним з системних проявів ХОЗЛ вважають кардіоваскулярні ефекти [23]. При тривалій гіпоксії у хворих на ХОЗЛ ендотеліальні функції релаксації значно знижені, що може бути причиною звуження судин легень і розвитку легеневої гіпертензії [31]. Загальновідомо про зв'язок між хронічним інфекційним процесом у легенях і ремоделюванням судин малого кола кровообігу [36]. Необхідно зауважити, що

виразність запального процесу в дихальних шляхах корелює зі структурними змінами легневих судин, які зберігаються навіть у період ремісії. Відомо, що вплив запалення на функціональну активність ендотелію реалізується через неконтрольовану адгезію лейкоцитів до ендотеліальних клітин. Підвищений вміст цитокинів, який завжди є у хворих на ХОЗЛ, змінює структуру і функції ендотеліальних клітин.

Підвищення концентрації циркулюючих запальних медіаторів також виявлено і при серцево-судинних захворюваннях. Серед них найбільшу увагу привертає С-реактивний білок (СРБ), який вважається на сьогоднішній день предиктором кардіоваскулярного ризику і смертності у здорових осіб [37]. СРБ може посилювати продукцію цитокинів, активувати систему комплементу, стимулювати захоплення ліпопротеїдів низької щільності макрофагами, посилювати адгезію лейкоцитів судинним ендотелієм [38]. Згідно з даними Framingham Study, рівні СРБ < 1 мг/л, 1–3 мг/л, > 3 мг/л відповідають низькому, помірному та високому ризику розвитку серцево-судинних подій. В епідеміологічному дослідженні NHNES III було проаналізовано рівень СРБ і функцію зовнішнього дихання [3]. Встановлено, що особи з важкою бронхіальною обструкцією ( $ОФВ_1 < 50\%$ ) у 2,8 раза частіше мали підвищений рівень СРБ ( $> 2,2$  мг/л) та в 2,74 раза частіше високі рівні СРБ ( $> 10$  мг/л) порівняно з особами без бронхіальної обструкції (з урахуванням поправки на вік, стать, паління, індекс маси тіла, супутні захворювання). У осіб з помірною обструкцією ( $ОФВ_1 = 50–80\%$ ) підвищені та високі рівні СРБ виявляли у 1,41 та 1,56 раза частіше, ніж у осіб з нормальними показниками функції зовнішнього дихання. Крім того, у обстежених з тяжкою бронхіальною обструкцією в 2,1 раза частіше виявляли ознаки перенесеного інфаркту міокарда. Російські вчені також виявили підвищення рівня СРБ у хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ та в поєднанні з АГ порівняно з групою контролю та пацієнтами з ізольованим перебігом АГ [39]. Вочевидь, наведені дані підтверджують, що хворі на ХОЗЛ знаходяться в групі високого ризику розвитку серцево-судинних подій.

Таким чином, незалежно від того, є АГ «пульмоногенною» або коморбідним захворюванням з ХОЗЛ, не викликає сумніву наявність спільних механізмів асоціації цих захворювань. До них відносять гіпоксію,

яка призводить до активації симпатико-адреналової та ренін-ангіотензинової сис-

тем, дисфункцію ендотелію, активацію процесів ПОЛ та системне запалення.

### Список літератури

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2010. www.goldcopd.org
2. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections / A. D. Lopez, K. Shibuya, C. Rao [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 397–412.
3. Sin D. D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D. D. Sin, S. F. Man // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1514–1519.
4. Mortality in COPD: Role of comorbidities / D. D. Sin, N. R. Anthonisen, J. B. Soriano, A. G. Agustí // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28 (6). – P. 1245–1257.
5. Rubinsztajn R. Mortality and comorbidity in hospitalized chronic obstructive pulmonary disease patients / R. Rubinsztajn, R. Chazan // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2011 – Vol. 79 (5). – P. 343–346.
6. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program / S. Sidney, M. Sorel, C. P. Quesenberry [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 2068–2075.
7. Cardiovascular disease in patient with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patient / S. M. Curkendall, C. Deluise, J. K. Jones [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 63–70.
8. Rosengren A. Respiratory symptoms and long-term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men / A. Rosengren, L. Wilhelmsen // *Int. J. Epidemiol.* – 1998. – Vol. 27. – P. 962–967.
9. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study / D. J. Hole, G. C. Watt, G. Davey-Smith [et al.] // *BMJ.* – 1996. – Vol. 313. – P. 711–715.
10. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study / N. R. Anthonisen, J. E. Connett, P. L. Enright, J. Manfreda // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 333–339.
11. Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men / M. Zureik, A. Benetos, C. Neukirch [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 2181–2185.
12. Bolton C. E. Lung function and cardiovascular risk: a stiff challenge? / C. E. Bolton, J. R. Cockcroft // *Am. J. Hypertension.* – 2010. – Vol. 23. – P. 584–588.
13. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study / R. S. Vasan, M. G. Larson, E. P. Leip [et al.] // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 1682–1686.
14. Клестер Е. Б. Хроническая обструктивная болезнь легких и сочетанная патология / Е. Б. Клестер // Пробл. клин. медицины. – 2008. – № 2 (14). – С. 76–80.
15. Костюк И. Ф. Диагностические и терапевтические аспекты артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких профессионального генеза / И. Ф. Костюк // Медицина сьогодні і завтра. – 2008. – № 4. – С. 76–82.
16. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Терап. архив. – 2008. – Т. 80, № 8. – С. 45–50.
17. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клиничко-патогенетические параллели и возможности терапии / В. С. Задионченко, Т. В. Адашева, И. В. Федорова [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2009. – № 6 (80). – С. 62–68.
18. Чучалин А. Г. Болезни органов дыхания и табакокурение / А. Г. Чучалин // Терап. архив. – 2009. – № 3. – С. 5–9.
19. Proteomic analysis in lung tissue of smokers and COPD patients / E. J. Lee, K. H. In, J. H. Kim [et al.] // *Chest.* – 2009. – Vol. 135. – P. 344–352.
20. Вихрева О. В. Лечение табачной зависимости с помощью никотинзаместительной терапии как один из методов снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний / О. В. Вихрева, С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2005. – № 1. – С. 24–25.
21. Burke A. Oxidative stress and smoking induced vascular injury / A. Burke, G. A. Fitzgerald // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2003. – Vol. 46. – P. 79–90.
22. Puranik R. Smoking and endothelial function / R. Puranik, D. S. Celermajer // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2003. – Vol. 45. – P. 443–458.
23. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation sensitive plasma proteins / G. Engstrom, P. Lind, B. Hedblad [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2555–2560.
24. Леонова М. В. Курение и лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: фармакокинетические и фармакодинамические аспекты / М. В. Леонова, О. А. Манешина // Сердце. – 2007. – Т. 6, № 6. – С. 316–321.

25. Ambrose J. A. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease / J. A. Ambrose, R. S. Barua // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43 (10). – P. 1731–1737.
26. Григорьева Н. Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: определение, механизмы развития и естественное течение / Н. Ю. Григорьева, Е. Г. Шарабрин, А. Н. Кузнецов // *Мед. альманах.* – 2008. – № 5. – С. 35–38.
27. Гомазков О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О. А. Гомазков // *Кардиология.* – 2001. – № 2. – С. 50–56.
28. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания / Т. А. Бродская, В. А. Невзорова, Б. И. Гельцер, Е. В. Моткина // *Терап. архив.* – 2007. – № 3. – С. 76–84.
29. Hypoxia-induced pulmonary endothelin-1 expression is unaltered by nitric oxide / S. Earley, L. D. Nelin, G. Chicoine, V. R. Walker // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 92. – P. 1152–1158.
30. Изменение уровня маркеров воспаления и состояние периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких / И. В. Тихонова, А. В. Танканаг, Н. И. Косякова, Н. К. Чемерис // *Пульмонология.* – 2008. – № 1. – С. 57–61.
31. Кароли Н. А. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // *Клин. медицина.* – 2005. – № 9. – С. 10–15.
32. Imbalance between levels of nitrogen oxides and peroxynitrite inhibitory activity in chronic obstructive pulmonary disease / H. Kanazawa, S. Shiraishi, K. Hirata [et al.] // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58. – P. 106–109.
33. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: новые терапевтические мишени / Л. А. Шпагина, О. Н. Герасименко, И. С. Шпагин, М. А. Зуева // *Пульмонология.* – 2009. – № 3. – С. 47–52.
34. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W. Q. Gan, S. F. P. Man, A. Senthilselvan, D. D. Sin // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 574–580.
35. Wouters E. F. M. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: Systemic effects of COPD / E. F. M. Wouters // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57. – P. 1067–1070.
36. Chronic airway infection leads to angiogenesis in the pulmonary circulation / N. Hopkins, E. Cadogan, S. Giles [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2001. – Vol. 91. – P. 919–928.
37. Ridker P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention / P. M. Ridker // *Circulation.* – 2003 – Vol. 107. – P. 363–369.
38. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein / S. Verma, S. H. Li, M. V. Badiwala [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105 (16). – P. 1890–1896.
39. Милютина О. В. Роль хронического воспалительного процесса в прогрессировании атеросклероза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией / О. В. Милютина, Е. Н. Чичерина // *Пульмонология.* – 2009. – № 3. – С. 43–46.

**В.А. Капустник, О.Л. Архипкина**

#### МЕХАНИЗМЫ АССОЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее широко распространёнными заболеваниями и ведущими причинами смертности в мире. ХОБЛ следует рассматривать как предиктор кардиоваскулярных заболеваний. Многочисленные исследования показывают наличие ассоциативных факторов между ХОБЛ и артериальной гипертензией, к которым относят общие факторы риска, гипоксию, оксидативный стресс, системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь лёгких, артериальная гипертензия, гипоксия, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, системное воспаление.

**V.A. Kapustnyk, O.L. Arkhipkina**

#### MECHANISMS OF THE ASSOCIATION OF ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular diseases are two of the leading causes of morbidity and mortality in the world. Analysis of literature data showed COPD as a predictor of cardiovascular diseases. A number of studies have shown an association between COPD and arterial hypertension: common risk factors, hypoxia, oxidative stress, systemic inflammation and endothelial dysfunction.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, hypoxia, endothelial dysfunction, oxidative stress, systemic inflammation.

Поступила 07.10.11

УДК 616.12-008.46+616.61]-036.12-074:547.96:612.017.1

*Ю.А. Михайлова*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **УРОВНИ ЦИСТАТИНА С, $\beta_2$ -МИКРОГЛОБУЛИНА, ТФР- $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СОЧЕТАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сочетанием ХСН с хронической болезнью почек (ХБП) проанализированы степень и характер нарушений клубочковой, электролитовыделительной, канальцевой функций почек, их связь с активностью иммуновоспаления и формированием интерстициального фиброза. У пациентов с ХСН происходит выраженное повышение уровней цистатина С,  $\beta_2$ -микроглобулина, ФНО- $\alpha$ , трансформирующего фактора роста- $\beta$ , креатинина, снижение клиренса креатинина. Уровни данных показателей достоверно увеличиваются в группе больных с сопутствующей ХБП. Субклинические нарушения функции почек при ХСН и сочетании ХСН с ХБП протекают с более ранним нарушением канальцевых функций по сравнению с клубочковыми. Ведущие позиции в дисфункции почек и прогрессировании нефропатии занимает усиление коллагенообразования и фиброза интерстиция, которые стимулируются иммуновоспалением, ростовыми факторами, в том числе ФНО- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ .

**Ключевые слова:** кардиоренальный синдром, маркёры тяжести ХБП, цитокины.

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) и дисфункции почек затрагивает ряд аспектов – патогенетический, патоморфологический, диагностический, терапевтический, прогностический. Нарушение функции почек у пациентов с ХСН значительно утяжеляет её прогноз – способствует прогрессированию заболевания, увеличивает частоту госпитализаций, риск смертности [1–6]. Синергизм многочисленных патогенетических звеньев ХСН и хронической болезни почек (ХБП) позволил сформулировать концепцию «кардиоренального синдрома», в соответствии с которым были выделены пять его типов в зависимости от наличия острой/хронической СН, первичности/вторичности возникновения поражения сердца или почек по отношению друг к другу [7, 8]. Настоящее исследование посвящено хроническому кардиоренальному синдрому II типа, возникшему в результате ХСН, и его сочетанию с ХБП, имеющей субклиническое течение без выраженного нарушения функции почек.

Для диагностики и мониторинга ренальных функций используется множество биомаркёров, из числа которых можно выделить креатинин, цистатин С как пока-

затели гломерулярной функции,  $\beta_2$ -микроглобулин ( $\beta_2$ -МГ) – маркёр канальцевых функций, ТФР- $\alpha$  – ростовой фактор, участвующий в процессе коллагенообразования и развития интерстициального фиброза, в том числе нефросклероза. В литературе имеются данные об использовании указанных биомаркёров при ХСН и ХБП, однако вопрос комплексной оценки функции почек при ХСН и сочетании ХСН с ХБП изучен недостаточно. Доказана роль иммуновоспаления, в частности повышения уровня ФНО- $\alpha$  при ХСН [9–13] и ХБП [2, 14–17], однако недостаточно полно определено место ФНО- $\alpha$  в формировании дисфункции почек у пациентов при ХСН и сочетании ХСН с ХБП.

Целью настоящего исследования было изучить степень и характер нарушения клубочковой (креатинин, клиренс креатинина, цистатин С), электролитовыделительной ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), канальцевой ( $\beta_2$ -МГ) функций почек, их связи с активностью иммуновоспаления (ФНО- $\alpha$ ) и формирования интерстициального фиброза (ТФР- $\beta$ ) при ХСН и сочетании ХСН с ХБП.

**Материал и методы.** Обследовано 103 пациента (53 мужчины и 50 женщин) с клини-

© Ю.А. Михайлова, 2012

ческими проявлениями ХСН, находившихся на стационарном лечении в инфарктном отделении ХГКБ № 27, в возрасте 41–87 лет, средний возраст – (66,8±9,8) лет. Из исследования были исключены больные с острой СН, острым инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, идиопатической кардиомиопатией, перикардитами, ревматическими пороками сердца, миокардитами, хроническим обструктивным заболеванием лёгких, бронхиальной астмой, онкологическими заболеваниями. Диагностическое обследование включало анализ жалоб, данных анамнеза.

Больные были разделены на две группы: 1-я – 61 больной с ХСН, 2-я – 42 пациента с ХСН и сопутствующей ХБП. Из анамнеза жизни больных 1-й группы известно, что гипертонической болезнью страдали 91,8 %, сахарным диабетом (СД) 2-го типа – 21,7 %, стабильная стенокардия напряжения I–II ФК наблюдалась у 21,3 %, III ФК – у 18 % пациентов; 45,9 % обследованных ранее перенесли острый инфаркт миокарда, который в 6,6 % случаев осложнился хронической постинфарктной аневризмой сердца. Длительность ХСН колебалась от 3 до 18 лет, в среднем – 11,7 лет. Согласно классификации NYHA, ХСН I ФК наблюдалась у 13,2 % больных, II ФК – у 47,5 %, III ФК – у 29,5 % и IV ФК – у 9,8 % пациентов. Анемия лёгкой степени отмечалась в 31,1 % случаев, гиперлипидемия – в 54,0 %. Повышение уровня глюкозы имело место у пациентов с СД, что было определено эндокринологами как субкомпенсация СД. Клинический анализ мочи и результаты эхосонографии почек свидетельствуют, что изменений, указывающих на наличие ХБП, не выявлено.

Во 2-й группе больных с ХСН и сопутствующей ХБП гипертоническая болезнь диагностирована у 97,6 % пациентов, СД 2-го типа – у 26,2 %, стабильная стенокардия напряжения I–II ФК – у 21,4 %, III ФК – у 16,7 % больных. Длительность ХСН колебалась от 4 до 17 лет, в среднем – 10,1 лет. Согласно классификации NYHA, ХСН I ФК наблюдалась у 2,3 % больных, II ФК – у 60,8 %, III ФК – у 32,2 % и IV ФК – у 4,7 % пациентов. Среди больных с ХБП были диагностированы: хронический пиелонефрит у 66,7 % пациентов, диабетическая нефропатия у 33,3 %, мочекаменная болезнь у 9,5 % больных. Анемия лёгкой и средней степени тяжести наблюдалась у 47,6 % пациентов, гиперлипидемия – у 64,3 %, повышение уровня глюкозы до 10,7 ммоль/л имело мес-

то у пациентов с СД. У пациентов с хроническим пиелонефритом мочевого синдрома (лейкоцитурия от 10 до 45 ед. в п. зр., гематурия 5–10 ед. в п. зр., умеренная протеинурия) определялся в 26,2 % случаев, у 73,8 % больных изменение осадка мочи отсутствовало. Клинически выраженного обострения хронического пиелонефрита среди обследованных больных не наблюдалось. Диагноз диабетической нефропатии устанавливался на основании определения в моче белка, его содержание менее 500 мг/сут соответствовало 3-й стадии диабетической нефропатии по классификации С.Е. Mogensen. По данным эхосонографии почек, у всех больных с хроническим пиелонефритом определялись истончение коркового слоя почки, деформация и расширение чашечно-лоханочного аппарата почки, у 7,1 % больных – уменьшение размеров одной почки.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (13 женщин и 7 мужчин), без ИБС, ХСН и ХБП, средний возраст – (38,7±10,7) лет. Кровь для исследования брали натощак при поступлении пациента в стационар и перед выпиской. Уровень креатинина сыворотки крови определяли методом Яфе с помощью тест-системы «Філісіт-Діагностика» (Украина), изменения электролитного баланса определяли:  $K^+$  сыворотки крови – ионоселективным методом,  $Na^+$  сыворотки крови – потенциометрическим методом. Иммуноферментными методами определяли содержание ФНО- $\alpha$  с использованием набора реагентов «Альфа-ФНО – ИФА-БЕСТ» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск), содержание цистатина С в сыворотке крови человека – с использованием набора реагентов Human Cystatin C ELISA («BioVendor GmbH», Германия), ТФР- $\beta_1$  в сыворотке крови человека – с использованием тест-системы DRG TGF- $\beta_1$  ELISA (DRG International, Inc, Германия), содержание  $\beta_2$ -МГ в моче – с помощью набора DRG микроглобулин (beta-2) (EIA-1789) (DRG International, Inc, США). Исследования проводили на иммуноферментном анализаторе LabLine-90 (Австрия). Клиренс креатинина (ККр) определяли по формуле Кокрофта – Голта

$$ККр = \frac{88 \times (140 - \text{возраст, лет}) \times \text{масса тела, кг}}{72 \times \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}}$$

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием t-критерия Стьюдента. Корреляционные связи оценивали по коэффициенту корреляции рангов Спирмена.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования функции клубочковой, канальцевого аппарата почек, показателей электролитного баланса, ТФР- $\beta$  и ФНО- $\alpha$  представлены в таблице. У пациентов с ХСН

монстрировали степень клубочковой дисфункции почек при ХСН, чем такой привычный и менее показательный маркер, как уровень креатинина, что согласуется с данными [21–26].

*Показатели функции почек, уровень цитокинов у больных ХСН ишемического генеза и ХБП в сочетании с ХБП (M $\pm$ m)*

| Показатель                              | Контроль (n=20)   | ХСН (n=61)         | ХСН + ХБП (n=42)                 | p в группах сравнения |
|---|-------------------|--------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Креатинин в сыворотке крови, моль/л     | 0,083 $\pm$ 0,025 | 0,102 $\pm$ 0,008* | 0,138 $\pm$ 0,022 <sup>#</sup>   | < 0,05                |
| Клиренс креатинина, мл/мин              | 105,65 $\pm$ 5,20 | 76,65 $\pm$ 7,20*  | 54,4 $\pm$ 8,1 <sup>#</sup>      | <0,01                 |
| Цистатин С, мкг/мл                      | 835,6 $\pm$ 21,8  | 1239,2 $\pm$ 30,6* | 1532,01 $\pm$ 34,90 <sup>#</sup> | <0,05                 |
| K <sup>+</sup> сыворотки крови, моль/л  | 4,320 $\pm$ 0,056 | 4,42 $\pm$ 0,32    | 4,52 $\pm$ 0,34                  | >0,05                 |
| Na <sup>+</sup> сыворотки крови, моль/л | 135,40 $\pm$ 0,73 | 140,1 $\pm$ 3,5    | 152,50 $\pm$ 2,94*               | <0,05                 |
| $\beta_2$ -микроглобулин, мкг/мл        | 0,173 $\pm$ 0,016 | 0,27 $\pm$ 0,09*   | 0,37 $\pm$ 0,04 <sup>#</sup>     | <0,01                 |
| ТФР- $\beta_1$ в сыворотке крови, пг/мл | 42,1 $\pm$ 4,7    | 76,35 $\pm$ 6,20*  | 93,81 $\pm$ 9,96 <sup>#</sup>    | <0,01                 |
| ФНО- $\alpha$ в сыворотке крови, пг/мл  | 29,59 $\pm$ 3,25  | 43,88 $\pm$ 7,73*  | 51,68 $\pm$ 6,44 <sup>#</sup>    | <0,05                 |

*Примечание.* Достоверность различий по сравнению с контролем: \* p<0,05; # p<0,01.

ишемического генеза в отличие от контрольной группы уровень креатинина увеличился на 22,9 % (p<0,05), клиренс креатинина снизился на 27,4 % (p<0,05), уровень цистатина С повысился на 48,3 % (p<0,05). У больных ХСН с сопутствующей ХБП показатели клубочковой функции почек также достоверно отличались от показателей контрольной группы: уровень креатинина повысился на 66,3 % (p<0,01), клиренс креатинина снизился на 48,5 % (p<0,01), уровень цистатина С повысился на 83,3 % (p<0,01). Следует отметить более выраженное нарушение клубочковой функции почек у больных ХСН в сочетании с ХБП по сравнению с пациентами с ХСН. У значительного большинства больных с нефропатией её течение носило латентный или вялотекущий характер в случаях хронического пиелонефрита либо имело начальную протеинурическую стадию при диабетической нефропатии, которые определялись как ХБП I–II стадии. В литературе имеются многочисленные данные относительно диагностических ценностей биомаркеров (креатинин, цистатин С) и расчётного показателя (клиренс креатинина) для определения функционального состояния почек [18–22]. Согласно полученным результатам, наиболее выраженное отклонение от показателей контрольной группы продемонстрировали следующие биомаркеры: цистатин С, клиренс креатинина, которые более точно де-

Цистатин С – низкомолекулярный протеин, ингибитор протеаз, который продуцируется всеми ядросодержащими клетками во всех биологических жидкостях, выводится почками. Концентрация цистатина С обратно коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), является маркером дисфункции клубочков даже в том случае, если не происходит увеличения креатинина, и даёт более точное приближение к реальным значениям СКФ, чем уровень креатинина [21–22, 26–27]. В работах [25, 26] доказано, что цистатин С – сильный и независимый предиктор кардиальной смертности у пациентов с тяжёлой СН, имеющих нормальную или незначительно нарушенную функцию почек. Определение цистатина С является высокочувствительным методом диагностики дисфункции почек у больных с ХСН III–IV ФК с нормальным уровнем креатинина [6, 25, 28].

При анализе показателей электролитовывделительной функции почек в 1-й и 2-й группах больных установлено, что уровни натрия и калия в сыворотке крови находились в пределах нормы, однако у пациентов с сочетанием ХСН и ХБП по сравнению с больными ХСН без ХБП определялось достоверное увеличение уровня натрия в сыворотке крови на 12,6 % (p<0,05). Известны многочисленные нейрогуморальные факторы, регулирующие уровни экскреции натрия, в конечном результате натрий фильт-

руется в клубочках и реабсорбируется в канальцах почек. Существует тубулогломерулярное взаимодействие, согласно которому изменение клиренса креатинина прямо пропорционально изменению реабсорбции  $\text{Na}^+$  в проксимальных канальцах [2]. Полученные результаты свидетельствуют о более выраженном нарушении клубочково-канальцевого баланса с итоговой задержкой натрия в организме у пациентов с сочетанием ХСН ишемического генеза с ХБП. Доказательством этого может быть наличие положительной корреляционной зависимости между клиренсом креатинина, цистатином С и уровнем  $\text{Na}^+$  в сыворотке крови у больных ХСН ( $r_1=0,675$ ;  $r_2=0,498$ ;  $p<0,05$ ) и ХСН в сочетании с ХБП ( $r_1=0,685$ ;  $r_2=0,563$ ;  $p<0,05$ ).

В качестве показателя канальцевых функций почек в настоящем исследовании использовали уровень  $\beta_2$ -МГ в моче (таблица). У пациентов 1-й группы он превышал норму на 56,0 % ( $p<0,05$ ), 2-й – на 113,9 % ( $p<0,01$ ), различия значений  $\beta_2$ -МГ в моче между больными с ХСН и ХСН в сочетании с ХБП были достоверными ( $p<0,05$ ).

$\beta_2$ -МГ – низкомолекулярный белок поверхностных антигенов клеточных ядер, свободно проходит через мембрану почечных клубочков; 99,8 % его затем реабсорбируется в проксимальном отделе почечных канальцев. Нарушение функции почечных канальцев приводит к экскреции больших количеств  $\beta_2$ -МГ с мочой, поэтому его уровень в моче является маркером поражения проксимальных канальцев почек [20, 29, 30]. Увеличение уровня  $\beta_2$ -МГ в моче отмечено при ренопаренхимных, врождённых нефропатиях, а также при хронической почечной недостаточности вследствие первичного поражения почек [31, 32]. При ХСН повышение уровня  $\beta_2$ -МГ определено в единичных исследованиях [20, 30]. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении функций почечных канальцев при ХСН, которые существенно усугубляются наличием коморбидной первичной нефропатии. При изучении корреляционных связей у больных 1-й и 2-й групп определяется положительная корреляционная зависимость между  $\beta_2$ -МГ и уровнями цистатина С ( $r_1=0,56$ ;  $r_2=0,642$ ;  $r_3=0,531$ ;  $r_4=0,652$ ; ( $p<0,05$ ) и отрицательная – с показателями клиренса креатинина ( $r_1=-0,499$ ;  $r_2=-0,531$ ,  $r_3=-0,513$ ;  $r_4=-0,551$ ;  $p>0,05$ ). Учитывая, что степень повышения  $\beta_2$ -МГ больше, чем отклонение от нормы показателей клубоч-

ковых функций, можно полагать, что канальцевые функции при ХСН и ХСН с ХБП нарушаются раньше, чем клубочковые.

Состояние интерстициального матрикса почек контролируется нейrogормонами, цитокинами и факторами роста, из числа которых важная роль принадлежит ТФР- $\beta$ . В 1-й группе больных с ХСН коронарогенного генеза уровень ТФР- $\beta_1$  превышал норму на 81,4 % ( $p<0,05$ ), во 2-й группе – на 122,8 % ( $p<0,01$ ), различия между показателями ТФР- $\beta$  в обеих группах были достоверны ( $p<0,05$ ). Значения ТФР- $\beta_1$  в 1-й и 2-й группах прямо коррелировали с уровнями цистатина С ( $r_1=0,613$ ;  $r_2=0,621$ ;  $r_3=0,682$ ;  $r_4=0,69$ ;  $p>0,05$ ) и обратно – с показателями клиренса креатинина ( $r_1=-0,622$ ;  $r_2=-0,65$ ;  $r_3=-0,634$ ;  $r_4=-0,663$ ;  $p<0,05$ ). Имеются многочисленные публикации о положительной корреляции уровня ТФР с показателями гипертрофии миокарда при гипертонической болезни [29, 33–37], вместе с тем определению уровня ТФР- $\beta$  при ХСН посвящены единичные исследования [38, 39]. ТФР- $\beta$  является ключевым фактором в пролиферативной цепи не только в сердце и сосудах, но и при развитии нефросклероза; относится к классическим цитокинам, которые в активном состоянии стимулируют рост кардиомиоцитов и пролиферацию миофибробластов, одновременно оказывая на них антиапоптотическое влияние. В конечном итоге с ТФР- $\beta$  связывают развитие гипертрофии миокарда, интерстициального фиброза, снижение эластических свойств миокарда и сосудов [29, 33, 34, 36, 39]. Источником ТФР- $\beta$  в почках являются местные макрофаги, стимуляция и гиперэкспрессия ТФР- $\beta$  приводят к активации синтеза коллагена и других компонентов матрикса в почках. В связи с этим увеличение уровня ТФР- $\beta$  в крови больных с ХСН, которое коррелировало с показателями клубочковых функций, можно трактовать как признак активации системного пролиферативного процесса, происходящего как в сердце и сосудах, так и в интерстициальной ткани почек. Дополнительное увеличение ТФР- $\beta$  у пациентов с ХСН и ХБП по сравнению с ХСН без ХБП отражает связь фибропластических процессов в почках с гиперэкспрессией этого цитокинообразующего фактора, который регулирует процесс коллагеногенеза и нефросклеротических изменений в интерстициальной ткани почек.

Уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови определяли с целью установления роли неспеци-

фического воспаления в патогенезе дисфункции почек, обусловленной ХСН и сочетанием ХСН с ХБП. В группе больных ХСН ишемического генеза без первичной нефропатии уровень ФНО- $\alpha$  превышал норму на 48,3 % ( $p < 0,05$ ), у пациентов ХСН в сочетании с ХБП – на 74,7 % ( $p < 0,01$ ), различие между группами было статистически достоверно ( $p < 0,05$ ). Корреляционный анализ показателей гломерулярной функции почек с уровнем ФНО- $\alpha$  в обеих группах больных показал положительную связь ФНО- $\alpha$  с цистатином С ( $r_1 = 0,553$ ;  $r_2 = 0,59$ ;  $r_3 = 0,63$ ;  $r_4 = 0,65$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательную с клиренсом креатинина ( $r_1 = -0,54$ ;  $r_2 = -0,61$ ;  $r_3 = -0,58$ ;  $r_4 = -0,64$ ;  $p < 0,05$ ). Увеличение уровня ФНО- $\alpha$  при ХСН согласуется с результатами многочисленных исследований, подтверждающих иммуновоспалительную теорию патогенеза ХСН.

Рассматривается несколько гипотез, объясняющих экспрессию ФНО- $\alpha$  при ХСН: теория миокардиальной продукции, связанной с увеличением диастолического давления в левом желудочке и первичным поражением кардиомиоцитов, теория экстрамиокардиальной продукции цитокинов в периферических тканях и скелетной мускулатуре, которая стимулируется тканевой гипоксией и оксидативным стрессом, теория активации цитокиногенеза бактериальными эндотоксинами, проникающими в организм через стенки кишечника в связи с его повреждением из-за венозного застоя [9–13]. Составляющими неблагоприятного влияния цитокинов при ХСН являются отрицательный инотропный эффект, ремоделирование миокарда с необратимой дилатацией полостей и гипертрофией кардиомиоцитов, усиление процессов апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры, нарушение эндотелийзависимой дилатации артериол [9–10, 12]. В почках ФНО- $\alpha$  образуется в клетках различного типа – проксимальных тубулярных клетках, мезангиуме, клубочковых эпителиоцитах, эпителиальных клетках, при этом первичным источником образования ФНО- $\alpha$  являются моноциты/макрофаги. Стимулируют синтез ФНО- $\alpha$  в клетках почечной ткани симпатoadrenalовая система, ангиотензин II, который через NF- $\kappa$ B повышает экспрессию провоспалительных цитокинов, включая ФНО- $\alpha$ . В почках ФНО- $\alpha$  влияет на несколько клеточных функций: пролиферацию клеток, синтез других цитокинов и провоспалительных медиаторов

(хемокинов, молекул адгезии), что стимулирует фиброобразование и синтез внеклеточного матрикса. Увеличение уровня ФНО- $\alpha$  в почках определялось при экспериментальном нефрите. В клинических условиях повышение показателей ФНО- $\alpha$  в крови обнаружено при гипертензивной нефропатии [35], диабетической нефропатии [21], сочетании артериальной гипертензии и СД 2-го типа [21, 22], хроническом гломеруло-нефрите [40], хроническом пиелонефрите [14]. Также определена положительная корреляция уровня ФНО- $\alpha$  с прогрессированием нарушения функции почек и хронической почечной недостаточности [17, 21, 40].

Приведённые результаты указывают на субклинические нарушения функции почек при ХСН и ХСН в сочетании с ХБП, которые были выявлены при определении биомаркёров и расчётных показателей гломерулярной функции (цистатин С, креатинин, клиренс креатинина), маркёров тубулоинтерстициальных повреждений –  $\beta_2$ -МГ как показателя функции проксимальных канальцев и ТФР- $\beta$  – ростового фактора, отражающего активность интерстициального фиброза. Ведущие позиции в дисфункции почек и прогрессировании нефропатии занимают усиление коллагенообразования и фиброза интерстиция, которые стимулируются наряду с ангиотензином II, альдостероном, иммуновоспалением, ростовыми факторами, в том числе ФНО- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ . Корреляционные связи между показателями клубочковой функции почек с уровнями  $\beta_2$ -МГ в моче, ТФР- $\beta$ , ФНО- $\alpha$  в крови указывают на взаимодействие гломерулярной и тубулярной функций с активностью иммуновоспаления и интерстициального фиброза как при «застойной» почке вследствие ХСН ишемического генеза, так и у пациентов с ХСН с коморбидным фоном в виде латентной, начальной или вялотекущей нефропатии.

#### Выводы

Многофакторность патогенеза кардиоренального синдрома, развивающегося на фоне ХСН и сочетания ХСН с ХБП, обусловлена как целым рядом инициальных факторов – гипоксия почек, вазоконстрикция артериол, иммуновоспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, обеспечивающих формирование «застойной» почки, так и нарушением гломерулярной, канальцевой, электролитовыделительной функций почек с пролиферацией внеклеточного матрикса, развитием нефросклероза.

Перспективы исследования заключаются в фундаментальном изучении звеньев патогенеза субклинических нарушений функ-

ции почек и их ранней диагностики у больных ХСН с последующей терапевтической коррекцией данных состояний.

### Список литературы

1. Арутюнов Г. П. Патофизиологические процессы в почках у больных ХСН / Г. П. Арутюнов // Сердечная недостаточность. – 2008. – Т. 9, № 5 (49). – С. 234–249.
2. Renal impairment and outcomes in heart failure: Systematic review and meta-analysis / G. L. Smith, J. H. Lichtman, M. B. Bracken [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – № 47. – P. 1987–1996.
3. Резник Е. В. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (Обзор литературы) / Е. В. Резник, Г. Е. Гендлин, В. М. Гущина, Г. И. Сторожаков // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 13–24.
4. Березин А. Е. Кардиоренальный синдром / А. Е. Березин // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 359. – С. 24–31.
5. Reduced renal function in chronic heart failure: NT-pro BNP identifies very high risk patients (abstracts) / R. Poletti, T. Prontera, C. Passino [et al.] // Eur. Heart Failure. – 2010. – Vol. 9 (S1). – [325].
6. Kidney function evaluation and significance of kidney disorders in ischaemic heart failure patients / E. Nikolaykhuk, O. Berkovich, E. Shlyakhto [et al.] // Eur. Heart Failure. – 2010. – Vol. 9 (S1). – [1330].
7. Cardiorenal syndrome / C. Ronco, M. Haapio, A. A. House [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – № 52. – P. 1527–1539.
8. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardiorenal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative / C. Ronco, P. McCullough, S. D. Anker [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – № 31. – P. 703–711.
9. Bolger A. P. Tumor necrosis factor in chronic heart failure: a peripheral view on pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic implications / A. P. Bolger, S. D. Anker // Drugs. – 2000. – № 60 (6). – P. 1245–1257.
10. Насонов Е. Л. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли / Е. Л. Насонов, М. Ю. Самсонов // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 1 (4). – С. 139–143.
11. Волков В. И. Про- и противовоспалительные цитокины при сердечной недостаточности / В. И. Волков, Х. Н. Саламех, С. А. Серик // Укр. кардиол. журн. – 2002. – № 2. – С. 42–44.
12. Anker S. D. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview / S. D. Anker, S. von Haehling // Heart. – 2004. – № 90 (4). – P. 464–470.
13. Цитокины: Общебиологические и кардиальные эффекты / О. Н. Ковалева, Т. Н. Амбросова, Т. В. Ащеулова, С. В. Демьянец. – Харьков, 2006. – 226 с.
14. Нуртдинова Г. М. Уровни провоспалительных цитокинов у больных хроническим пиелонефритом и их изменения при комплексной терапии с применением иммуномодулятора – ликопида : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / Г. М. Нуртдинова. – Уфа, 2004. – 23 с.
15. Залкаева С. М. Иммунологические изменения и их значение при острой и хронической почечной недостаточности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / С. М. Залкаева. – Уфа, 2005. – 21 с.
16. The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited / G. Lennart Bongartz, Maarten Jan Cramer, Pieter A. Doevendans [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – № 26. – P. 11–17.
17. Рагимова Р. Р. Изучение некоторых цитокинов и иммунных параметров при хронической почечной недостаточности / Р. Р. Рагимова, Г. И. Азизова // Цитокины и воспаление. – 2009. – № 4. – С. 23–26.
18. Красовская Е. А. Канальцевые дисфункции при диабетической нефропатии // Эксперим. i клин. медицина. – 2005. – № 1. – С. 64–68.
19. Comparative prognostic value of glomerular filtration rate estimating formulas in chronic heart failure / G. Borelli, F. Bellini, I. Morelli [et al.] // Eur. Heart Failure. – 2010. – Vol. 9 (S1). – [866].
20. Damman K. Pathophysiological mechanisms contributing to renal dysfunction in chronic heart failure / K. Damman, Paul R. Kalra, H. Hans // J. Renal Care. – 2010. – № 36. – P. 18–26.
21. Роль цистатина С в оценке взаимосвязи функционального состояния почек и воспаления у больных артериальной гипертонией и диабетом 2 типа / С. В. Виллевалде, Н. И. Гудгалис, Х. В. Исикова В. В. [и др.] // Клин. фармакология и терапия. – 2009. – № 1. – С. 21–25.
22. Гудгалис Н. И. Состояние функции почек у больных с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа и ее взаимосвязь с показателями неспецифического воспаления : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / Н. И. Гудгалис. – М., 2009. – 20 с.

23. Reinhard M. Biological variation of cystatin C and creatinine / M. Reinhard, E. J. Erlandsen, E. Randers // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2009. – № 69 (8). – P. 831–836.
24. Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check / A. Grubb // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2010. – № 70 (2). – P. 65–70.
25. Биомаркер поражения почек цистатин «С» ассоциирован с тяжестью сердечной недостаточности у больных с нарушением систолической функции левого желудочка / Е. Ю. Панфилова, Н. Е. Резниченко, Е. Н. Данковцева [и др.] // Кремлевская медицина. Клин. вестник. – 2010. – № 2. – С. 38–41.
26. Вельков В. В. Современная лабораторная диагностика ренальных патологий: от ранних стадий до острой почечной недостаточности / В. В. Вельков, О. И. Резникова // Вестник Лаборатории ДНК-диагностики. – 2011. – № 1 (10). – С. 6–11.
27. Discrepancies between creatinine-based and cystatin C-based equations in estimating prevalence of stage 3 chronic kidney disease in an elderly population / P. Delanaye, E. Cavalier, A. Saint-Remy [et al.] // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2008. – № 2. – P. 1–6.
28. Trimetazidine, a metabolic modulator, preserves renal function in heart failure patients with coronary artery disease: a pilot study (abstracts) / P. Di Napoli, A. A. Taccardi, A. Barsotti [et al.] // Eur. J. Heart Failure. – 2009. – Vol. 9 (S1). – [140].
29. Механизмы формирования нефропатии при гипертонической болезни: клиническая и патофизиологическая значимость дисфункции сосудистого эндотелия / О. В. Коркушко, Р. Л. Кулинич, В. А. Визир [и др.] // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 4. – С. 32–34.
30. Иванов И. Г. Роль дисфункции эндотелия в развитии поражения почек у больных с хронической сердечной недостаточностью : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.04 «Внутренние болезни» / И. Г. Иванов. – СПб., 2010. – 17 с.
31. Зеленцова В. Л. Нефропатии перинатального периода, особенности течения, исходы : автореф. дис. ... докт. мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / В. Л. Зеленцова. – Екатеринбург, 2003. – 47 с.
32. Клиническое значение определения белков в моче для ранней диагностики рефлюкс-нефропатий у детей / Б. М. Махачев, А. А. Корсунский, И. М. Османов [и др.] // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 21–27.
33. Паунова С. С. Патогенетические основы нефросклероза (Обзор литературы) / С. С. Паунова // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 130–135.
34. Біла Н. В. Роль трансформуючого фактора росту- $\beta_1$  і тканинного інгібітора металопротеїназ-1 у формуванні структурних змін міокарда при артеріальній гіпертензії / Н. В. Біла // Лабораторна діагностика. – 2005. – № 3 (33). – С. 6–9.
35. Кожанова Т. А. Особенности цитокинового профиля у больных артериальной гипертензией с проявлениями ремоделирования сердца / Т. А. Кожанова, А. В. Ушаков, А. А. Гагарина // Тер. мед.-биол. вестник. – 2010. – Т. 13, № 1 (49). – С. 102–105.
36. Ибрагим Муса Маник. Роль трансформирующего фактора роста- $\beta_1$ , оксида азота и металлопротеиназы в формировании гипертензивного сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.11 «Кардиология» / Ибрагим Муса Маник. – Харьков, 2010. – 20 с.
37. Курумова К. О. Факторы фиброза, эндотелиальной дисфункции и гемостаза у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.02 «Эндокринология» / К. О. Курумова. – М., 2010. – 25 с.
38. Князева Л. А. Уровень трансформирующего фактора роста в сыворотке крови больных ИБС на фоне СД 2 типа / Л. А. Князева // Матер. Рос. научн. форума «Кардиология». – М., 2005. – С. 82–83.
39. Хлопонин Д. П. Анализ возможных механизмов фармакологической реверсии кардиального ремоделирования при хронической сердечной недостаточности : автореф. дис. ... докт. мед. наук : спец. 14.00.25 «Фармакология» / Д. П. Хлопонин. – Ростов-на-Дону, 2009. – 35 с.
40. Алексеенко Р. В. Роль прозапальных цитокинов у прогресуванні діабетичної нефропатії : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Р. В. Алексеенко. – Харків, 2007. – 20 с.

**Ю.О. Михайлова**

#### **РІВНІ ЦИСТАТИНУ С, $\beta_2$ -МІКРОГЛОБУЛІНУ, ТФР- $\beta$ , ФНП- $\alpha$ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ**

У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) і поєднанням ХСН з хронічною хворобою нирок (ХХН) проаналізовано ступінь і характер порушень клубочкової, електролітовидільної, каналцевої функцій нирок, їх зв'язок з активністю імунзапалення і формуванням інтерстиціального фіброзу. У пацієнтів з ХСН відбувається виражене підвищення рівнів цистатину С,  $\beta_2$ -мікроглобуліну, ФНП- $\alpha$ , трансформуючого фактора росту- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), креатиніну, зниження кліренсу креатиніну. Рівні даних показників достовірно збільшуються в групі хворих з супутньою ХХН. Субклінічні порушення функції нирок при ХСН і поєднанні ХСН з ХХН пере-

бігають з більш раннім порушенням канальцевих функцій у порівнянні з клубочковими. Провідні позиції в дисфункції нирок і прогресуванні нефропатії займає посилення колагеноутворення і фіброзу інтерстицію, які стимулюються імунозапаленням, ростовими факторами, у тому числі ФНП- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ .

*Ключові слова:* кардіоренальний синдром, маркери тяжкості ХХН, цитокіни.

*I.A. Mykhailova*

**LEVELS OF CYSTATIN C,  $\beta_2$ -MICROGLOBULIN, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  IN CHRONIC HEART FAILURE AND CHRONIC HEART FAILURE ACCOMPANIED BY CHRONIC KIDNEY DISEASE**

The severity and origin of the violations of glomerular, tubular kidney function, changes of electrolyte balance and their connection with the activity and the formation of immune inflammation and interstitial fibrosis in patients with chronic heart failure (CHF) and CHF accompanied by chronic kidney disease (CKD). In patients with CHF is expressed increased levels of cystatin C,  $\beta_2$ -microglobulin, tumor necrosis factor- $\alpha$ , transforming growth factor- $\beta$ , creatinine, creatinine clearance decrease. The levels of these markers significantly increased in patients with concomitant CKD. Subclinical renal dysfunction in heart failure and heart failure associated with CKD present with an earlier violation of tubular function as compared with the glomerular. Leading positions in renal dysfunction and the progression of kidney disease are interstitial fibrosis and formation of collagen which stimulated by immune inflammation, growth factors, including TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ .

*Key words:* cardiorenal syndrome, markers of severity of CKD, cytokines.

*Поступила 22.12.11*

УДК 616.72-002.77-085.37

*Л.В. Журавлёва, В.А. Федоров, Н.К. Александрова, Н.В. Ерахторина\**

*Харьковский национальный медицинский университет*

*\*КУОЗ ОКБ – ЦЭМП и МК*

## **ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В РЕВМАТОЛОГИИ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Рассмотрены данные клинических исследований использования различных лекарственных средств: инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта и других, у больных ревматоидным артритом. Приведены схемы лечения, отмечены побочные эффекты после проведённой терапии.

*Ключевые слова:* биотерапия, ревматология, ревматоидный артрит.

Биологические препараты стали привлекать всё большее внимание специалистов, так как оказались эффективными при лечении ряда заболеваний в ревматологии, в частности ревматоидного артрита. В настоящее время применение биологических препаратов в медицине проводится на основе нормативных соглашений, принятых в 2009 г. (Update consensus statement on biological agents for treatment of rheumatic diseases) и дополненных в обновлённом консенсусе о применении биологических препаратов в лечении ревматических болезней (2010 г.).

К биологическим эффектам терапии ревматических заболеваний относят:

- нейтрализацию факторов некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ): инфликсимаб (химерные антитела), адалимумаб (человеческие антитела), голимумаб (человеческие антитела), этанерцепт (растворимые рецепторы p75);
- нейтрализацию активности интерлейкина-1 (ИЛ-1): анакира (антагонисты рецепторов ИЛ-1), рилонацепт (растворимые рецепторы к ИЛ-1);
- антиВ-клеточную терапию: ритуксимаб (МабТера);
- торможение взаимодействия иммунноклеточных компонентов: абатацепт, алефасепт.

При этом в литературе появились противоречивые данные относительно эффективности и безопасности применения различных биологических препаратов.

Основой современной биологической терапии ревматоидного артрита, существен-

но изменившей всю систему лечения этого заболевания, является применение антагонистов ФНО- $\alpha$  [1–3]. Препараты этого класса в наибольшей степени соответствуют представлениям о болезнеконтролирующих средствах, поскольку значительно уменьшают непосредственные проявления артрита и существенно тормозят деструкцию суставов, приводя к развитию ремиссии заболевания с недостижимой ранее частотой [4].

К биологическим эффектам антиФНО-терапии относят: подавление продукции цитокинов и хемокинов в суставах (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и др.); снижение в сыворотке уровня ИЛ-1, ИЛ-6, фактора роста эндотелия сосудов, хемокинов и белков острой фазы; снижение количества нейтрофилов в суставах; предотвращение разрушения кости и хряща; снижение уровня ревматоидного фактора.

В 2003 г. в Украине был зарегистрирован первый биологический препарат, представляющий собой химерные моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$  – Ремикейд (инфликсимаб). Биологическая терапия с использованием антигуморнекротических препаратов в значительной степени изменила подходы к лечению некоторых ревматических болезней [5–7].

Целью работы было обобщить данные литературы об использовании биопрепаратов для лечения ревматических заболеваний.

При проведении многоцентровых исследований [8] была показана эффективность лечения ремикейдом ( $n=20$ ) и медленнодействующими модифицирующими средств-

© Л.В. Журавлёва, В.А. Федоров, Н.К. Александрова, Н.В. Ерахторина, 2012

вами – метотрексатом ( $n=8$ ), лефлуномидом ( $n=16$ ), сульфасалазином ( $n=9$ ), мофетила микофенолатом ( $n=7$ ). Доза ремікейда була стандартною – 3 мг/кг, продовжителюність спостереження – від 3 до 3,5 років). Тільки четверо пацієнтів були серонегативними, рівень ревматоїдного фактора крові склав  $(193,92 \pm 552,88)$  ед/мл. Достовірних відмінностей між групами за віком, тривалістю захворювання, початковому рівню С-реактивного білка (СРБ) і активності захворювання до початку терапії не було ( $p > 0,1$ ). Крім того, під спостереженням перебувало семеро пацієнтів з анкілозуючим спонділоартритом і четверо з псоріатичним артритом. У всіх пацієнтів проведено курси низькодозової терапії (3 мг/кг) [4].

При застосуванні базисних препаратів клінічне покращення за критеріями EULAR (dDAS 28  $> 0,6$ ) досягнуто у 50 % пацієнтів, в контрольній групі – у двох (33,3 %) хворих. При застосуванні біологічної терапії (ремікейд) у трьох (15 %) пацієнтів з ревматоїдним артритом не було досягнуто клінічного покращення, і лікування було припинено. У двох хворих лікування припинено через появу побічних ефектів (міопатія, підвищення АЛат  $> 1,5$  N). Таким чином, клінічна ефективність склала 83,9 %. Максимальна ефективність була в групі пацієнтів з анкілозуючим спонділоартритом (у всіх семерох хворих).

При вивченні структуромодифікуючого впливу (за даними рентгенографії методом Шарпа – Ван дер Хейде) відзначено, що застосування інфліксимаба призвело до «оживлення» ерозій – швидкість утворення нових ерозій була від'ємною. Серед інших препаратів найкраще вплив на збереження структури суглоба мав метотрексат. Середня швидкість утворення нових ерозій при відсутності прийому базисних засобів (група контролю) склала близько 10 в рік.

За результатами цього дослідження були зроблені наступні висновки.

Підтверджено висока ефективність біологічного антигуморекротичного препарату Ремікейда (близько 84 %). Порівняння ефективності інфліксимаба з монотерапією базисними препаратами було на користь антицитокінового препарату як за впливом на клінічну активність захворювання, так і за переносимістю. Ремікейд не тільки володіє структурозахищальним

впливом, але й єдиним приводить до зупинення кісткових ерозій. Залишається нез'ясованим факт відсутності ефекту у ряду пацієнтів з початком високої активності захворювання. В зв'язі з виявленою структурозахищальною і навіть структурооживляючою активністю ремікейда слід призначати препарат в більш ранні терміни захворювання для запобігання ранній інвалідизації. Тому представляється важливою розробка методів прогнозування ефективності біологічних препаратів.

Іншим препаратом, який представляє собою моноклональні антитіла, що зв'язують рецептори ІЛ-6, – тоцилізумаб (tocilizumab), виявився також ефективним у хворих з ревматоїдним артритом.

В 2008 р. були опубліковані результати рандомізованого подвійного сліпого плацебоконтрольованого дослідження тоцилізумаба [9]. Дослідження OPTION (Ocilizumab Pivotal Trial in methotrexate Inadequate responders) проводилося в 73 центрах 17 країн. В дослідження було включено 623 пацієнта з встановленим за критеріями Американської асоціації ревматологів (ACR) ревматоїдним артритом середньої або високої активності, тривалістю не менше 6 місяців, з неповним відкликом на терапію метотрексатом.

Через 24 тижні значно більше хворих в групах активної терапії досягли первинної кінцевої точки ACR20: 59 % в групі, що отримувала 8 мг/кг тоцилізумаба, 48 % в групі, що отримувала 4 мг/кг, проти 26 % в групі контролю (відношення шансів (ОШ) тоцилізумаба проти плацебо – 4,0;  $p < 0,0001$  і ОШ 2,6;  $p < 0,0001$  відповідно для 8 і 4 мг/кг). Також при терапії тоцилізумабом в порівнянні з контролем частіше відзначалися відповіді ACR50 (при 8 мг/кг – 44 %, при 4 мг/кг – 31 % проти 11 % в контролі; ОШ 6,6 і 3,8 відповідно; обидва  $p < 0,0001$ ) і ACR70 (при 8 мг/кг – 22 %, при 4 мг/кг – 12 % проти 2 % в контролі; ОШ 14,2 і 7,0 відповідно; обидва  $p < 0,0001$ ). Ремісії за DAS28 відповідно групам, що отримували тоцилізумаб в кількості 8 і 4 мг/кг і плацебо, досягли 27, 13 і 0,8 % пацієнтів (ОШ 45,0 і 18,8;  $p < 0,0001$  і  $p = 0,0002$ ), хорошого відклику за EULAR – 38, 21 і 3 % (обидва  $p < 0,0001$  проти плацебо). Середній рівень СРБ і СОЕ нормалізувалися тільки в групі, що отримувала 8 мг/кг тоцилізумаба, вже через два тижні і збереглися на нормальному рівні

до конца исследования. В обеих группах активной терапии отмечено значительное снижение концентрации амилоида А и значительное увеличение уровня гемоглобина в сравнении с контролем. Более существенное улучшение функционального и ментального статуса зафиксировано по всем опросникам в группах активного лечения.

Несколько больше участников из групп, получавших тоцилизумаб, доложили о развитии, по крайней мере, одного побочного события: 69 % в группе, получавшей его в количестве 8 мг/кг, 71 % в группе, получавшей 4 мг/кг, против 63 % в группе плацебо (различия недостоверны). Наиболее частыми из серьёзных побочных явлений, приведших к отказу от терапии, были инфекции (один пациент из группы, получавшей 4 мг/кг; два – из группы, получавшей 8 мг/кг, один – из группы плацебо) и нарушение функции печени (6, 7 и 1 случай соответственно). За время исследования не зафиксировано ни одного случая туберкулеза.

На основании изложенного были сделаны следующие выводы.

В данном относительно небольшом рандомизированном испытании фазы III получены доказательства клинической эффективности ингибитора рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом умеренной и высокой активности с предшествующим недостаточным ответом на терапию метотрексатом. Требуется более длительный период наблюдения для оценки устойчивости полезного эффекта данного биопрепарата, его влияния на структурное повреждение суставов и долгосрочных проблем безопасности [1]. При этом также отмечалось, что при применении данных препаратов имеется ряд серьёзных недостатков.

Не установлены оптимальный препарат или комбинация препаратов, которые следует применять в начале лечения.

Не отработаны критерии замены базисных средств и оптимальные препараты при смене протокола.

Не установлена оптимальная последовательность терапевтических «сегментов».

В настоящее время в мире официально разрешены и широко применяются три антагониста ФНО- $\alpha$ : инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб. Адалимумаб (хумира) занимает среди них особое положение. Прежде всего, в отличие от химерного антитела инфликсимаба (25 % мышинового белка) он является генно-инженерным моноклональным антителом к ФНО- $\alpha$ , состоящим полностью из че-

ловеческого белка, и соответствует по своему строению человеческому иммуноглобулину G1. Такая структура позволяет рассчитывать на лучшую переносимость препарата.

Адалимумаб блокирует не только циркулирующий, но и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО- $\alpha$ . В результате происходит лизис клеток, содержащих ФНО- $\alpha$  на своей мембране. В США для лечения ревматоидного артрита адалимумаб был разрешен в 2002 г., в Европейском Союзе – в 2003 г. В России его применение началось с 2007 г. В Украине данный препарат используется около двух лет. В отличие от инфликсимаба он разрешён в качестве монотерапии (без комбинирования с метотрексатом). Препарат вводится подкожно. Рекомендуемая доза у взрослых составляет 40 мг подкожно один раз в две недели. У некоторых больных, не получающих метотрексат, может быть достигнут дополнительный эффект при увеличении кратности применения хумиры до 40 мг один раз в неделю.

В первом же исследовании было показано, что яркий лечебный эффект адалимумаба при ревматоидном артрите достигается у большинства больных уже через 1–7 дней и длительно сохраняется при продолжающемся лечении. У 66 больных, обследованных рентгенологически через 12 месяцев, признаков прогрессирования суставной деструкции не было. Переносимость препарата оказалась очень хорошей – сопоставимой с переносимостью плацебо [5].

Для внедрения адалимумаба в широкую практику большое значение имело двойное слепое исследование ARMADA, которое длилось в течение 24 недель. У больных активным ревматоидным артритом, включённых в это исследование (271 человек), наблюдался недостаточный эффект от монотерапии метотрексатом. Добавление к терапии метотрексатом адалимумаба в дозах от 20 до 80 мг подкожно каждую неделю показало достоверное, быстрое и продолжительное уменьшение активности заболевания по сравнению с назначением плацебо. Оценка лечебного эффекта по достижении 20% -ного улучшения в соответствии с критериями АКР20 продемонстрировала достоверно более высокий процент улучшения у больных, получавших адалимумаб в дозах 20, 40 или 80 мг/нед плюс метотрексат (47,8; 67,2 и 65,8 % соответственно), по сравнению с группой плацебо плюс МТХ (14,5 %). Значительное (70% -ное) улучшение по критерию АКР наблюдалось досто-

верно чаще в группах больных, получавших адалимумаб в дозах 40 и 80 мг/нед (26,9 и 19,2 % соответственно), по сравнению с плацебо (4,8 %). Переносимость адалимумаба в данном исследовании также была сопоставима с переносимостью плацебо [6, 10].

После завершения двойного слепого периода наблюдения значительная часть пациентов (в том числе получавших плацебо) была переведена на открытое назначение адалимумаба по 40 мг каждые две недели совместно с метотрексатом. Из 262 больных лечение было отменено из-за неэффективности у 8 %, из-за побочных эффектов у 12 % и вследствие других причин у 18 %. Сто сорок семь пациентов завершили 4-летний период лечения и поддерживали достигнутый результат в течение не менее 6 месяцев, 78 % из них продемонстрировали не менее чем 20% -ное улучшение по критериям АКР; 43 % достигли состояния клинической ремиссии, что следует расценивать как исключительно высокий результат [6].

К наиболее частым побочным эффектам адалимумаба относятся инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, тошнота, ринит и кожная сыпь [7].

В ряде работ было показано достоверное уменьшение рентгенологического прогрессирования у больных ревматоидным артритом при назначении адалимумаба в различных дозах как при монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Так, авторы [11, 12] проанализировали результаты терапии адалимумабом 619 пациентов с активным ревматоидным артритом и недостаточным лечебным эффектом метотрексата. Двести семь больных на фоне продолжающегося приёма метотрексата получали 40 мг адалимумаба каждые две недели, 212 – адалимумаба по 20 мг каждую неделю и 200 – плацебо. Через 52 недели средний показатель рентгенологического прогрессирования по методу Шарпа составил 0,1 среди получавших 40 мг адалимумаба; 0,8 – среди получавших 20 мг этого препарата и 2,7 – в группе плацебо, причем различия между всеми группами оказались высокодостоверными. Клинический эффект в группах, получавших адалимумаб, также оказался достаточно высоким. Интересно, что количество побочных эффектов, в том числе серьезных, во всех группах было сопоставимым, хотя серьезные инфекции чаще встречались при назначении адалимумаба в сочетании с метотрексатом, чем при монотерапии метотрексатом [12].

В работе [13] проанализирован терапевтический эффект адалимумаба у 899 больных ревматоидным артритом, которые ранее были вынуждены отменить инфликсимаб и/или этанерцепт. Главными причинами отмены явились отсутствие улучшения с самого начала лечения (195 пациентов), развитие вторичной неэффективности (327 больных) и непереносимость (190 пациентов). В результате 12-недельного назначения адалимумаба 60 % больных обнаружили 20% -ное улучшение по критериям АКР и 33 % больных – 50% -ное. У 12 % пациентов степень улучшения соответствовала клинической ремиссии.

Переносимость адалимумаба была вполне удовлетворительной. Таким образом, на лечебный эффект этого препарата можно рассчитывать и у тех больных, которым назначение других блокаторов ФНО- $\alpha$  оказалось невозможным.

К аналогичным выводам пришли авторы [11], проанализировавшие эффект адалимумаба у 74 пациентов с ранним (менее двух лет) ревматоидным артритом, включённых в крупное исследование DEO19 (исходно в него вошли 618 больных с разными сроками болезни). Пятьдесят пять больных получали адалимумаб, 19 – плацебо. В группе больных ранним ревматоидным артритом, получавших адалимумаб по 40 мг каждые две недели, лечебный эффект АКР20, АКР50 и АКР70 был достигнут соответственно у 70, 59 и 41 %. У пациентов с поздним ревматоидным артритом эти показатели оказались заметно ниже – 62, 36 и 18 % соответственно. Среди пациентов с ранним ревматоидным артритом после лечения адалимумабом у 25 % не было болезненных суставов, у 38 % суммарный показатель функционального состояния HAQ был равен нулю. В группе позднего артрита соответствующие показатели оказались существенно меньше – 9 и 15 %. Таким образом, назначение адалимумаба больным ранним ревматоидным артритом оказалось более эффективным, чем назначение его на поздней стадии болезни. Обращает внимание, что по сравнению с монотерапией метотрексатом комбинация адалимумаба и метотрексата более выражено тормозила деструкцию суставов как при раннем, так и при позднем ревматоидном артрите.

В работе [14] проанализировано влияние лечения адалимумабом на утрату трудоспособности больными ранним ревматоидным

артритом. В многоцентровом рандомизированном исследовании, продолжавшемся один год, приняли участие 148 пациентов. Через 56 недель после начала терапии среди получавших комбинацию адалимумаба и метотрексата потеряли работу 14 из 75 больных, а среди получавших монотерапию метотрексатом значительно больше – 29 из 73. Кроме того, у лечившихся адалимумабом пациентов значительно улучшились и общее состояние, функциональные возможности и качество жизни. Следует отметить, что и среди большой группы больных ревматоидным артритом независимо от длительности заболевания лечение адалимумабом также приводило к значительно меньшим потерям трудоспособности, чем лечение традиционными базисными препаратами [14–16].

Применение различных схем активной терапии раннего ревматоидного артрита показало, что наилучшие результаты получены, в частности, при комбинированном назначении антагонистов ФНО- $\alpha$  и метотрексата. Комбинация этих препаратов приводила к существенному улучшению клинических и рентгенологических показателей по сравнению с изолированным назначением каждого из этих препаратов. Из признанных антагонистов ФНО- $\alpha$  в таких исследованиях использовались, в частности, инфликсимаб и этанерцепт. В то же время ни в одной из работ [14–16] ранее не проводился сравнительный анализ всех трёх сопоставляемых вариантов – монотерапии антагонистом ФНО- $\alpha$  и метотрексатом, а также их сочетанного назначения при лечении больных, которые ранее не получали метотрексат. Это обстоятельство снижало точность оценки полученных результатов. Исследование PREMIER [17] было первым, в котором указанное ограничение было устранено. В это двойное слепое исследование вошли 799 больных ранним (длительность болезни не более трёх лет) и очень активным ревматоидным артритом, которые ранее не получали метотрексат. Все пациенты имели не менее восьми воспалённых и десяти болезненных суставов, высокий уровень СРБ (более 1,5 мг %), СОЭ не менее 28 мм/ч. Кроме того, они должны были быть положительными по содержанию ревматоидного фактора либо иметь хотя бы одну костную эрозию. Больные были рандомизированы на три группы. Одна из них ( $n=257$ ) получала метотрексат до 20 мг/нед, вторая ( $n=274$ ) – адалимумаб по 40 мг каж-

дые две недели, третья ( $n=268$ ) – комбинацию этих препаратов. Длительность лечения составляла два года. Важно подчеркнуть, что средняя длительность ревматоидного артрита в каждой группе составляла менее одного года, и у 57 % всех больных она была менее 6 месяцев.

В результате было установлено, что комбинированное назначение адалимумаба и метотрексата больным ранним ревматоидным артритом оказалось достоверно эффективнее, чем монотерапия данными препаратами. Среди получавших адалимумаб двухлетний период лечения смогли завершить 60,9 % больных, метотрексат – 65,8 %, их комбинация – 75,7 %. Количество выбывших в связи с неэффективностью составило 19,0; 17,9 и только 4,9 % соответственно. По всем показателям лечебного эффекта (АКР20, АКР50, АКР70 и АКР90) комбинированная терапия существенно превосходила монотерапию адалимумабом и метотрексатом как через один год, так и через два года лечения. При комбинированном назначении препаратов ремиссия ревматоидного артрита (показатель DAS28 < 2,6) к концу второго года терапии развилась у 49 % пациентов, а при монотерапии – у 25 % в каждой из групп ( $p < 0,001$ ). Аналогичным образом значительное клиническое улучшение, определяемое как сохранение 70%-ного улучшения по критерию АКР в течение шести последовательных месяцев, при назначении адалимумаба зарегистрировано у 25 % больных, метотрексата – у 27 %, их комбинации – у 49 % ( $p < 0,001$ ). Следует отметить достоверно более выраженное торможение рентгенологического прогрессирования ревматоидного артрита в результате сочетанного применения адалимумаба и метотрексата. К концу первого года лечения прогрессирование в данной группе составило 1,3 ед. Шарпа, к концу второго – всего 1,9 ед. В то же время при монотерапии адалимумабом соответствующие цифры составили 3,0 и 5,5, а при монотерапии метотрексатом оказались максимальными – 5,7 и 10,4. Потеря костной массы у больных в этом исследовании, рассчитанная по плотности пястной кости, также была минимальной при комбинации препаратов и максимальной при монотерапии метотрексатом [18].

У пациентов, получающих адалимумаб в сочетании с метотрексатом, было достоверно меньше дней нетрудоспособности, чем среди лечившихся только метотрексатом. Кроме того, 21 % больных, лечившихся

комбинацией препаратов, смогли за время терапии улучшить свой рабочий статус.

Общая частота побочных эффектов, в том числе серьёзных, при рассматриваемых вариантах лечения существенно не различалась. Однако инфекционные заболевания достоверно чаще зарегистрированы при комбинированном назначении адалимумаба и метотрексата.

Таким образом, комбинированная терапия больных ранним ревматоидным артритом адалимумабом и метотрексатом по своему клиническому эффекту приблизительно в два раза превосходила монотерапию этими препаратами и ещё более выражено тормозила суставную деструкцию. При сопоставлении результатов монотерапии адалимумаб по клиническим показателям существенно не отличался от метотрексата, но значительно эффективнее тормозил суставную деструкцию. Переносимость рассмотренных схем терапии в целом может быть признана вполне удовлетворительной. Тем самым исследование PREMIER продемонстрировало, что использование адалимумаба в терапии раннего и очень активного ревматоидного артрита в сочетании с метотрексатом позволяет добиться очень высоких результатов (клиническая ремиссия у половины больных) и заслуживает более широкого применения в ревматологической практике.

Введение в терапию раннего ревматоидного артрита адалимумаба в сочетании с метотрексатом открывает новые перспективы для лечения этой стадии заболевания [4]. Адалимумаб является новым высокоэффективным и хорошо переносимым биологиче-

ским антицитокиновым препаратом, позволяющим добиться успеха даже после предшествующей неэффективности или непереносимости других антагонистов ФНО- $\alpha$ . Можно обоснованно предполагать, что его более широкое применение при раннем ревматоидном артрите позволит существенно затормозить дальнейшее прогрессирование ревматоидного процесса и вызвать ремиссию у значительной части пациентов.

В ревматологическом отделении ОКБ (КУОЗ ОКБ – ЦЭМП и МК) Харькова (база кафедры внутренней медицины № 3 ХНМУ) биологическая терапия была включена в схемы лечения 15 больных анкилозирующим спондилоартритом, трёх больных ревматоидным артритом и двух – псориатическим артритом. В основном использовали ремикеид. Двум больным анкилозирующим спондилоартритом, при лечении которых не был достигнут достаточный эффект после двух курсов применения ремикеида, была назначена хумира (также двумя курсами), с помощью которой удалось остановить прогрессирование патологического процесса.

Таким образом, после применения биологических препаратов практически у всех больных прекратилось прогрессирование суставной деструкции, снизился болевой синдром и увеличился объём движений в суставах. Из побочных эффектов у одного больного отмечалось появление аллергической сыпи после применения ремикеида.

Для полноценных выводов необходимо большее количество наблюдаемых больных, длительный период наблюдения для оценки действия препаратов, дальнейшее изучение вопросов безопасности их применения.

### Список литературы

1. Насонов Е. Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы / Е. Л. Насонов // Рус. мед. журн. – 2006. – № 8. – С. 573–577.
2. Насонов Е. Л. Перспективы применения полностью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли (адалимумаб) при ревматоидном артрите / Е. Л. Насонов // Клин. фармакотерапия. – 2007. – № 1. – С. 71–74.
3. Алекберова З. С. Адалимумаб в терапии ревматоидного артрита / З. С. Алекберова // Научн.-практ. ревматология. – 2007. – № 4. – С. 103–108.
4. Сигидин Я. А. Биологическая терапия в ревматологии / Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина. – М., 2007. – 180 с.
5. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease / B. Sands, F. Anderson, C. Bernstein [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350 (9). – P. 876.
6. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis / P. Rutgeerts, W. J. Sandborn, B. G. Feagan [et al.] // Colombel. Infliximab. – Wikipedia, the free encyclopedia – 2005.
7. Kavanaugh A. F. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines / A. F. Kavanaugh, C. T. Ritchlin // J. Rheumatol. – 2006. – Vol. 33 (7). – P. 21.

8. *StClaire E.W.* Active-controlled study of patients receiving infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis of early onset study group / E. W. StClaire, D. V. van der Heijde, J. S. Smolen // *Arthr. Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 3432–3443.
9. *Smolen J. S.* Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial / J. S. Smolen, A. Beaulieu, A. Rubbert-Roth // *Lancet.* – 2008. – March 22. – № 371. – P. 987.
10. Современные проблемы диагностики и лечения ревматических заболеваний / Л. В. Журавлева, Н. В. Ерахторина, Е. В. Ефимова, М. А. Лесовая // *Медицина сегодня и завтра.* – 2009. – № 3. – С. 40–42.
11. *Keystone E.C.* Role of adalimumab in the treatment of early rheumatoid arthritis / E. C. Keystone, D. Haraoui, V. P. Bykerk // *Clin. Exper. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 21. – suppl. 31. – P. 198–199.
12. Radiographic, clinical and functional outcomes of treatment with adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy / E. C. Keystone, A. F. Kavanaugh, J. T. Sharp [et al.] // *Radiographic. Arthr. Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 1400–1411.
13. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice / S. Bombardieri, A. A. Ruiz, P. Fardellone [et al.] // *Rheumatology.* – 2007. – advance access May 15. – doi<sup>10.1093.</sup> – *rheumatology.*-kem091
14. Adalimumab plus methotrexate improves work stability and reduces job loss in early rheumatoid arthritis (RA): Results of the PRevention of Work Disability (PROWD) study / V. Bejarano, M. Quinn, P. G. Conaghan [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – Suppl. II. – P. 176.
15. *Halpern M. T.* Impact of adalimumab on rheumatoid arthritis (RA) outcomes: Comparison of an open-label extension study and a registry-based control group / M. T. Halpern, M. Cifaldi, T. Quien // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – Suppl. II. – P. 171.
16. Человеческие моноклональные антитела к ФНО-альфа – препарат выбора для лечения тяжелого ювенильного ревматоидного артрита с увеитом / Е. И. Алексеева, К. Б. Исаева, Т. М. Бзарова [и др.]. *Вопросы современной педиатрии.* – 2010. – № 3. – С. 140–146.
17. The PREMIER Study. A multicenter, randomized, double-blind clinical study of combination therapy with adalimumab and methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate therapy / F. C. Breedveld, M. H. Weisman, A. F. Kavanaugh [et al.] // *Arthr. Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 26–37.
18. Anti-TNF treatment with adalimumab reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: Explorative analysis from the PREMIER study / M. Hoff, T. Kvien, J. Kaelvesten [et al.] // *Arthr. Rheum.* – 2007. – Vol. 56. – Suppl. – P. 152–153.

**Л.В. Журавльова, В.О. Федоров, Н.К. Александрова, Н.В. Ерахторина**

#### **ЗАСТОСУВАННЯ БІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У РЕВМАТОЛОГІЇ З ПОЗИЦІЇ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ**

Розглянуто дані клінічних досліджень застосування різних лікарських засобів: інфліксимабу, адалімумабу, етанерцепту та інших, у хворих на ревматоїдний артрит. Наведені схеми лікування, відмічені побічні явища після проведеної терапії.

**Ключові слова:** біотерапія, ревматологія, ревматоїдний артрит.

**L.V. Zhuravlyova, V.A. Fedorov, N.K. Aleksandrova, N.V. Erachtorina**

#### **USING OF BIOLOGICAL DRUGS IN RHEUMATOLOGY BY PRINCIPLES EVIDENCE-BASED MEDICINE**

This article is a general review about using different biological drugs in rheumatology. There are clinical investigations about using different drugs – etanercept, inliximab, adalimumab, anakira, retuksimab in patients with rheumatoid arthritis. Schemes of treatment, side-effects after therapy includes. in article.

**Key words:** bioteraphy, rheumatology, rheumatoid arthritis.

Поступила 26.10.11

УДК 616.24+616.233-002-036.12]-003.6-018.2-008.9

*В.А. Капустник, О.Г. Мельник*

*Харківський національний медичний університет*

## **ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ В СПОЛУЧНІЙ ТКАНИНІ ПРИ ПНЕВМОКОНІОЗІ І ХРОНІЧНОМУ ПИЛОВОМУ БРОНХІТІ**

Досліджено стан сполучної тканини у хворих на пневмоконіоз і хронічний пиловий бронхіт шляхом визначення в крові вмісту метаболітів, що беруть участь в її обмінних процесах. Виявлено суттєве зниження при пневмоконіозі співвідношення гексоза-ГАГ/гексоза-ГП, активності альфа-1-антитрипсину, альфа-2-макроглобуліну на фоні підвищення співвідношення зв'язаний оксипролін/вільний оксипролін, активності нейтрофільної еластази, плазмового фібронектину. При хронічному пиловому бронхіті встановлено суттєве підвищення співвідношення гексоза-ГАГ/гексоза-ГП, активності еластази на фоні зниження співвідношення зв'язаний оксипролін/вільний оксипролін, а також зміну в протеїназоінгібіторній системі з переважанням протеїназої активності.

**Ключові слова:** *пилові захворювання легень, сполучна тканина, метаболічні процеси.*

Значне місце в структурі легеневої патології займають професійні захворювання органів дихання. Останні є найбільш частою формою профпатології, тому що різні види промислових аерозолів превалюють за розповсюдженістю над іншими промисловими негативними факторами. Високу розповсюдженість серед осіб, які контактують з пилом, отримали пневмоконіоз і хронічний пиловий бронхіт (ХПБ) [1]. Питання патогенезу пилового процесу в легенях залишаються до кінця не з'ясованими, що обмежує проведення адекватної терапії, погіршує прогноз цих захворювань [2]. Запально-деструктивні процеси, викликані патологічною дією інгаляційних пошкоджуючих факторів, призводять до змін у стінці бронхіального древа, паренхімі легень, легневих судинах. В їх основі у більшості випадків лежать суттєві порушення метаболічних процесів у сполучній тканині [1]. Сполучній тканині належить важлива роль у забезпеченні динамічної стабільності метаболізму в організмі, реалізації міжклітинних, міжтканинних, міжорганних комунікативних взаємодій [3]. Тому викликає інтерес поглиблене вивчення можливих порушень стану сполучної тканини при пневмоконіозі і ХПБ. Деталізація такого важливого ланцюга дає можливість уточнити

уявлення про зміни, що відбуваються при цих захворюваннях, та визначити їх роль у патогенезі.

Метою даного дослідження було оцінити стан сполучної тканини у хворих на пневмоконіоз і ХПБ шляхом визначення в крові вмісту метаболітів, що беруть участь в її обмінних процесах.

**Матеріал і методи дослідження.** Було сформовано дві групи хворих з підтвердженим діагнозом пневмоконіоз і ХПБ. Пацієнти проходили обстеження й лікування в клініці Інституту гігієни праці та професійних захворювань Харківського національного медичного університету. Першу групу склали 67 хворих на пневмоконіоз, другу – 25 хворих на ХПБ. У контрольну групу увійшло 24 практично здорових особи. Хворі і практично здорові особи за віком і статтю були зіставлені.

Вміст загальних гексоз, гексозаглікозаміногліканів (ГАГ) і глікопротеїнів (ГП) у сироватці крові визначали за реакцією з орциновим реактивом фотометричним методом при довжині хвилі 540 нм [4]. Вміст сіалових кислот визначали за допомогою діагностичного набору «Сіалотест-80» (РеаХим, РФ) методом, що базується на реакції сіалової кислоти зі специфічним індикатором. Вміст вільного та зв'язаного окси-

проліну в сироватці крові оцінювали за методом Шараєва [5]. Активність еластази (КФ 3.4.21.37) у плазмі крові визначали за допомогою діагностичних тест-систем Human Elastase ELISA TEST KIT (Німеччина) імуноферментним методом. Активність альфа-1-антитрипсину, альфа-2-макроглобуліну в сироватці крові визначали комплексним методом з використанням субстрату N-бензоїл-L-аргінінпараїтроаніліду [6]. Вміст плазматичного фібронектину визначали за допомогою імуноферментної тест-системи. Для перевірки гіпотез щодо рівності генеральних середніх двох незалежних, незв'язаних вибірок використовували t-критерій Стюдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу варіант [7].

**Результати та їх обговорення.** У хворих на пневмоконіоз у сироватці крові спостігалася недостовірне збільшення порівняно з контролем рівня загальних гексоз на 33 % на фоні достовірного зменшення на 40 % гексоз, що входять до складу ГАГ (табл. 1).

цього індексу в останньому випадку переконливо вказує на метаболічні зсуви, зумовлені деструктивними процесами у сполучнотканинних структурах, зокрема інтерстиційного матриксу легеневої тканини. Тривалий запальний процес, що спостірається при ХПБ, викликає її деструкцію. Зменшення індексу гексоза-ГАГ/гексоза-ГП у хворих на пневмоконіоз скоріше свідчить про дезорганізаційні процеси у сполучнотканинних структурах і використання ГАГ у процесі формування колагенових волокон.

Вміст сіалових кислот при пневмоконіозі достовірно підвищувався на 26 % порівняно з контролем, що підтверджує наявність запального процесу (табл. 1). При ХПБ цей показник практично не змінювався, але залишався недостовірно зниженим на 15 % порівняно з показником при пневмоконіозі.

Пневмоконіоз являє собою інтерстиційне фіброзне захворювання легень. У фіброзну реакцію звичайно залучена активація фіб-

Таблиця 1. Вміст гексоз і сіалових кислот у сироватці крові хворих на пневмоконіоз і хронічний пиловий бронхіт (ХПБ) ( $M \pm m$ )

| Показник                 | Контроль (n=24) | Хворі на пневмоконіоз (n=67) | Хворі на ХПБ (n=25)       |
|--------------------------|-----------------|------------------------------|---------------------------|
| Загальні гексози, г/л    | 0,97±0,14       | 1,19±0,09                    | 1,98±0,23* <sup>#</sup>   |
| Гексози ГАГ, г/л         | 0,077±0,007     | 0,046±0,005*                 | 0,323±0,031* <sup>#</sup> |
| Гексози ГП, г/л          | 0,902±0,092     | 1,143±0,125*                 | 1,659±0,175* <sup>#</sup> |
| Сіалові кислоти, ммоль/л | 2,27±0,19       | 2,86±0,34*                   | 2,42±0,21                 |

Примітка.  $p < 0,05$ ; \* достовірність порівняно з контролем; <sup>#</sup> порівняно з хворими на пневмоконіоз. Тут і в табл. 2.

Вміст гексоз, що входять до складу ГП, при цьому мав тенденцію до достовірного збільшення на 27 %. Такі результати можуть вказувати на деякий спад синтезу протеогліканів. У хворих на ХПБ вміст загальних гексоз достовірно підвищувався порівняно з контролем у середньому на 104 % й залишався достовірно збільшеним і порівняно з пневмоконіозом на 66 %. Рівень гексоз у складі ГАГ суттєво підвищувався порівняно як з контролем, так і з пневмоконіозом відповідно в 4 і 7 разів. При цьому вміст гексоз у складі ГП підвищувався порівняно з контролем на 84 % та з пневмоконіозом на 45 %. При пневмоконіозі, як свідчать отримані дані, спостірається зменшення співвідношення гексоза-ГАГ/гексоза-ГП до (0,043±0,005) ум. од., у контролі (0,0862±0,009) ум. од., а при ХПБ, навпаки, збільшення до (0,192±0,021) ум. од. Збільшення

робластів легень, синтез і метаболізм компонентів сполучної тканини, зокрема колагену й еластину. В сироватці крові обстежуваних було визначено вміст вільного та зв'язаного оксипроліну. Так, у хворих на пневмоконіоз вміст вільного оксипроліну складав (19,65±2,14) мкмоль/л, у хворих на ХПБ – (16,72±1,54) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), а в контролі – (11,88±0,95) мкмоль/л; вміст зв'язаного оксипроліну – відповідно (24,15±2,74), (11,69±1,23) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) та (9,32±0,89) мкмоль/л.

У пацієнтів з пневмоконіозом виявлено підвищення вмісту як вільного, так і зв'язаного оксипроліну порівняно з контролем відповідно на 65 і 159 %. Такі результати свідчать про високу активність процесів синтезу колагену. Зв'язаний оксипролін крові розглядають як маркер синтезу цього білка сполучної тканини. Але у цих хворих

спостерігалось також і підвищення вільного оксипроліну – маркера розпаду колагену. Паралельне збільшення двох форм оксипроліну може свідчити про одночасне посилення синтезу й розпаду колагену. Співвідношення зв'язаний оксипролін/вільний оксипролін у хворих на пневмоконіоз достовірно підвищувалося й складало  $(1,21 \pm 0,16)$  ум. од., в контролі –  $(0,79 \pm 0,084)$  ум. од. Це означає переважання процесів синтезу колагену над активністю процесів його деградації. У пацієнтів з ХПБ вміст вільного та зв'язаного оксипроліну також достовірно збільшувався відповідно на 41 і 25 %. Такі результати свідчать про посилення катаболізму колагену та незначну активацію його анаболізму. Розрахунок у даному випадку співвідношення зв'язаний оксипролін/вільний оксипролін складає  $(0,71 \pm 0,073)$  ум. од., що підтверджує переважання деструктивних процесів.

Основним ферментом, що пошкоджує еластичні структури бронхолегеневої системи, є нейтрофільна еластаза, яка здатна викликати деградацію не тільки еластину, але й нативного колагену, протеогліканів дихальних шляхів [8]. При пневмоконіозі і ХПБ у плазмі крові виявлено достовірне збільшення активності еластази відповідно на 110 і 59 % порівняно з контролем. У хворих на пневмоконіоз активність залишалася збільшеною на 32 % порівняно з ХПБ (табл. 2).

Таблиця 2. Вміст еластази, альфа-1-антитрипсину, альфа-2-макроглобуліну, фібронектину в плазмі крові хворих на пневмоконіоз і хронічний пиловий бронхіт (ХПБ) ( $M \pm m$ )

| Показник                            | Контроль (n=24) | Хворі на пневмоконіоз (n=67) | Хворі на ХПБ (n=25)       |
|-------------------------------------|-----------------|------------------------------|---------------------------|
| Еластаза, нг/мл                     | 59,16±5,23      | 124,16±13,14*                | 94,02±10,17* <sup>#</sup> |
| Альфа-1-антитрипсин, мкмоль/(с·л)   | 10,12±1,08      | 6,27±0,69*                   | 7,43±0,71*                |
| Альфа-2-макроглобулін, мкмоль/(с·л) | 1,16±0,12       | 0,86±0,09*                   | 0,94±0,08*                |
| Фібронектин, нг/мл                  | 314,8±35,7      | 742,9±80,4*                  | 338,9±39,2 <sup>#</sup>   |

Ці результати збігаються з даними щодо стимулюючої активності нейтрофільної еластази на продукцію бронхіального секрету та здатності подавляти циліарну активність епітелію, поглиблюючи тим самим перебіг захворювання. Крім того, можна припустити, що нейтрофільна еластаза є одним з факторів розвитку фіброзу легеневої тканини у хворих на пневмоконіоз. Цей фермент є міцним активатором матриксних металопротеїназ, вплив яких сприяє розвитку склеротичних процесів і фіброзу [9].

В плазмі крові пацієнтів з пневмоконіозом і ХПБ спостерігалось зниження від-

повідно на 38 і 27 % порівняно з контролем основного інгібітора еластази – альфа-1-антитрипсину. Менш виразна динаміка спостерігалася й для активності альфа-2-макроглобуліну. Зниження останнього може бути зумовлено активацією протеолізу, зв'язуванням протеїназ та виведенням комплексу з кровоносного русла [10].

Відомо, що альвеолярні макрофаги здатні виділяти медіатори, що сприяють переміщенню в інтерстицій фібробластів, які продукують структури сполучної тканини з формуванням пневмофіброзу [11]. До таких медіаторів належить фібронектин – один з ключових білків міжклітинного матриксу, неколагеновий структурний глікопротеїн, що синтезується та виділяється у міжклітинний простір багатьма клітинами, зокрема фібробластами. У хворих на пневмоконіоз визначили достовірне збільшення рівня фібронектину в плазмі крові порівняно з контролем на 130 %. При цьому вміст фібронектину у хворих на ХПБ практично не відрізнявся від такого в контролі, але був достовірно зниженим порівняно з таким при пневмоконіозі на 54 % (табл. 2). Значне підвищення вмісту плазматичного фібронектину при пневмоконіозі переконливо свідчить про активацію процесів колагеноутворення. Це дозволяє розцінювати даний показник як предиктор ризику формування професійної легеневої патології.

У цілому аналіз отриманих результатів свідчить про суттєві порушення з боку сполучної тканини при досліджуваних професійних патологіях. Невід'ємними особливостями пневмоконіозу і ХПБ є тривалий запальний процес, недостатність матриксу сполучної тканини, дисбаланс у протеїназо-інгібіторній системі та між анаболічними і катаболічними процесами.

#### Висновки

1. Для хронічного пилового бронхіту домінуючим є розвиток деструктивних процесів у сполучнотканинних структурах брон-

холегенової системи, що підтверджується суттєвим підвищенням у крові співвідношення гексоза-ГАГ/гексоза-ГП, активності нейтрофільної еластази на фоні зниження співвідношення зв'язаний оксипролін/вільний оксипролін, а також зміною у протеїназоінгібіторній системі з переважанням протеїназоної активності.

2. Для пневмоконіозу домінуючим є фіброгенез на фоні дисбалансу в протеїназоінгібіторній системі, між ана- та катаболічними процесами у сполучній тканині легень, що підтверджується суттєвим зниженням у крові співвідношення гексоза-ГАГ/гексоза-ГП, активності альфа-1-антитрипсину, альфа-2-макроглобуліну на фоні підвищення співвідношення зв'язаний оксипролін/вільний оксипролін, активності

нейтрофільної еластази, плазмового фібронектину – вагомим фактором формування пневмофіброзу.

3. Перелічені показники є досить інформативними, їх можна розглядати як прогностично значущі маркери контролю стану метаболічних процесів у сполучній тканині та використовувати у визначенні перебігу, прогнозу та лікуванні пневмоконіозу і хронічного пилового бронхіту.

**Перспективи подальших досліджень:** проведення комплексу робіт, спрямованих на вивчення ролі інших біомаркерів, які характеризують зміни метаболічних процесів у сполучній тканині з метою їх більш широкого використання при первинній і вторинній профілактиці розвитку пилових захворювань легень.

### Список літератури

1. Карнаух Н. Г. Актуальные вопросы профессиональной пылевой патологии легких / Н. Г. Карнаух, Т. А. Ковальчук. – К. : Книга, 2004. – 104 с.
2. Дуева Л. А. Иммунологические аспекты клиники профессиональных бронхолегочных заболеваний / Л. А. Дуева // Медицина труда и пром. экология. – 2003. – № 6. – С. 5–10.
3. Гонський Я. І. Біохімія людини / Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. – С. 655–668.
4. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В. С. Камышников. – Минск : Интерпрессервис, 2003. – Т. 2. – С. 57–60.
5. Шараев П. Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови / П. Н. Шараев // Лаб. дело. – 1981. – № 5. – С. 284–285.
6. Карягина И. Ю. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ,  $\alpha$ -1-антитрипсина и  $\alpha$ -2-макроглобулина в гастроэнтерологической клинике / И. Ю. Карягина, Р. А. Зарембский, М. Д. Балябина // Лаб. дело. – 1990. – № 2. – С. 10–13.
7. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М. : Высш. шк., 1990. – 154 с.
8. Аверьянов А. В. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания / А. В. Аверьянов, А. Э. Поливанова // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 74–77.
9. Гриппи А. М. Эластические свойства дыхательной системы / А. М. Гриппи. – М. : Бино, 1977. – С. 32.
10. Универсальный регулятор –  $\alpha$ -2-макроглобулин / Н. А. Зорин, В. Н. Зорина, Р. М. Зорина, В. Г. Левченко // Клини. лаб. диагностика. – 2004. – № 11. – С. 18–21.
11. Серов В. В. Соединительная ткань / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. – М. : Медицина, 1981. – 167 с.

**В.А. Капустник, О.Г. Мельник**

### ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА В СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ПНЕВМОКОНИОЗЕ И ХРОНИЧЕСКОМ ПЫЛЕВОМ БРОНХИТЕ

Исследовано состояние соединительной ткани у больных пневмоконіозом и хроническим пылевым бронхитом путём определения в крови содержания метаболитов, непосредственно участвующих в её обменных процессах. Выявлено существенное снижение при пневмоконіозе соотношения гексозаГАГ/гексоза-ГП, активности альфа-1-антитрипсина, альфа-2-макроглобулина на фоне повышения соотношения связанный оксипролин/свободный оксипролин, активности нейтрофільної еластази, плазменного фібронектина. При хроническом пылевом бронхите установлено значительное повышение соотношения гексозаГАГ/гексозаГП, активности эластазы на фоне снижения соотношения связанный оксипролин/свободный оксипролин, а также изменение в протеиназоингибиторной системе с преобладанием протеиназоной активности.

**Ключевые слова:** пылевые заболевания лёгких, соединительная ткань, метаболические процессы.

*V.A. Kapustnyk, O.G. Melnik*

**PECULIARITIES OF CONNECTIVE TISSUE METABOLISM IN PNEUMOCONIOSIS AND CHRONIC DUST BRONCHITIS**

State of connective tissue in patients with pneumoconiosis and chronic dust bronchitis was investigated using evaluation of substances which immediately take part in its metabolism. Significant decrease of hexose-GAG to hexose-GP ratio, alpha-1-antitrypsin, alpha-2-macroglobulin on the background of elevation of bound oxyproline to free oxyproline ratio, activity of neutrophil elastase, plasma fibronectin was revealed in patients with pneumoconiosis. In case of chronic dust bronchitis significant increase of hexose-GAG to hexose-GP ratio, elastase activity on the background of bound oxyproline to free oxyproline ratio decline was registered together with changes in proteinase-inhibitor system characterized by proteinase activity predominance.

**Key words:** *pneumoconiosis, chronic dust bronchitis, connective tissue, metabolic processes.*

*Поступила 03.10.11*

## ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.36-002.2-022.7:578.891]-02-036

*В.М. Козько, Н.В. Анциферова, Г.О. Соломенник, Я.І. Копійченко*  
Харківський національний медичний університет

### ОГЛЯД ЕТІОЛОГІЇ ТА КЛІНІКИ ХРОНІЧНОЇ ФОРМИ HCV-ІНФЕКЦІЇ

Виконаний огляд етіології та клінічних особливостей хронічної форми гепатиту С. Проаналізовано шляхи зараження на HCV-інфекцію та групи ризику хворих. Дана характеристика клінічної картини захворювання, зазначено домінування позапечінкових проявів.

**Ключові слова:** гепатит С, HCV-інфекція, фіброз, етіологія, клініка.

Захворюваність на вірусні гепатити тягне за собою в більшості випадків хронізацію патологічного процесу. Хронічний гепатит дифузно уражає печінку, що призводить до переродження нормальної печінкової тканини у фіброзну [1, 2]. Ступінь вираженості фіброзу визначає стадію запального процесу в печінці.

Хронічний перебіг гепатитів становить найбільшу небезпеку [3]. Симптоми хвороби непостійні, більшість хворих не пов'язують їх з печінковою проблематикою, тому не відразу можна визначити хронічний процес [4–6].

Основні прояви епідемічного процесу HCV-інфекції в Україні, групи підвищеного ризику інфікування, частота реалізації різних шляхів передачі збудника вивчені недостатньо. Для цієї інфекції типовою є висока варіабельність клінічних проявів і наслідків захворювання, що обумовлено різною географічною поширеністю генотипів і квазівидів вірусу гепатиту С [7].

Метою дослідження було визначити етіологічні мотиви хронічної форми HCV-

інфекції та виявити супроводжуючі її клінічні симптоми.

**Матеріал дослідження.** Обстежено 206 хворих на HCV-інфекцію віком від 24 до 61 років, середній вік –  $(53,8 \pm 2,5)$  років, які знаходились на лікуванні в обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова. Хворі мали помірний ступінь активності хронічного гепатиту С.

Пацієнтів було розподілено по групах за віком і статтю (табл. 1). Із даних табл. 1 видно, що HCV-інфекція найчастіше була діагностована в групі хворих віком від 33 до 45 років (49,5 %); частіше (у 2,5 раза) хвороба вражала чоловіків.

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що в середньому тривалість захворювання коливалась від одного до п'яти років; 77 % хворих в анамнезі мали гостру стадію гепатиту. У 14 % хворих хронічна форма гепатиту С була виявлена вперше у ревматолога при обстеженні суглобів пацієнтів. Хворі пред'являли скарги на епізодичні поліартралгії, в основному на болі в міжфалангових, променево-зап'ясткових, гомілково-ступ-

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за віком і статтю, абс. ч. (%)

| Стать    | Вік, років |        |       |        |       |        |       |       | Усього |        |
|----------|------------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|-------|--------|--------|
|          | 24–32      |        | 33–45 |        | 46–55 |        | 56–61 |       |        |        |
| Чоловіки | 47         | (22,8) | 73    | (35,4) | 21    | (10,2) | 4     | (1,9) | 145    | (70,4) |
| Жінки    | 21         | (10,2) | 29    | (14,1) | 9     | (4,4)  | 2     | (1,0) | 61     | (29,6) |
| Разом    | 68         | (33,0) | 102   | (49,5) | 30    | (14,6) | 6     | (2,9) | 206    | (100)  |

© В.М. Козько, Н.В. Анциферова, Г.О. Соломенник, Я.І. Копійченко, 2012

невих, плечових, колінних суглобах. Переважно залучалися в патологічний процес проксимальні міжфалангові суглоби. При залученні великих суглобів у патологічний процес пацієнти відмічали підвищення температури і обмеження обсягу рухів.

Тривалий або перемежований біль у суглобах відзначив 91 обстежений, із них 16 мали обмеження рухів, які зазвичай виникали вранці. Постійне вживання алкоголю відзначили 30 % пацієнтів. Проблеми, пов'язані із вживанням наркотиків, виявлені у 24 % обстежених. Переливання крові при інших захворюваннях і хірургічному втручанні відмітили 9 % пацієнтів. Виникнення хронічної форми гепатиту С 10 % хворих пов'язують з проведенням татуювання і пірсингу; 5 % обстежених вказали на небезпечний секс як на причину захворювання на HCV-інфекцію. У 24 % хворих джерело інфікування не встановлено (табл. 2).

Порушення в роботі печінки вели до збоїв у всіх системах і органах. У 63 % хворих спостерігалися різноманітні позапечінкові прояви, що нерідко виходили на перший план в клінічній картині і в ряді випадків визначали прогноз захворювання.

У клінічній картині переважали скарги на загальну слабкість, швидку стомлюваність, зниження працездатності (вегетосудинний синдром – 75,5 %), періодичну нудоту, почуття гіркоти й сухості в роті, зниження апетиту, нестійкі випороження, здуття живота, схуднення, тупий біль у правому верхньому квадранті живота і надчревної ділянці, що виникав після їжі, фізичного навантаження або переохолодження (абдомінальний больовий синдром – 81,3 %), тривалий або перемежований біль у суглобах, обмеження обсягу рухів (суглобовий синдром – 55,7 %), періодичну або тривалу лихоманку неясного генезу (га-

Таблиця 2. Етіологія виникнення гепатиту С у обстеженого контингенту

| Причина захворювання        | Відсоток випадків у хворих віком, років |       |       |       |
|-----------------------------|---|-------|-------|-------|
|                             | 24–32                                   | 33–45 | 46–55 | 56–61 |
| Вживання алкоголю           | 3                                       | 7     | 11    | 9     |
| Прийом наркотиків           | 13                                      | 8     | 3     | –     |
| Пірсинг, татуювання         | 8                                       | 2     | –     | –     |
| Гемотрансфузія              | 1                                       | 3     | 2     | 3     |
| Небезпечний секс            | 3                                       | 2     | –     | –     |
| Контакт з чужорідною кров'ю | 1                                       | 5     | 2     | –     |
| Нез'ясована етіологія       | 4                                       | 9     | 7     | 4     |

Аналіз основних клінічних синдромів і скарг у обстежених свідчить про безсимптомний процес перебігу гепатиту і високий відсоток симптомів, які стосувалися інших органів і систем, що не викликали підозри на залучення печінки в патологічний процес.

Ознаки астенії були відмічені у 87 % обстежених, вони проявлялися швидкою стомлюваністю, слабкістю, нездужанням, прогресуючим зниженням працездатності, порушенням сну, а також погіршенням апетиту.

У хворих спостерігалось зменшення м'язової маси, запасів жиру, що обумовлено порушенням білкового й жирового обміну. При об'єктивному дослідженні у 37 хворих виявлено нерізко виражене збільшення печінки з ущільненням її консистенції. У 15 пацієнтів збільшення та ущільнення печінки поєднувалося зі збільшенням селезінки. У 87 % хворих на момент обстеження захворювання перебігало без жовтяниці.

рячковий синдром – 51,6 %); кровотечі з носа, ясен, підшкірні крововиливи, менорагії (геморагічний синдром – 27,6 %), свербіж шкіри, потемніння сечі, освітлення калу, стійку чи перемежовану жовтяницю, дерматит (шкірно-жовтяничний синдром – 18,8 %).

Більшість обстежених пацієнтів (145 осіб) мали вегетосудинний синдром, який виражався загальною слабкістю, швидкою стомлюваністю, зниженням працездатності. Очевидно, клінічні прояви вегетосудинного синдрому були обумовлені незбалансованістю функцій симпатичної та парасимпатичної вегетативної нервової системи, які проявлялися різноманітною перманентною й пароксизмальною симптоматикою, особливо при фізичному й емоційному навантаженні.

Ознаки жовтяниці були виявлені у 7 хворих, які мали жовтуватий відтінок шкіри і

слизових оболонок очей і піднебіння, що було обумовлено високим рівнем у крові жовчного пігменту – білірубину.

Поява в організмі (51,6 % хворих) лихоманки пояснювалася захисно-приспосувальним механізмом, що виникав у відповідь на дію патогенних подразників, головним чином, мікробів, що володіють пірогенними властивостями.

Геморагічний синдром у хворих на гепатит С проявлявся кровотечею з носа, ясен та підшкірними крововиливами, причиною яких було різке зниження вмісту в крові прокоагулянтів, що супроводжувалося зниженням зсідання крові. Підвищена кровоточивість сприяла посиленню фібринолізу внаслідок порушення синтезу в печінці інгібіторів протеолізу.

При клінічному обстеженні у 34 хворих основною об'єктивною ознакою було збільшення і ущільнення печінки, нерідко в поєднанні зі збільшенням селезінки, пальпація цих органів, як правило, була безболісна, консистенція щільно-еластична.

#### Висновки

Клінічне обстеження пацієнтів показало, що на перехід гепатиту С в хронічну форму і темпи прогресування перебігу захворювання впливали вік пацієнта, стать та тривалість шкідливих звичок – вживання алкоголю і наркотиків.

Клініка HCV-інфекції супроводжувалася симптомами вегетосудинного, абдоміна-

льного больового, суглобового, гарячково-го, геморагічного та шкірно-жовтяничного синдрому. Високий відсоток симптомів, які стосувалися інших органів і систем, одразу не викликав підозри на залучення печінки у патологічний процес.

Системність ураження, яка спостерігалася у обстежених хворих при HCV-інфекції, відображала генералізований характер гепатиту С із залученням в патологічний процес багатьох органів і тканин, що ускладнювало своєчасну діагностику. Тому для встановлення правильного діагнозу необхідно використовувати комплекс додаткових лабораторних і інструментальних заходів.

Головними шляхами зараження при HCV-інфекції були парентеральний, контактний, статевий. Групи ризику за етіологічними факторами, перш за все, пов'язані з вживанням алкоголю, прийомом наркотиків, переливанням крові, проведеним під час хірургічних операцій, порушенням правил антисептики під час виконання пірсингу й татуювання, безладними статевими контактами.

Клінічна картина захворювання характеризувалася відсутністю прямих клінічних проявів порушень роботи печінки. На перший план в клініці хворих на HCV-інфекцію виступали позапечінкові прояви. У перспективі передбачається розгляд метаболічних порушень та фібротичних проявів при хронічному гепатиті С.

#### Список літератури

1. *Ивашкин В. Т.* Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. 2-е изд / В. Т. Ивашкин. – М. : М-Вести, 2005. – 536 с.
2. *Морозова М. А.* Клиническое течение и лечение хронического гепатита С у больных пожилого возраста / М. А. Морозова, М. В. Маевская // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. – № 1. – С. 11–18.
3. Связь между экспрессией рецепторов лектинового типа естественными киллерами и выраженностью фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С / Н. Д. Ющук, О. Ф. Еремина, И. П. Балмасова [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2010. – № 6. – С. 48–52.
4. *Алексеева В. М.* Организация медицинской помощи больным хроническим гепатитом С / В. М. Алексеева, Д. Т. Абдурахманов, К. А. Серенко // Главврач. – 2011. – № 4. – С. 20–24.
5. *Шахгильдян И. В.* Характеристика групп высокого риска инфицирования вирусом гепатита С / И. В. Шахгильдян // Вирусные гепатиты. – 2000. – № 2. – С. 3–4.
6. *Шульпекова Ю. О.* Алгоритм обследования и лечения пациентов с гепатитами и гепатозами / Ю. О. Шульпекова // Рус. мед. журн. – 2008. – № 7. – С. 508–512.
7. *Сатарова М. И.* Хронический вирусный гепатит С (некоторые аспекты пато-, морфогенеза, диагностики и клинического течения) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. И. Сатарова. – Душанбе, 2007. – 24 с.

*В.Н. Козько, Н.В. Анциферова, А.О. Соломенник, Я.И. Копейченко*

**ОБЗОР ЭТИОЛОГИИ И КЛИНИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ HCV-ИНФЕКЦИИ**

Выполнен обзор этиологии и клинических особенностей хронической формы гепатита С. Проанализированы пути заражения HCV-инфекцией и группы риска больных. Дана характеристика клинической картины заболевания, указано доминирование внепечёночных проявлений.

**Ключевые слова:** *гепатит С, HCV-инфекция, фиброз, этиология, клиника.*

*V.M. Kozko, N.V. Antsyferova, A.O. Solomennyyk, Ya.I. Kopychenko*

**OVERVIEW OF ETIOLOGY AND CLINICAL FORMS OF CHRONIC HCV-INFECTION**

Overview of the etiology and clinical features of chronic forms of hepatitis C was provided in article. The ways of HCV-infection contamination and risk groups of patients were analyzed. Characteristic of clinical picture of disease was done. Dominance of extrahepatic manifestations was indicated.

**Key words:** *hepatitis C, HCV-infection, fibrosis, etiology, clinic.*

*Поступила 16.11.11*

## ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.853:616.839-08

*Г.Ф. Череватенко, О.А. Васильева, И.С. Петухова\***Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков**\*Харьковская медицинская академия последипломного образования***МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ  
У БОЛЬНЫХ С СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ  
ЛОКАЛЬНО ОБУСЛОВЛЕННОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ**

У больных с симптоматической локально обусловленной эпилепсией, находившихся в состоянии клинической декомпенсации, обнаружено статистически достоверное парасимпатическое влияние вегетативной нервной системы. В связи с этим всем больным эпилепсией необходимо проводить обследование вегетативного обеспечения деятельности с последующей медикаментозной коррекцией.

**Ключевые слова:** эпилепсия, вегетативные нарушения, парасимпатическое превалирование, лечение.

Эпилепсия является самым частым по распространённости заболеванием головного мозга и составляет 0,3–2,0 % популяции.

Последнее десятилетие характеризуется небывалым прогрессом в эпилептологии и, прежде всего, в усовершенствовании методов лечения, что позволяет при правильном подходе у не менее 70 % лиц с эпилептическими расстройствами обеспечить полную ремиссию с социальной адаптацией и высоким уровнем жизни. У остальных 30 % больных может быть достигнуто значительное улучшение [1].

Однако изучению вегетативных нарушений при эпилепсии уделено недостаточно внимания, а имеющиеся данные посвящены, главным образом, эпилептическим припадкам, а не межприступному периоду [2–8].

В связи со сказанным целью работы явилось изучение вегетативных нарушений у больных симптоматической локально обусловленной эпилепсией и разработка методов медикаментозной коррекции.

**Материал и методы.** Было обследовано 120 больных с симптоматической локально обусловленной эпилепсией в возрасте 20–45 лет, среди них 78 мужчин и 42 женщины.

По частоте эпилептических припадков все больные распределены на три группы:

1-ю составили 50 больных с частотой припадков 2–3 раза в месяц; 2-ю – 42 больных с частотой припадков один раз в 1,5–2 месяца и 3-ю – 28 больных, находящихся в состоянии клинической компенсации (последний припадок отмечался шесть месяцев тому назад и более).

Изучали исходный вегетативный тонус по опроснику и стандартно установленной схеме [4] и вегетативное обеспечение деятельности организма в ответ на функциональные нагрузки: составление слов из семи букв в течение двух минут, ортоклино-статическая проба, физическая нагрузка (20 приседаний). При этом измеряли фоновую частоту сердечных сокращений и артериальное давление (АД) с последующим подсчётом индекса Кердо (ВИ) по формуле  $ВИ = (1 - Д) \times 100 / ЧСС$ , где Д – величина диастолического давления; ЧСС – частота сердечных сокращений в 1 минуту. Если  $ВИ = 0$ , то это полное вегетативное равновесие (эйтония); отрицательное значение ВИ свидетельствует о превалировании парасимпатического звена, положительное – о симпатическом влиянии надсегментарной вегетативной нервной системы.

Все функциональные нагрузки проводили многократно. Всего проведено более 500 исследований.

© Г.Ф. Череватенко, И.С. Петухова, О.А. Васильева, 2012

**Результаты и их обсуждение.** Исследование функционального состояния вегетативной нервной системы показало, что у больных с симптоматической локально обусловленной эпилепсией при неоднократном обследовании была выявлена парасимпатическая направленность вегетативной регуляции.

На примере результатов исследований больных 1-й группы (частота припадков 2–3 раза в месяц) прослеживалась динамика вегетативного обеспечения деятельности в постприступном периоде. Оказалось, что сразу после приступа ещё сохраняется максимальное отрицательное значение индекса Кердо, что свидетельствует о превалировании парасимпатического влияния, которое в последующем сменяется либо минимальным его значением, либо эйтонией, либо даже минимальным положительным значением индекса Кердо, а значит симпатическим влиянием.

Анализ результатов исследований больных 2-й группы (частота припадков 1–2 раза в месяц) позволил детально проследить динамику вегетативного обеспечения деятельности в доприступном периоде. Выявлено статистически достоверное постепенное нарастание парасимпатического влияния с максимальным его значением незадолго (3–4 дня) до припадков.

Для больных, находившихся в состоянии стойкой клинической компенсации (3-я группа), характерно колебание вегетативного обеспечения деятельности от минимальных отрицательных значений индекса Кердо, свидетельствующих о некотором парасимпатическом влиянии, до минимальных положительных значений, свидетельствующих о некотором симпатическом влиянии. У большинства больных этой группы была отмечена и эйтония – полное вегетативное равновесие. Причем, чем длительнее светлый промежуток от момента последнего припадков, тем чаще отмечается

эйтония либо незначительное симпатическое влияние, свидетельствующее о состоянии клинической компенсации.

Всем больным эпилепсией рекомендовано проводить исследование вегетативного обеспечения деятельности и в зависимости от полученных результатов проводить медикаментозную коррекцию. Можно назначить курс препаратов кофеамина и его аналогов (вазобрал, ридергин) по 1 таблетке 2 раза в день в течение четырёх недель с последующим уменьшением дозы до 1/2 таблетки утром и днём – длительно; ноофена по 0,25 г 3 раза в сутки на протяжении четырёх недель с последующим уменьшением дозы по 0,25 г 2 раза в сутки – длительно; магния в/б по 2 таблетки 3 раза в сутки (300 мг) в течение четырёх недель; возможно добавить в терапию препарат Кортексин с выраженным антиоксидантным и нейропротекторным действием в суточной дозе 10 мг внутримышечно, ежедневно, на протяжении 10 дней. Это будет способствовать восстановлению компенсаторно-приспособительных механизмов вегетативной нервной системы у больных эпилепсией.

#### Выводы

1. У больных с симптоматической локально обусловленной эпилепсией, находившихся в состоянии клинической декомпенсации (1-я и 2-я группы), отмечено превалирование парасимпатического звена центральной вегетативной нервной системы.

2. Выявленные нами нарушения вегетативного обеспечения деятельности у больных с симптоматической локально обусловленной эпилепсией свидетельствуют о клинических проявлениях срыва механизмов ауторегуляции вегетативной нервной системы с превалированием парасимпатического звена и декомпенсацией симпатического и указывают на большую роль вегетативной нервной системы в сложном патогенезе эпилепсии.

#### Список литературы

1. *Зенков Л. Р.* Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии / Л. Р. Зенков. – М., 2002. – С. 7.
2. *Зенков Л. Р.* Депакин в лечении эпилепсии / Л. Р. Зенков. – М., 2002. – С. 8.
3. *Карлов В. А.* Пароксизмальная активность и нарушение качества вегетативной регуляции в патогенезе пароксизмальных состояний / В. А. Карлов, В. В. Гнездицкий, С. В. Кудрявцева // Нервные болезни «Актуальные вопросы неврологии». – 2010. – № 2. – С. 2–6.
4. *Вейн А. М.* Заболевания вегетативной нервной системы / А. М. Вейн. – М. : Медицина, 1998. – С. 349.
5. *Броун Т.* Эпилепсия. Клиническое руководство / Т. Броун, Г. Холмс. – М. : БИНОМ, 2006. – С. 166–179.

6. Мерцалов В. С. Результаты изучения проблемы эпилепсии с позиции системного подхода / В. С. Мерцалов // Неврологические аспекты. – Казань, 1993. – Т. XXV, вып. 1–2. – С. 51–54.
7. Martin A. Неврология / А. Martin, А. Samuels. – М. : Медицина, 1997. – С. 3–4.
8. Мерцалов В. С. Результаты изучения проблемы эпилепсии с позиции системного подхода / В. С. Мерцалов // Неврологические аспекты. – Казань, 1993. – Т. XXV, вып. 1–2. – С. 51–54.

*Г.Ф. Череватенко, О.О. Васильева, І.С. Петухова*

**МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ ВЕГЕТАТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ З СИМПТОМАТИЧНОЮ ЛОКАЛЬНО ОБУМОВЛЕНОЮ ЕПІЛЕПСІЄЮ**

У хворих з симптоматичною локально обумовленою епілепсією, що знаходились у стані клінічної декомпенсації, виявлений статистично достовірний парасимпатичний вплив вегетативної нервової системи. У зв'язку з цим всім хворим на епілепсію необхідно проводити дослідження вегетативного забезпечення діяльності з наступною медикаментозною корекцією.

*Ключові слова: епілепсія, вегетативні порушення, парасимпатичний вплив, лікування.*

*G.F. Cherevatenko, O.A. Vasilieva, I.S. Petukhova*

**MEDICOMENTAL CORRECTION OF VEGETATIVE DESORDERS IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC LOCALY CONDITIONED EPILEPSY**

The predominate of parasympathic influence of the vegetative nervous system is detected in group of patients with symptomatic epilepsy, who have clinical decompensation condition. In this connection, all patients with epilepsy will be pass to investigation of their vegetative activity provision and have medicamental correction.

*Key words: epilepsy, vegetative abnormalities, parasimpatic predomination, treatment.*

*Поступила 22.07.11*

## ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 616.14-007.64:618.13:616-078

*С.І. Жук, А.М. Григоренко, С.М. Кириченко, Е.В. Сливка**Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова**Лікувально-діагностичний центр «Медівін», м. Вінниця***АНАЛІЗ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ТА ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОК З ВАРИКОЗНИМ РОЗШИРЕННЯМ ВЕН МАЛОГО ТАЗА**

Прослідковані закономірність і частота виникнення соматичної патології різних органів і систем у жінок з варикозним розширенням вен малого таза, а також розповсюдження гінекологічної патології у цих жінок.

**Ключові слова:** варикозне розширення вен малого таза, екстрагенітальна патологія, гінекологічна патологія.

Варикозна хвороба є однією з найбільш розповсюджених форм патології периферійних судин. Різні форми даного захворювання зустрічаються у 25–41 % жінок і у 15–22 % чоловіків репродуктивного віку. В індустріально розвинених країнах відмічають щорічний приріст захворювання на 2,6 % у жінок і на 2 % у чоловіків [1, 2]. Однак на сьогоднішній день справжня частота варикозного розширення вен малого таза невідома; надто суперечливими є дані про частоту захворювання в гінекологічній практиці. За даними літератури, варикозне розширення тазових вен зустрічається у 1–80 % жінок. Така варіація показників має своє пояснення. Варикозне розширення вен уражає різні поверхи малого таза, що може суттєво впливати на частоту захворювання [3, 4].

Варикозне розширення вен малого таза не тільки супроводжує різні гінекологічні захворювання, але й може бути причиною хронічного тазового болю [1, 5, 6]. Розширення вен малого таза дотепер частіше вважається випадковою діагностичною знахідкою. Хронічний тазовий біль мають приблизно 10 % гінекологічних хворих [2, 3, 6]. Ці хворі роками безуспішно обстежуються та лікуються з приводу хронічних запальних процесів придатків, генітального ендометріозу. Між тим тривала, часто необґрунтована, гормональна та антибакте-

ріальна терапія ще більше погіршує стан хворих, викликаючи порушення функції печінки, розвиток тромбофлебіту, дисбактеріоз та інші розлади [4, 7]. Саме тому діагностика і лікування хронічного флестазу внутрішніх статевих органів є важливою медичною і соціальною проблемою.

Різноманітні патологічні стани жіночого організму, гострі та хронічні захворювання серцево-судинної, нервової, травної, дихальної, сечостатевої систем, їх поєднання з варикозним розширенням вен малого таза значно впливають на якість життя жінки, її менструальну та репродуктивну функцію, перебіг і виношування вагітності [2, 7]. У зв'язку зі зниженням народжуваності питання поширеності екстрагенітальних захворювань і гінекологічної патології у жінок з варикозним розширенням вен малого таза набувають особливо актуального значення. Знання впливу на організм жінки гінекологічної та екстрагенітальної патології у поєднанні з варикозним розширенням вен малого таза дозволить удосконалити алгоритми лікування жінок та підвищити ефективність застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Метою дослідження було вивчення і аналіз гінекологічної та екстрагенітальної патології у жінок з варикозним розширенням вен малого таза.

© С.І. Жук, А.М. Григоренко, С.М. Кириченко, Е.В. Сливка, 2012

**Матеріал і методи.** В проспективне дослідження було включено 350 жінок репродуктивного (18–45 років) віку з варикозним розширенням вен малого таза, що склали основну групу. Серед них жінки з ізольованим розширенням вен малого таза і наявністю супутньої гінекологічної та екстрагенітальної патології. Критеріями включення жінок до основної групи було розширення любого з основних венозних колекторів малого таза (маткових, яєчникових, аркуатних вен) більше ніж 5 мм в діаметрі, позитивна проба Вальсальви (розширення діаметра вен при затримці дихання та одночасній напрузі), зниження пікової систолічної швидкості кровотоку в руслі маткових вен нижче 6 см/с, варикозне розширення вен піхви й вульви.

Контрольну групу склали 100 жінок репродуктивного віку без виявлених при ультразвуковому обстеженні варикозно розширених вен малого таза. Усім жінкам досліджуваних груп проводився аналіз даних гінекологічного та соматичного статусу.

**Результати та їх обговорення.** Виявлено, що серед соматичної патології у жінок з варикозним розширенням вен малого таза в значному відсотку випадків мали місце захворювання серцево-судинної системи, а саме варикозне розширення вен нижніх кінцівок – 257 (73,4 %) пацієнок, гіпертонічна хвороба – 81 (23,1 %), геморой – 36 (10,3 %), вегетосудинна дистонія – 196 (56 %) та пролапс мітрального клапана – 54 (15,4 %), що було статистично вірогідно більше, ніж у жінок контрольної групи. Крім того, у пацієнок основної групи спостерігалась значна кількість хронічних гастродуоденітів – 148 (42,3 %) випадків, щодо інших захворювань травного тракту (хронічний холецистит, панкреатит, жовчнокам'яна і виразкова хвороба) статистично вірогідної різниці показників у жінок досліджуваних груп встановлено не було. Звернула на себе увагу велика кількість нефроптозів у групі жінок з варикозним розширенням вен малого таза, а саме 72 (20,6 %) випадки, тоді як в контрольній групі цей показник склав 3 %. Серед обмінно-ендокринних порушень в групі контролю мало місце перевищення кількості випадків ожиріння – 26 %, тоді як в основній групі їх було 25 (7,1 %). У пацієнок з варикозним розширенням вен малого таза спостерігається значна кількість патології опорно-рухового апарату, а саме остеохондроз – 205 (58,6 %) випадків та спинномозкові кили – 186 (53,1 %), що ста-

тистично вірогідно більше, ніж в контрольній групі. Крім того, в основній групі показники захворюваності на міопію і загальний інфантилізм значно перевищували аналогічні показники в групі контролю: 153 (43,7 %) проти 9 (9 %) та 96 (27,4 %) проти 4 (4 %) відповідно (табл. 1).

Так, серед жінок основної групи 92 (26,3 %) пацієнтки мали в анамнезі оперативні втручання, а саме з приводу гострого апендициту прооперовано 49 (14 %) жінок, холецистектомія виконана у 13 (3,7 %), тонзилектомія – у 16 (4,6 %) та аденотомія – у 14 (1,1 %) жінок. В контрольній групі 10 (10 %) жінок оперувалися з приводу гострого апендициту, 4 (4 %) – з приводу холециститу, п'яти (5 %) жінкам виконана тонзилектомія та двом (2 %) – аденотомія (табл. 2).

В структурі гінекологічних захворювань у жінок з варикозним розширенням вен малого таза звертає на себе увагу великий відсоток патології, переважно пов'язаної з дисгормональними розладами, а саме міома матки – у 126 (36 %) жінок основної групи, кісти яєчників – у 172 (49,1 %), синдром полікістозних яєчників – у 94 (26,8 %), гіпоплазія матки – у 81 (23,1 %) жінки (табл. 3). Безпліддя ендокринного ґенезу діагностовано у 101 (28,8 %) пацієнтки, позаматкова вагітність мала місце в анамнезі 75 (21,4 %) жінок. У 18 (5,1 %) пацієнок з варикозним розширенням вен малого таза спостерігалися запальні захворювання, а саме хронічний сальпінгоофорит, у 14 (4 %) – кольпіт, цервіцит, ерозія шийки матки. У 27 (7,7 %) пацієнок основної групи встановлено опущення статевих органів. Відсутність гінекологічної патології мала місце в 127 (36,2 %) випадках.

### Висновки

1. Найчастіше у жінок репродуктивного віку в поєднанні з варикозним розширенням вен малого таза, зустрічаються захворювання, що пов'язані з патологією судин (варикозне розширення вен нижніх кінцівок і вегетосудинна дистонія), гіпертонічна хвороба та хронічні захворювання органів травлення і сечостатевої системи. Підвищеною є патологія опорно-рухового апарату (остеохондроз і спинномозкові кили), захворюваність на міопію і загальний інфантилізм. У цього контингенту хворих значно частіше зустрічалися оперативні втручання (з приводу гострого апендициту, холецистектомія, тонзилектомія та аденотомія).

Таблиця 1. Структура соматичної патології у жінок досліджуваних груп

| Нозологія                                     | Основна група (n=350) |      | Контрольна група (n=100) |    |
|---|-----------------------|------|--------------------------|----|
|   | абс. ч.               | %    | абс. ч.                  | %  |
| <b>Захворювання серцево-судинної системи:</b> |                       |      |                          |    |
| варикозне розширення вен нижніх кінцівок      | 257                   | 73,4 | 12                       | 12 |
| гіпертонічна хвороба                          | 81                    | 23,1 | 7                        | 7  |
| геморой                                       | 36                    | 10,3 | 14                       | 14 |
| вегетосудинна дистонія                        | 196                   | 56,0 | 24                       | 24 |
| пролапс мітрального клапана                   | 54                    | 15,4 | 13                       | 13 |
| <b>Захворювання травної системи:</b>          |                       |      |                          |    |
| хронічний холецистит                          | 37                    | 10,6 | 9                        | 9  |
| хронічний гастродуоденіт                      | 148                   | 42,3 | 15                       | 15 |
| хронічний панкреатит                          | 27                    | 7,7  | 8                        | 8  |
| виразкова хвороба                             | 31                    | 8,9  | 10                       | 10 |
| жовчнокам'яна хвороба                         | 21                    | 6,0  | 7                        | 7  |
| <b>Захворювання сечовивідної системи:</b>     |                       |      |                          |    |
| хронічний пієлонефрит                         | 31                    | 8,9  | 10                       | 10 |
| сечокам'яна хвороба                           | 25                    | 7,1  | 9                        | 9  |
| хронічний цистит                              | 12                    | 3,4  | 5                        | 5  |
| нефроптоз                                     | 72                    | 20,6 | 3                        | 3  |
| <b>Обмінно-ендокринні порушення:</b>          |                       |      |                          |    |
| ожиріння                                      | 25                    | 7,1  | 26                       | 26 |
| гіпоталамічний синдром                        | 13                    | 3,7  | 2                        | 2  |
| гіперплазія щитовидної залози                 | 4                     | 1,1  | 3                        | 3  |
| <b>Захворювання опорно-рухової системи:</b>   |                       |      |                          |    |
| дисплазія кульшового суглоба                  | 13                    | 3,7  | 2                        | 2  |
| остеохондроз                                  | 205                   | 58,6 | 21                       | 21 |
| спинномозкові кили                            | 186                   | 53,1 | 17                       | 17 |
| <b>Захворювання очні:</b>                     |                       |      |                          |    |
| міопія  | 153                   | 43,7 | 9                        | 9  |
| інфантилізм                                   | 96                    | 27,4 | 4                        | 4  |
| <b>Алергічні прояви:</b>                      |                       |      |                          |    |
| побутова алергія                              | 29                    | 8,3  | 3                        | 3  |
| харчова алергія                               | 20                    | 5,7  | 2                        | 2  |
| медикаментозна алергія                        | 31                    | 8,8  | 2                        | 2  |

Таблиця 2. Структура перенесених оперативних втручань у жінок досліджуваних груп

| Операція        | Основна група (n=350) |      | Контрольна група (n=100) |    |
|-----------------|-----------------------|------|--------------------------|----|
|                 | абс. ч.               | %    | абс. ч.                  | %  |
| Апендектомія    | 49                    | 14,0 | 10                       | 10 |
| Холецистектомія | 13                    | 3,7  | 4                        | 4  |
| Тонзилектомія   | 16                    | 4,6  | 5                        | 5  |
| Аденотомія      | 14                    | 4,0  | 2                        | 2  |

Таблиця 3. Структура гінекологічної патології у жінок досліджуваних груп

| Нозологія                             | Основна група (n=350) |      | Контрольна група (n=100) |   |
|---------------------------------------|-----------------------|------|--------------------------|---|
|                                       | абс. ч.               | %    | абс. ч.                  | % |
| Хронічний сальпінгоофорит             | 18                    | 5,1  | —                        | — |
| Кольпіт, цервіцит, ерозія шийки матки | 14                    | 4,0  | 3                        | 3 |
| Міома матки                           | 126                   | 36,0 | —                        | — |
| Опущення статевих органів             | 27                    | 7,7  | —                        | — |
| Кісти яєчників                        | 172                   | 49,1 | 3                        | 3 |
| Синдром ПКЯ                           | 94                    | 26,8 | —                        | — |
| Гіпоплазія матки                      | 81                    | 23,1 | —                        | — |
| Позаматкова вагітність                | 75                    | 21,4 | 2                        | 2 |
| Безпліддя                             | 101                   | 28,8 | —                        | — |
| Відсутність гінекологічної патології  | 127                   | 36,2 |                          |   |

2. У жінок з варикозним розширенням вен малого таза відмічено великий відсоток патології, пов'язаної з дисгормональними розладами (міома і гіпоплазія матки, кісти яєчників, синдром полікістозних яєчників). Відмічається висока частота зустрічальності безпліддя ендокринного генезу та позаматкової вагітності у зазначеного контингенту жінок.

3. Знання частоти зустрічальності і впливу на організм жінки різноманітної

екстрагенітальної та гінекологічної патології у поєднанні з варикозним розширенням вен малого таза дозволяють розробити нові підходи до профілактики, діагностики та тактики ведення пацієнток з зазначеною патологією, удосконалити алгоритми лікування жінок з варикозною хворобою вен малого таза та підвищити ефективність застосування допоміжних репродуктивних технологій.

#### Список літератури

1. Кириенко А. И. Варикозная болезнь вен малого таза / А. И. Кириенко, В. Ю. Богачев, В. И. Прокубовский // Флебология. – М. : Медицина, 2001. – 360 с.
2. Майоров М. В. Синдром хронічного тазового болю в гінекологічній практиці / М. В. Майоров // Провізор. – 2003. – № 23. – С. 17–19.
3. Мозес В. Г. Варикозне розширення вен малого таза у жінок / В. Г. Мозес // Новини медицини й фармації. – 2005. – № 18 (178). – С. 17.
4. Соколов А. А. Варикозне розширення оваріальних вен: діагностика й лікування / А. А. Соколов, Н. В. Цветкова // Sono Ace-international. – 1999. – № 4.
5. Ехографія в діагностиці й контролі над консервативною терапією варикозу малого таза / Н. В. Римашевський, А. Е. Волков, А. Ф. Міхельсон, М. С. Казарян // Ехографія в перинатології, гінекології, педіатрії : III щорічний зб. наук. праць Укр. асоціації лікарів УЗД у перинатології й гінекології. – Дніпропетровськ, 1995. – С. 202–203.
6. Langeron P. Тазовий венозний стаз, тазове розширення вен (варикоцеле): гемодинамічні, патогенетичні й клінічні проблеми / P. Langeron // Провізор. – 2006. – № 16. – С. 36–38.
7. Ющенко А. Н. Варикозна хвороба малого таза: казуїстика або розповсюджена хвороба? / А. Н. Ющенко // Новини медицини й фармації. – 2005. – № 9 (169). – С. 14–16.

*С.И. Жук, А.Н. Григоренко, С.Н. Кириченко, Э.В. Сливка*

#### АНАЛИЗ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ И ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН С ВАРИКОЗНЫМ РАСШИРЕНИЕМ ВЕН МАЛОГО ТАЗА

Прослежены закономерность и частота возникновения соматической патологии различных органов и систем у женщин с варикозным расширением вен малого таза, а также распространение гинекологической патологии у этих женщин.

**Ключевые слова:** варикозное расширение вен малого таза, экстрагенитальная патология, гинекологическая патология.

*S.I. Zhuk, A.N. Grygorenko, S.N. Kirichenko, E.V. Slyvka*

#### ANALYSIS OF GYNECOLOGICAL AND EXTRAGENITAL PATHOLOGY IN WOMEN WITH VARICOSE EXPANSION OF PELVIC

It was traced the pattern and frequency of somatic pathology of different organs and systems in women with varicose pelvic veins, as well as the spread of gynecological pathology in these women.

**Key words:** varicose expansion of pelvic veins, extragenital pathology, gynecological pathology.

Поступила 20.12.11

УДК 616-053.1-001.8-036.12-092:616.137.73-005.1-08

*И.Ю. Кузьмина, И.Н. Щербина, О.А. Кузьмина*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **РОЛЬ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ПАТОЛОГИИ СПИРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА**

Обследовано 220 женщин с хронической гипоксией плода. Показано, что нарушения коагуляционного гомеостаза являются одной из причин расстройства гемодинамики в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах, сопровождаются изменениями структуры и функции спиральных артерий и являются одним из патогенетических факторов развития хронической гипоксии плода.

**Ключевые слова:** нарушения коагуляционного гомеостаза, спиральные артерии, хроническая гипоксия плода.

Аntenатальная профилактика заболеваемости плода и перинатальной смертности – одна из наиболее актуальных проблем современной медицины [1, 2]. В успешном решении этой проблемы огромную роль играет совершенствование и внедрение в акушерскую практику объективных методов исследования, оценки состояния плода, дальнейшее изучение физиологии его организма с целью своевременной диагностики хронической гипоксии плода и определения более рационального ведения беременности и родов [3].

Плацентарная недостаточность, будучи частым осложнением беременности, приводит к внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода и является одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности [4].

Недостаточность маточно-плацентарного кровообращения в значительной степени определяется характером осложнения беременности, и в конечном итоге эти нарушения приводят к идентичным морфологическим изменениям плаценты [5, 6].

**Материал и методы.** Обследовано 280 женщин, из которых 220 с хронической гипоксией плода и 60 здоровых беременных. Обследованные были разделены на четыре клинические группы по степени нарушения гемодинамики согласно классификации А.Н. Стрижакова (2004): 1-я клиническая группа – 110 (39,2 %) беременных с нарушениями гемодинамики в системе плацента–плод 1-й степени; 2-я группа – 78 (27,8 %) беременных с нарушениями гемодинамики

в системе плацента–плод 2-й степени; 3-я – 32 (11,4 %) беременных с нарушением гемодинамики в системе плацента–плод 3-й степени. В 4-ю (контрольную) группу вошли 60 (21,6 %) женщин с физиологическим течением беременности и нормальными показателями гемодинамики в системе мать–плацента–плод.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ течения беременности и родов у обследованных женщин показал, что наиболее частой причиной развития гипоксии плода является акушерская патология, возникающая на фоне экстрагенитальных заболеваний матери. Женщины, имеющие эту патологию, представляют собой группу с высоким перинатальным риском.

Исследование системы гемостаза в III триместре неосложнённой беременности свидетельствует о том, что в процессе гестации увеличивается суммарная активность факторов свёртывания крови, повышается концентрация маркёров тромбинемии, снижается противосвёртывающая и фибринолитическая активность крови.

Наши исследования подтвердили, что при хронической гипоксии плода, в отличие от неосложнённой беременности, отмечается снижение времени рекальцификации плазмы на 17 %, активированного частичного тромбопластинового времени на 8 %, протромбинового времени на 6 %, тромбинового времени на 16 %, плазминогена на 48 %, падение антитромбина-III на 16 % и

© И.Ю. Кузьмина, И.Н. Щербина, О.А. Кузьмина, 2012

резкое возрастание (в 6 раз) содержания продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ). Незначительное повышение суммарной активности факторов свёртывания крови, маркёров тромбинемии, небольшое снижение противосвёртывающей и фибринолитической активности крови свидетельствуют о том, что у беременных с хронической гипоксией плода имеет место в значительной степени компенсированная форма хронического ДВС-синдрома. Полученные нами результаты позволяют сделать вывод, что в патогенезе хронической гипоксии плода важную роль играют нарушения коагуляционного гомеостаза. Это является одной из причин расстройства гемодинамики в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах.

При начальной степени хронической гипоксии плода снижается уровень лизосомальных катионных белков в нейтрофилах материнской крови на 14 % – с  $(1,52 \pm 0,01)$  до  $(1,33 \pm 0,02)$  нг/мл;  $p < 0,001$ . По мере прогрессирования хронической гипоксии плода и нарушений гемодинамики в системе мать–плацента–плод происходит дальнейшее пропорциональное снижение уровня катионных белков в нейтрофилах материнской крови ( $p < 0,001$ ).

Дальнейшее прогрессирование хронической гипоксии плода сопровождается снижением среднего цитохимического коэффициента (СЦК) в нейтрофилах материнской крови на 41 % (с  $1,52 \pm 0,01$  до  $0,9 \pm 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) и затем до 70 % (с  $1,52 \pm 0,01$  до  $0,45 \pm 0,01$ ), что является результатом активации их секреторной и медиаторной функций. Эти изменения связаны с нарушением секрецией нейтрофилами лизосомальных катионных белков.

Результаты исследований позволяют сделать вывод, что в патогенезе хронической гипоксии плода важную роль играют нарушения коагуляционного гомеостаза. Это является одной из причин расстройства гемодинамики в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах. Так, формирование в сосудах плацентарной площадки микротромбов, экстравакуляриальных отложений, повреждение эндотелия микрососудов плаценты приводит к уменьшению объёма межворсинчатого пространства, снижению скорости регионарного кровотока и микроциркуляции, что запускает инволютивно-дистрофические изменения в плаценте [7].

При морфологическом исследовании спиральных артерий плацентарного ложа

при хронической гипоксии плода нами выявлено, что гипоксия в межворсинчатом пространстве реализуется в повреждении цитоплазмы синцитиотрофобласта, базального слоя эпителия. Наблюдаются дистрофические изменения в капиллярных эндотелиоцитах, местами их гибель и прекращение функционирования капилляров. В спиральных артериях плацентарного ложа отмечаются фибриноидный некроз стенки, гибель эластических мембран и гладкомышечных клеток, тромбоз, приводящие к уменьшению кровоснабжения участков плаценты (рис. 1).

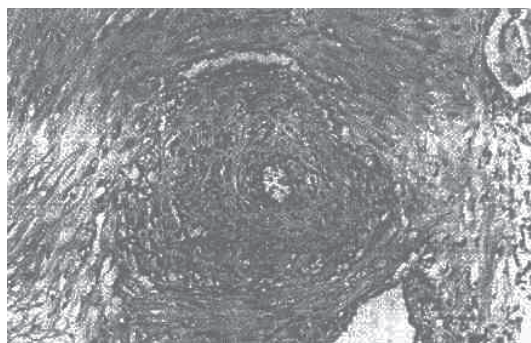


Рис. 1. Стенозирующая патология спиральной артерии. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 160$

Происходит активизация соединительнотканых элементов, а также перицитов вокруг капилляров ворсин. Сопряжение утолщения базальных слоев эпителия и капилляров свидетельствует о роли мембранного компонента в патогенезе плацентарной недостаточности в данной группе беременных. Подобные изменения развивались только в области плацентарного ложа, в связи с чем отмечена редукция материнского кровотока из спиральных артерий. Это приводит к тяжёлым ультраструктурным повреждениям плацентарного барьера и нарушению второй волны инвазии трофобласта в направлении от межворсинчатого пространства через эпителий к строме ворсин (рис. 2). Наблюдается сужение просвета сосудов в области соединения децидуальной оболочки и миометрия, возникают склеротические повреждения всех трёх слоев стенки спиральных артерий, что приводит к развитию гипоксии плода. Повышение сопротивления току крови в суженных спиральных артериях приводило к уменьшению объёма материнской крови в межворсинчатом пространстве и к гипоксии, которая повреждает поверхностный, надклеточный слой (гликокаликс) микроворсинок и

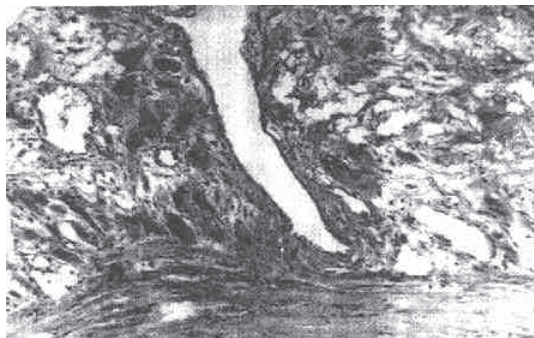


Рис. 2. Нарушение второй волны инвазии трофобласта. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

нарушает гомеостаз на уровне материнских эритроцитов-микроворсинок синцитиотрофобласта. Это вызывало появление тромбов в межворсинчатом пространстве, а в некоторых случаях обширных ишемических

инфарктов (до 25 % площади материнской поверхности плаценты) и выключение большого объема ворсинчатого дерева из плацентарного обмена.

#### Выводы

Нарушения коагуляционного гомеостаза являются одной из причин расстройства гемодинамики в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах, сопровождаются изменениями структуры и функции спиральных артерий и являются одним из патогенетических факторов развития хронической гипоксии плода.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в выяснении роли иммунологических взаимоотношений в системе мать-плацента-плод при хронической гипоксии плода.

#### Список литературы

1. Гармашева Н. Л. Патологические основы охраны внутриутробного развития человека / Н. Л. Гармашева, Н. Н. Константинов. – Л., 2005. – 240 с.
2. Trbojevic B. Prenatal asphyxia / B. Trbojevic, L. Zlatkovic // Period. Biol. – 2007. – Vol. 89, Suppl. 1. – P. 83.
3. Милованов А. П. Патология системы мать-плацента-плод / А. П. Милованов. – М.: Медицина, 2009. – 447 с.
4. Радзинский В. Е. Биохимия плацентарной недостаточности / В. Е. Радзинский, П. Я. Смалько. – К.: Наук. думка, 2007. – С. 120.
5. Плацентарная недостаточность / Г. М. Савельева, М. В. Федорова, П. А. Клименко, Л. Г. Сичинава. – М., 2008. – 271 с.
6. Placental vessel adaptation during gestation and to high altitude: changes in diameter and perivascular cell coverage / E. C. Zhang, G. J. Burton, S. K. Smith, D. S. Charnock-Jones // Placenta. – 2002. – Vol. 23. – P. 751–762.
7. Сидорова И. С. Фетоплацентарная недостаточность // Клинико-диагностические аспекты / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. – М., 2000. – 127 с.

*І.Ю. Кузьміна, І.М. Щербина, О.О. Кузьміна*

#### РОЛЬ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ Й ПАТОЛОГІЇ СПІРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ У ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ ГІПОКСІЇ ПЛОДА

Досліджено 220 жінок із хронічною гіпоксією плода. Показано, що порушення коагуляційного гомеостазу є однією з причин розладу гемодинаміки в маточно-плацентарному й плодово-плацентарному басейнах, супроводжуються змінами структури й функції спіральних артерій і є одним з патогенетичних факторів розвитку хронічної гіпоксії плода.

**Ключові слова:** порушення коагуляційного гомеостазу, спіральні артерії, хронічна гіпоксія плода.

*I.Yu. Kuzmina, I.N. Scherbina, O.A. Kuzmina*

#### ROLE OF SYSTEM BY HEMOSTASIS AND PATHOLOGY OF SPIRAL ARTERIAS IN PATHOGENY OF DEVELOPMENT OF CHRONIC HYPOXIA OF FETUS

The research at 220 women with chronic hypoxia of fetus. Is shown, that the infringements of coagulation homeostasis are one of the causes of distress hemodynamics in uteroplacental and fetoplacental pools, are accompanied by changes of frame and function of spiral arterial and are one of the pathogenetic factors of development of chronic hypoxia of fetus.

**Key words:** violations of coagulation homeostasis, spiral arterial, chronic hypoxia of fetus.

Поступила 16.12.11

## СУДОВА МЕДИЦИНА

УДК 340.6:616-079.61/65

**В.О. Ольховський, В.В. Хижняк, Л.С. Купріянова\***

*Харківський національний медичний університет*

*\*Харківський національний університет внутрішніх справ*

### **ЧИННИКИ АКТУАЛІЗАЦІЇ СУДОВО-МЕДИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ НАСЛІДКІВ ПОСТРІЛІВ З ПНЕВМАТИЧНОЇ ЗБРОЇ**

Останнім часом ушкодження шкіри людини та її одягу внаслідок пострілів з пневматичної зброї утворюються частіше у порівнянні з попередніми роками і мають тенденцію до посилення ступеня тяжкості. Це потребує розробки способів діагностики моделей пневматичної зброї за ушкодженнями та подальшого дослідження механізму їх утворення, удосконалення методів виявлення. Актуальною є юридична і медична профілактика спричинення ушкоджень пострілами з пневматичної зброї, уніфікація спеціальних термінів.

**Ключові слова:** *пневматична зброя, ушкодження тіла і одягу, формування ознак пошкоджень.*

Судово-медичне дослідження пошкоджень, спричинених пострілами з пневматичної зброї, було розпочато ще у 60-х роках ХХ ст. В.Б. Живковичем [1], який описав основні ознаки вхідних отворів і вказав на їх схожість з вхідними вогнепальними ранами. М.Г. Мухіним було встановлено, що пробивна здатність пневматичної кулі є значною і при певних умовах енергія може досягти рівня, достатнього для проникнення у порожнину черепа через лобну, тім'яну кістки і спричинити тяжке тілесне ушкодження [2]. У подальших дослідженнях [3] ця судово-медична оцінка пневматичних пошкоджень різними видами куль отримала поглиблення і удосконалення. Докладно досліджено пошкодження шкіри біоманекенів і одягу з бавовняних тканин пострілами з пневматичної гвинтівки ІЖ-38, вивчено наслідки пострілів на тілі людини та її одязі з потужної закордонної пневматичної зброї. Але таке тривале і плідне вивчення проблеми лише розширило актуальність проведення нових досліджень.

Перспективними є подальші дослідження пошкоджень при пострілах з різних зразків пневматичної зброї (потужних видів закордонних гвинтівок і пістолетів калібру

4,5 мм з початковою швидкістю кулі 100 м/с і більше), різними видами куль, в різних тактико-технічних умовах (обрізи гвинтівок, рикошет, постріли через перешкоди, мокрий або задубілий одяг, постріли під кутом тощо) у різні види тканин одягу.

Важливо визначити розповсюдженість пошкоджень внаслідок пострілів з пневматичної зброї, ступінь тяжкості спричинених нею травм, наслідки ушкоджень, особливо осіб дитячого віку, у яких менша щільність м'яких тканин і кісток, пробивну здатність куль при пострілах у голову й інші частини тіла (обличчя, вуха, шию, пальці, статеві органи).

Метою даної роботи було показати чинники актуалізації судово-медичного дослідження наслідків пострілів з пневматичної зброї та визначити пріоритетні напрямки перспективних сучасних наукових розробок у цьому плані.

Ретроспективне дослідження літературних джерел проведено аналітичним методом, аналіз архівних судово-медичних матеріалів – описовим методом.

За даними Харківського обласного бюро судово-медичної експертизи, на Слобожанщині протягом 2000–2010 рр. мали місце

© В.О. Ольховський, В.В. Хижняк, Л.С. Купріянова, 2012

78 (5,8 %) випадків пневматичних пошкоджень від загальної чисельності пошкоджень з різних видів вогнепальної, газової та пневматичної зброї. За мотивом понад половини випадків були хуліганські дії із застосуванням пневматичної зброї, а 44 % випадків – необережне поводження зі зброєю. За даними [4], постраждалих чоловіків було у 3,5 разів більше, ніж жінок, особливо у віковій категорії від 31 до 40 років. Максимальна кількість випадків пневматичних ушкоджень (30 %) припадала на 2005–2006 рр. За локалізацією пневматичні ушкодження розташовувалися в половині випадків на кінцівках, а в третині випадків на голові та шиї. Три чверті випадків пневматичних ушкоджень мали вид сліпих ран. За тяжкістю пневматичні ушкодження були легкого ступеня (майже дві третини) і середнього ступеня тяжкості (трохи більше 40 %). Смертельних випадків пневматичних ушкоджень і тяжких тілесних ушкоджень не зафіксовано. Дані дослідження [4] в цілому співпадають з нашими даними, опублікованими раніше [5].

Удосконалення і стандартизація судово-медичної термінології є обов'язковим атрибутом фундаментального наукового дослідження, тому з позицій сьогодення пропонуємо дослідити проблему під час вивчення пошкоджень, спричинених пострілами з пневматичної зброї.

Так, одна група дослідників вважає пневматичну зброю металюю, друга – близькою до вогнепальної зброї, третя – особливою, а саме «пневматичною» – так вже не одне століття цей термін вживає більшість користувачів цього виду зброї [6, 7]. При ретельному дослідженні ушкоджень тіла і пошкоджень одягу і перешкод, що виникають внаслідок пострілів по них з пневматичної зброї, було запропоновано зручні та зрозумілі терміни-словосполучення «пневматичне ушкодження» і «пневматичне пошкодження» [8]. «Пневматичне ушкодження» більш притаманне тим змінам (забій, садно, синець, рана, кровотеча тощо), що виникають на тілі людини (зовні або всередині або там і там) чи іншої істоти внаслідок пострілів по них з пневматичної зброї (кулею або без неї), а «пневматичне пошкодження» – зміни (розтягнення або розриви одягу, пошкодження або знищення перешкод за напрямком польоту кулі тощо) предметів зовнішнього середовища, що виникають також внаслідок пострілів по них з пневматичної зброї. Крім того, нами

запропонований термін-словосполучення «пневматичний характер пошкодження (ушкодження)», що не потребує детального роз'яснення.

Ряд авторів розширили перелік вже існуючих термінів для судово-медичного дослідження пневматичних пошкоджень (ушкоджень). Так, автором [9] пропонується ряд, на його думку, вдалих (адаптованих для пневматичної зброї) перекладів з російської мови спорідненого терміну-словосполучення «огнестрельный» на українську «пневмострільний» (наприклад, «пневмострільне поранення», «пневмострільне ушкодження», «пневматична травма», «дотичне пневмострільне поранення» тощо); автором [10] навіть без мотивування застосовуються терміни-словосполучення «пневматична зброя», «пневмопальна зброя», «пневматична травма», «пневмопальний вид снаряду»; автор [11] взагалі використовує лише термін «пневматична зброя», а інші терміни – ні. З нашого погляду, такі новації недоречні, треба наслідувати традиційний, класичний досвід попередників.

Подальше визначення чинників актуалізації судово-медичного дослідження наслідків пострілів з пневматичної зброї ми пов'язуємо з рядом задач з удосконалення мінімального й оптимального комплексів методів визначення пневматичного характеру ушкоджень тіла людини, пошкоджень її одягу і можливих перешкод для куль.

Важливим чинником, що актуалізує дослідження зазначеного напрямку, є діагностика конкретної моделі пневматичної зброї. Цей чинник виходить на перші позиції завдяки щорічному удосконаленню і збільшенню видів сучасної пневматичної зброї. Наразі нараховуються десятки видів пневматичної зброї. В залежності від конструкції, що забезпечує отримання стисненого повітря або газів, пневматична зброя поділяється на наступні види: пружинно-поршнева, компресійна, мультикомпресійна і газобалонна. Для спорядження останньої застосовується балон, який заповнено під високим тиском рідким двоокисом вуглецю [12]. У зазначеному напрямку вже зроблено перші кроки. Запропоновано комплекс ознак (судово-медичних і криміналістичних) для діагностики моделі пневматичної зброї [13]. Це властивості вхідних отворів на тілі і одязі людини (форма, розміри, характер країв, наявність «штанц-марки», накладання металів і рушничних мастил), пробивна здатність куль (глибина проник-

нення, напрямок ранового каналу), накладання і траси на поверхні куль, особливості конструкції каналу ствола і нашарування в ньому різномірних часток і речовин. Зазначені діагностичні ознаки формують підстави для визначення групової належності пневматичної зброї, з якої були завдані пневматичні пошкодження. Подальші дослідження у цьому напрямку повинні стосуватися вивчення нових моделей пневматичної зброї та пошкоджень, що виникають при пострілах у тіло, в одяг людини, перешкоди на шляху польоту кулі. Крім того, потрібно ретельно дослідити особливості і склад куль для пневматичної зброї, тактико-технічні характеристики дульного зрізу і каналу ствола, мінеральний склад рушничних масил, вплив умов пострілів на формування діагностичних ознак.

Необхідна комплексна судово-медична оцінка пневматичних ушкоджень, заподіяних пострілами зі всіх груп пневматичної зброї як вітчизняного, так і закордонного виробництва.

Пропонується дослідити тілесні ушкодження, завдані атиповою пневматичною зброєю (обрізи рушниць і гвинтівок, саморобні або перероблені під пневматичні зразки інші види зброї, пошкоджені тривалою експлуатацією або необережним поводженням екземпляри пневматичної зброї тощо). Те саме стосується і набоїв до пневматичної зброї. Їх дослідження менш об'ємне, тому що є небагато видів набоїв. Снаряди до пневматичної зброї, що виготовляються самотужки (атипові), можуть бути різноманітними. Також вони можуть бути деформованими, фрагментованими внаслідок ряду чинників. Ці чинники суттєво впливають на формування ознак пневматичних ушкоджень на тілі й одязі людини, навіть з формуванням атипових ознак такого виду ушкоджень, що теж є самостійною науковою проблемою.

Треба уважно вивчити умови пострілів з пневматичної зброї, бо вони теж суттєво впливають на початкову швидкість кулі, стабільність тиску повітря у накопичувачі зброї або балонах з газовою сумішшю до неї, характер і дальність польоту кулі, її пробивну здатність, спроможність формувати класичні або атипові ознаки пневматичних пошкоджень. До таких умов ми відносимо:

- метеорологічні умови (наявність, направленість та сила вітру, його характер – поривчастий або рівномірний; абсолютні значення атмосферного тиску і швидкість

зміни тиску в конкретному місці; наявність дощу, туману, інею, снігу, граду та їх щільність; температура і вологість повітря тощо);

- технічні умови (тактико-технічні характеристики зброї, відстань пострілів, подолання кулею перешкод, рикошет тощо);

- людський фактор (наявність/відсутність одягу і головного убору; тканина, з якої виготовлено одяг; він сухий/вогкий/скривавлений/задубілий від морозу чи іншого фактора, яким може бути, наприклад, кров, цемент, клей; стан одягу і т. ін.);

- індивідуальні властивості мішені (залежність від ділянки тіла, пози, рухів, статі, віку, особливо у дітей; соматичних і шкірних захворювань).

Треба дослідити проникну здатність пневматичних куль і снарядів на таких ділянках тіла, як голова з волоссям різної довжини і щільності, шия, очі, вуха, ніс, щоки, статеві органи, природні отвори тіла, а також у такі органи або тканини, як кістки, шкіра, м'язи, паренхіматозні органи та їх комбінація. Особливої уваги потребує проблема пневматичної травми у дітей внаслідок невеликої щільності шкіри.

Ми також робимо акцент на значному впливі окремих характеристик польоту кулі на механізми формування ознак пневматичних ушкоджень, зокрема, «штанц-марки» на тілі людини (пробивний, клиноподібний, контузійний), а саме початкової швидкості польоту кулі, калібру кулі, явищ прецесії та нугації, «флатер»-ефекту [9, 12, 14, 15].

Цікаві результати очікуємо від дослідження впливу шкіри та інших тканин тіла людини на деформацію і фрагментацію пневматичних куль і снарядів до пневматичної зброї та встановлення диференційно-діагностичних критеріїв пневматичних ушкоджень тіла з вогнепальними пораненнями, з пошкодженнями, що утворились внаслідок пострілів металевими пристроями (лук, арбалет тощо), з травмами, що спричинені неправильним (необережним, навмисним) застосуванням пневматичних пристроїв загального (не зброї) призначення під час медичних маніпуляцій, видобутку вугілля, на будівництві, підприємстві тощо.

На нашу думку, вітчизняні науковці несправедливо оминають тему клінічної діагностики пневматичних ушкоджень, тривалості лікування після такої травми, прогнозів щодо одужання, наслідків пневматичних поранень (наприклад, рубці, знівечення обличчя, втрата мочки вуха, кінчика носа,

пальця тощо), втрати працездатності (тимчасової, постійної), інвалідизації.

Основні рекомендації у напрямку дослідження діагностики і негативних наслідків для людини пострілів з пневматичної зброї наведені в роботах [8, 14]. Залишилася частково не вирішеною проблема удосконалення і впорядкування рекомендацій вітчизняним законодавчим органам щодо обмеження обігу особливо травматичної (небезпечної) пневматичної зброї, правоохоронним органам (у першу чергу МВС України) і органам виконавчої влади щодо контролю за обігом пневматичної зброї, населенню щодо безпечного поводження з таким видом зброї, профілактики травм і навичок, засобам першої медичної допомоги, медичним працівникам щодо діагностики та лікування пневматичних ушкоджень, судово-медичній службі щодо виявлення і визначення ступеня тяжкості пневматичних тілесних ушкоджень.

#### Список літератури

1. Живкович В. Б. Некоторые особенности входного пулевого отверстия при ранениях из пневматического оружия / В. Б. Живкович // Сб. трудов по судебной медицине и судебной химии. – Пермь, 1961. – С. 199–201.
2. Мухин Н. Г. Некоторые баллистические свойства пневматического оружия / Н. Г. Мухин // Вопросы судебной медицины и криминалистики. – Тернополь, 1968. – С. 78–81.
3. Зеленский С. А. Судебно-медицинская оценка повреждений, причиненных из пневматического оружия различными видами пуль : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Центральная суд.-мед. лаборатория МО РФ. – М., 2001. – 22 с.
4. Плетенецька А. О. Судово-медична оцінка ушкоджень, заподіяних при пострілах із пневматичної зброї, за результатами аналізу клінічного матеріалу ХМКЛШНМД ім. проф. О. І. Мещанинова / А. О. Плетенецька // Бокаріусовські читання : зб. матер. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Впровадження сучасних наукових досягнень в судову експертизу» (м. Харків, 10–11 вересня 2009 р.). – Харків: ТОВ «Оберіг», 2009. – С. 175.
5. Хижняк В. В. Оцінка ступеня тяжкості тілесних ушкоджень, заподіяних пострілами з пневматичної зброї // «Бокаріусовські читання» : Матер. Першої міжнар. наук.-практ. конф. судових медиків і криміналістів, присвяч. 75-річчя з дня смерті засл. проф. М. С. Бокаріуса, 8–9 грудня 2006 р. – Харків, 2006. – С. 60–61.
6. Ольховський В. О. Пневматична зброя: поняття, законодавче визначення, місце серед інших видів зброї, судово-медичне значення / В. О. Ольховський, В. В. Хижняк // Медицина и ... : науч.-практ. журн. – Харьков. – 2006. – № 4 (15). – С. 99–103.
7. Ольховський В. О. Проблеми нормативно-правового регулювання поняття пневматичної зброї з точки зору судово-медичних досліджень / В. О. Ольховський, М. М. Тагаєв, В. В. Хижняк // Теорія та практика судової експертизи і криміналістики : зб. наук. праць; вип. 7 / Харківський НДІСЕ ім. засл. проф. М. С. Бокаріуса; Нац. юр. акад. України ім. Я. Мудрого. – Харків: Право, 2007. – С. 451–456.
8. Хижняк В. В. Ушкодження тіла людини та їх особливості при пострілах з пневматичної гвинтівки ІЖ-38 / В. В. Хижняк // Експерим. і клін. медицина. – 1999. – № 4. – С. 109–111.
9. Козаченко І. М. Термінологія та основні поняття для позначення пневмострільних ушкоджень / І. М. Козаченко // Теорія та практика судової експертизи і криміналістики : зб. наук. праць; вип. 11. – Харків : Право, 2011. – С. 303–311.
10. Зозуля В. М. Медико-статистичний аналіз ушкоджень, заподіяних при виконанні пострілів із вогнепальної, пневматичної зброї та засобів ударно-травматичної дії, за даними Житомирського обласного бюро судово-медичної експертизи / В. М. Зозуля // Судово-медична експертиза. – 2011. – № 4. – С. 21–22.
11. Урахування впливу режиму експлуатації пневматичної газобалонної зброї, форми кулі та типу перешкод на глибину раневого каналу / Л. М. Бабій, В. О. Ольховський, П. А. Каплуновський, В. В. Хижняк // Судово-медична експертиза. – 2010. – № 2. – С. 13–17.

12. Пневматическое оружие. Интернет-статья. Режим доступа від 29.12.2011 р.: <http://guntwik.narod.ru/pages/articles/aboutairgun.htm>

13. Диагностика модели пневматической зброї / В. В. Хижняк, К. О. Гацкалов, О. В. Одерій [та ін.] // Теорія та практика судової експертизи і криміналістики : зб. наук. праць; вип. 9. – Харків: Право, 2009. – С. 276–281.

14. Тагаєв М. М. Напрямки дослідження ушкоджень пневматичною зброєю / М. М. Тагаєв, В. В. Хижняк // «Бокаріусовські читання» : Матер. Другої міжнар. наук.-практ. конф. суд. мед. і криміналістів, присв. 60-річчю Харківськ. тов-ва суд. мед. і кримін. ім. проф. М. М. Бокаріуса, 28–29 лист. 2008 р. – Харків, 2008. – С. 104.

15. Костылев Д. В. О возможности причинения опасных для жизни повреждений при выстрелах из современного пневматического оружия / Д. В. Костылев, В. П. Омелаев // Теорія та практика судової експертизи і криміналістики : зб. наук. праць; вип. 11. – Харків: Право, 2011. – С. 326–331.

**В.А. Ольховский, В.В. Хижняк, Л.С. Куприянова**

#### **ФАКТОРЫ АКТУАЛИЗАЦИИ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ ВЫСТРЕЛОВ ИЗ ПНЕВМАТИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ**

В последнее время повреждения на теле человека и его одежде от выстрелов из пневматического оружия возникают всё чаще и чаще и имеют тенденцию к утяжелению. В связи с этим разрабатываются способы диагностики моделей пневматического оружия по повреждениям, исследуются механизмы возникновения повреждений и методы их выявления. Актуальной является юридическая и медицинская профилактика причинения повреждений выстрелами из пневматического оружия, унификация специальных терминов.

**Ключевые слова:** пневматическое оружие, повреждения тела и одежды, формирование признаков повреждений.

**V.O. Olkhovskiy, V.V. Khyzhniak, L.S. Kupriyanova**

#### **FACTORS OF UPDATING THE FORENSIC EXAMINATION OF CONSEQUENCES FROM AIRGUN SHOTS**

Damages on the human body and his clothes because of the airgun shots are more common than in previous years, and have a tendency to become worse. It is necessary to develop diagnostic methods for airgun models by injuries. The researches on the mechanism of injury emergence and methods of identifying them are needed. Legal and medical prevention of injury by airgun shots, the unification of technical terms are essential.

**Key words:** airgun (pneumaticgun), damages of body and clothes, formation of signs damage.

*Поступила 11.01.12*

## СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.514-77:616.311-008

*Ю.Г. Романова**Одеський національний медичний університет***ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ФІТОПРЕПАРАТАМИ  
НА СТУПІНЬ ДИСБІОЗУ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ  
З РІЗНИМИ ВИДАМИ ПРОТЕЗУВАННЯ**

У пацієнтів, які потребують зубного протезування, підвищена в 6–7 разів ступінь орального дисбіозу, що визначається ферментативним методом Левицького. Прийом комплексу фітопрепаратів (шавлія, насіння сої, коріння цикорію, кверцетин із софори) через один місяць усуває появу дисбіозу незалежно від виду протезування.

*Ключові слова:* зубне протезування, оральний дисбіоз, фітопрепарати.

Порушення стану фізіологічної мікробної системи порожнини рота [1, 2] призводить до розвитку дисбіозу (дисбактеріозу), при якому значно збільшується кількість умовно-патогенних бактерій і грибів, що обумовлює ріст мікробної інтоксикації з наступним розвитком патологічних процесів [3–5].

У пацієнтів, що потребують зубного протезування або є протезоносіями, як правило, відмічається порушення орального гомеостазу з розвитком дисбіозу [6, 7]. Останнім часом для усунення дисбіозу все більше використовують препарати пробіотиків і пребіотиків. Значна кількість таких препаратів знаходиться в рослинах, з яких отримують фітоекстракти, здатні стимулювати імунітет, ріст пробіотичних та умовно-патогенних бактерій [8–10].

Метою дослідження було вивчити стан орального мікробіоценозу у пацієнтів до і після протезування та вплив на його розвиток комплексу фітопрепаратів з про- і пребіотичною дією.

**Матеріал і методи.** Дослідження було проведено на 39 пацієнтах (25 чоловіків і 14 жінок), які потребують протезування, у віці 50–75 років, яких було поділено на три групи в залежності від виду протезування: пацієнти з частковим пластинковим протезуванням, пацієнти з повним пластинковим протезуванням і пацієнти з бюгельним про-

тезуванням. Усім пацієнтам відразу після протезування призначали комплексне лікування, яке включало використання ортопедичних гелів («Лактогель», «Шавлієвий»), ополіскування порожнини рота зубним еліксиром «Біодент-4» (екстракти паростків пшениці, насіння сої, коріння цикорію, листя м'яти) і пероральний прийом препарату «Кверцетин-гранули» (по 80 мг/добу в перерахунку на чистий кверцетин). Нестимульовану слину збирали вранці натщесерце [11] до протезування і через один місяць після протезування та комплексного лікування. В слині визначали активність уреаз, лізоциму і за співвідношенням відносних активностей цих ферментів визначали ступінь дисбіозу за методом Левицького [12].

В якості контролю (норми) використовували показники уреаз і лізоциму в слині здорових людей (12 осіб).

**Результати та їх обговорення.** Результати визначення в слині активності уреаз, яка має виключно мікробне походження і тому її активність корелює з мікробним обміненням [12], наведені в табл. 1. Як видно з цих даних, у всіх пацієнтів, що потребують зубного протезування, активність уреаз в 4–5 разів перевищує відповідний показник здорових людей. Після протезування та лікування активність уреаз знижується в середньому в два рази, причому незалежно від виду протезування.

© Ю.Г. Романова, 2012

Таблиця 1. Вплив комплексного лікування фітопрепаратами на активність уреазу в слині пацієнтів до і після протезування, мк-кат/л

| Група                         | n  | До протезування        |                     | Після протезування                          |                     |
|-------------------------------|----|------------------------|---------------------|---|---------------------|
|                               |    | активність             | відносна активність | активність                                  | відносна активність |
| Здорові                       | 12 | 0,160±0,020            | 1,0                 | –   | –                   |
| Частковий пластинковий протез | 13 | 0,793±0,095<br>p<0,001 | 4,96±0,45           | 0,369±0,042<br>p<0,01; p <sub>1</sub> <0,01 | 2,31±0,25           |
| Повний пластинковий протез    | 12 | 0,645±0,082<br>p<0,001 | 4,03±0,52           | 0,316±0,041<br>p<0,05; p <sub>1</sub> <0,01 | 1,97±0,20           |
| Бюгельне протезування         | 14 | 0,716±0,090<br>p<0,001 | 4,48±0,55           | 0,352±0,043<br>p<0,01; p <sub>1</sub> <0,01 | 2,20±0,20           |

Примітка. p – показник достовірності відмін від групи здорових; p<sub>1</sub> – показник достовірності відмін від результатів до протезування.

Тут і в табл. 2.

Результати визначення в слині активності лізоциму, який є фактором неспецифічного антимікробного захисту [11], наведені в табл. 2. З наведених даних видно, що в усіх випадках активність цього ферменту в слині пацієнтів знижується ще до протезу-

вскладнень, які досить часто виникають після протезування.

#### Висновки

1. У пацієнтів, що потребують зубного протезування, спостерігається розвиток орального дисбіозу.

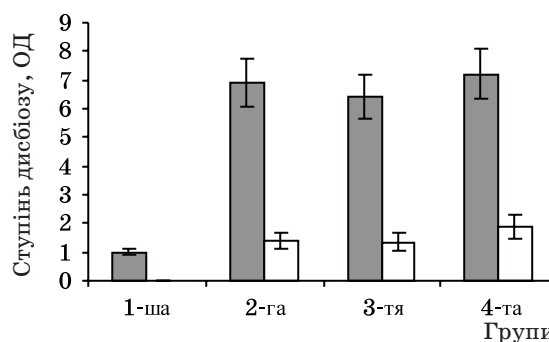
Таблиця 2. Вплив комплексного лікування фітопрепаратами на активність лізоциму в слині пацієнтів до і після протезування, ОД/л

| Група                         | n  | До протезування  |                     | Після протезування                     |                     |
|-------------------------------|----|------------------|---------------------|--|---------------------|
|                               |    | активність       | відносна активність | активність                             | відносна активність |
| Здорові                       | 12 | 79±8             | 1,0                 | –                                      | –                   |
| Частковий пластинковий протез | 13 | 50±8<br>p<0,05   | 0,63±0,06           | 95±15<br>p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05   | 1,20±0,15           |
| Повний пластинковий протез    | 12 | 50±101<br>p<0,05 | 0,63±0,07           | 108±15<br>p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05 | 1,37±0,12           |
| Бюгельне протезування         | 14 | 48±8<br>p<0,05   | 0,61±0,08           | 91±12<br>p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05   | 1,15±0,12           |

вання та лікування, що свідчить про зниження рівня орального імунітету. Протезування та комплексне лікування фітопрепаратами достовірно збільшує активність лізоциму, причому в більшій мірі у пацієнтів з повним пластинковим протезом.

Розрахована за методом Левицького ступінь орального дисбіозу представлена на рисунку, з якого видно, що у всіх пацієнтів, що потребують протезування, вона збільшена в 6–7 разів. Через один місяць після протезування і лікування фітопрепаратами ступінь дисбіозу значно знижується (практично до норми).

Таким чином, використання фітопрепаратів з про- і пребіотичними властивостями усуває явища дисбіозу в порожнині рота, що створює передумови для профілактики



Вплив комплексного лікування на ступінь дисбіозу порожнини рота пацієнтів до (темні стовпчики) і після (світлі стовпчики) протезування

2. Використання фітопрепаратів з про- і пребіотичною дією усуває явища орального дисбіозу у пацієнтів незалежно від виду зубного протезування.

**Список літератури**

1. Ушаков Р. В. Микрофлора полости рта и ее значение в развитии стоматологических заболеваний / Р. В. Ушаков, В. Царев // Стоматология для всех. – 1998. – № 3. – С. 2224.
2. Левицкий А. П. Физиологическая микробная система полости рта / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2007. – № 1. – С. 611.
3. Роль микробиологических исследований в профилактике и лечении стоматологических заболеваний / И. В. Яковец, Н. Н. Пидченко, Д. В. Яковец [и др.] // Вісник стоматології. – 2002. – № 4. – С. 135138.
4. Gibbons R. J. Bacterial adhesion to oral tissues: a model for infections diseases / R. J. Gibbons // J. Dent. Res. – 2003. – Vol. 68. – P. 750–760.
5. Кісельнікова Л. П. Роль біоплівки в розвитку карієсу, захворювань пародонту та методи її усунення / Л. П. Кісельнікова // Новини стоматології. – 2010. – № 2 (63). – С. 36–37.
6. Романова Ю. Г. Влияние несъемного и съемного зубного протезирования на степень дисбактериоза полости рта / Ю. Г. Романова // Вісник стоматології. – 2007. – № 2. – С. 4446.
7. Шашмурина В. Р. Характеристика микробиоценоза полости рта пациентов с полным отсутствием зубов в ближайшие сроки после дентальной имплантации / В. Р. Шашмурина, А. И. Воложин, В. Н. Царев // Рос. стомат. журн. – 2008. – № 3. – С. 2833.
8. Левицкий А. П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А. П. Левицкий, Ю. Л. Волянский, К. В. Скидан. – Харьков : ЭДЭНА, 2008. – 100 с.
9. Бондаренко В. М. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией / В. Бондаренко, А. Воробьев // ЖМЭИ. – 2004. – № 1. – С. 8492.
10. Шевелева С. А. Пробиотики, пребиотики и пробиотические продукты. Современное состояние вопроса / С. А. Шевелева // Вопросы питания. – 1999. – № 2. – С. 32–40.
11. Левицкий А. П. Саливация у здоровых лиц разного возраста и у стоматологических больных / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Л. Н. Россаханова // Вісник стоматології. – 2005. – № 2. – С. 78.
12. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: Метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – К. : ГФЦ, 2007. – 26 с.

**Ю. Г. Романова**

**ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИТОПРЕПАРАТАМИ НА СТЕПЕНЬ ДИСБИОЗА ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ВИДАМИ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ**

У пациентов, нуждающихся в зубном протезировании, повышена в 6–7 раз степень орального дисбиоза, определяемая ферментативным методом Левицкого. Применение комплекса фитопрепаратов (шалфей, семена сои, корни цикория, кверцетин из софоры) через один месяц устраняет явления дисбиоза независимо от вида протезирования.

**Ключевые слова:** *зубное протезирование, оральный дисбиоз, фитопрепараты.*

**Yu. G. Romanova**

**INFLUENCE OF THE COMPLEX TREATMENT WITH PHYTOPREPARATIONS UPON THE DEGREE OF DISBIOSIS IN ORAL CAVITY OF PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF PROSTHETICS**

In patients, that need dental prosthetics, the degree of oral disbiosis, determined with enzymatic method by Levitskiy, is exceeded by 6–7 times. The use of the complex of phytopreparations (salvia, soy seeds, chicory roots, quercethyn from Sophora) eliminates disbiosis phenomena regardless of the type of prosthetics.

**Key words:** *dental prosthetics, oral disbiosis, phytopreparations.*

*Поступила 29.09.11*

## СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 614.2:613.7/.8-057.857:378:61

*В.А. Огнєв, Н.О. Галічева, К.М. Сокол, С.Г. Усенко, Н.М. Федак,  
М.Д. Рубінський, З.П. Петрова, Л.І. Чумак, О.В. М'якина*

*Харківський національний медичний університет*

### СОЦІАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СПОСОБУ ЖИТТЯ СТУДЕНТІВ І ЇХ ВПЛИВ НА ЗДОРОВ'Я

Вивчено спосіб життя студентів як чоловічої, так і жіночої статі за такими його складовими: соціально-психологічні особливості, захворюваність, медична активність. Установлено, що складові способу життя є спільними для чоловіків і жінок. Гендерна різниця між цими показниками полягає в їх кількісному вимірі. Виявлено, що чоловіки частіше порушували режим дня, режим і кратність харчування, вживали спиртні напої; жінки в порівнянні з чоловіками частіше сплять менше шести годин, ведуть пасивний спосіб життя, мають надмірну масу тіла, серед них більше тих, що відмітили наявність тяжких душевних переживань у сім'ях. Серед чоловіків і жінок виявлений однаковий рівень паління. Виявлені значні рівні захворюваності як серед чоловіків, так і серед жінок. У чоловіків достовірно вища, ніж у жінок, захворюваність органів травлення. Встановлено, що майже третина чоловіків і жінок проживають у неповних сім'ях, працюють під час навчання у ВНЗ, у третини чоловіків і п'ятої частини жінок єдиним джерелом доходів є заробітна плата.

*Ключові слова: студенти, спосіб життя, здоров'я, захворюваність.*

Актуальність проблеми збереження здоров'я для Європейського регіону підтверджена виділенням її у стратегічну в документах ВООЗ, зокрема в програмі «Здоров'я для всіх у XXI столітті».

Оскільки рівень здоров'я людини визначається переважно умовами та способом життя, особливої уваги потребують чинники, які негативно впливають на його стан. Серед них важливу роль відіграють шкідливі звички (передусім тютюнопаління, зловживання алкоголем, токсикоманії та наркоманії), неякісне й незбалансоване харчування, несприятливі умови праці і побуту, самотність або складні сімейні стосунки, недостатнє матеріальне забезпечення, низький освітній та культурний рівень тощо. Частка їх впливу на здоров'я складає 51–52%. Негативно позначаються на стані здоров'я населення забруднення повітря, води, ґрунту шкідливими речовинами, несприятливі природно-кліматичні умови (20–21%).

Істотне значення мають біологічні чинники (спадковість, конституція, вік, стать – 19–20%). Стан громадського та індивідуального здоров'я залежить від діяльності системи охорони здоров'я, якості та ефективності медичної допомоги, реалізації профілактичних заходів. На долю цих чинників припадає 8–9% [1]. У зв'язку з цим дуже важливо вивчити спосіб життя молоді, у тому числі студентів, для своєчасного проведення заходів з його корекції.

Метою дослідження було вивчити медико-соціальні особливості способу життя студентів та його вплив на їх здоров'я.

**Методи і об'єкт.** Для збору матеріалу був використаний анкетний метод. Розроблена «Анкета з вивчення способу життя студентів» має такі розділи: медико-демографічна характеристика студентів; спосіб життя студентів та його характеристика; захворюваність студентів і ставлення їх до свого здоров'я.

© В.А. Огнєв, Н.О. Галічева, К.М. Сокол, 2012

### Результати та їх обговорення.

1. *Загальна характеристика опитаних студентів.* Мешкають в м. Харкові та Харківській області (73,0±2,4) % респондентів, закінчили середню школу безпосередньо перед вступом до ВНЗ (79,3±2,4) % обстежених, після медучилища – (20,7±2,2) %; майже третина респондентів – (27,7±2,5) % – проживали в неповних сім'ях; у (49,8±2,1) % середньомісячний прибуток на одного члена сім'ї – 501–1000 грн., більше 1000 грн. – у (29,3±2,6) %. Решта студентів на це питання не відповіла. Під час навчання в університеті працюють (29,0±2,6) % респондентів, чоловіків дещо більше, ніж жінок: (30,5±5,4) і (24,4±3,0) % відповідно.

2. *Характеристика способу життя студентів.* За основу вивчення способу життя студентів були взяті ті його характеристики, які найбільш повно можна було розкрити при проведенні соціологічного дослідження, а саме режим дня, харчування, тривалість нічного сну, фізична активність, стресові ситуації, міжособистісні стосунки, паління, вживання алкоголю, відпочинок тощо.

*Дані, що характеризують спосіб життя студентів.* Однією із складових способу життя є режим, який передбачає дотримання певного розпорядку протягом дня: пробудження, сніданок, навчання в університеті, прийом їжі, відпочинок, підготовка до наступних занять, нічний сон тощо (максимально в одні й ті ж години). Більше половини опитаних – (54,3±2,8) % – не дотримувались визначеного режиму дня, серед чоловіків їх було достовірно більше, ніж серед жінок – (76,8±4,7) і (46,4±3,2) % відповідно ( $p < 0,01$ ).

Нічний сон (його тривалість) відіграє важливу роль в житті кожної людини. Це один із основних видів відпочинку. Під час сну відновлюються енергетичні запаси нервової системи, відбувається злагоджена взаємодія фізіологічних, біохімічних та обмінних процесів, згладжуються порушені в результаті перевантажень співвідношення між функціями внутрішніх органів та ін. У той же час майже 40,0 % (39,3±2,7) опитаних нами студентів сплять менше 6 годин на добу, особливо це стосується жінок – (42,7±4,8) %, а серед чоловіків таких було (28,0±5,0) % ( $p < 0,05$ ). За даними [2], сплять по 6–7 годин на добу 46,7 % студентів, що призводить до їх перевтоми.

Іншим чинником, що характеризує спосіб життя, є режим харчування. На питан-

ня, чи дотримуєтеся Ви режиму харчування, (49,1±2,8) % респондентів відповіли «ні», серед чоловіків таких було достовірно більше – (67,1±5,2) %, ніж серед жінок – (43,1±3,2) % ( $p < 0,01$ ). Приймають їжу 1–2 рази на добу дещо більше половини респондентів – (57,3±2,7) %, при цьому жінки достовірно частіше – (62,2±3,2) %, ніж чоловіки – (42,6±5,5) % ( $p < 0,01$ ). Що стосується приймання гарячої їжі, то і в цьому випадку у жінок достовірно частіше – (81,7±2,5) %, ніж у чоловіків – (59,7±5,4) %, у раціоні була гаряча їжа ( $p < 0,01$ ). Більшість респондентів – (77,4±2,3) %, як чоловіків – (79,3±4,5) %, так і жінок – (76,8±2,7) %, віддають перевагу змішаній їжі.

Порушення студентами режиму харчування відмічають автори досліджень [3–5]. За даними [4], 65,05 % студентів приймають їжу безсистемно. Автори [3] відмічають, що 40,0 % студентів харчуються будь-як, а 7,7 % віддають перевагу їжі швидкого приготування. Аналіз літератури з цього питання показав, що у студентів частіше за все відмічаються такі порушення режиму харчування: 25–47 % не снідають, 17–30 % харчуються два рази на день, близько 22 % не вечеряють, рідко вживають гарячу їжу, в тому числі перші страви.

Спосіб життя кожної людини характеризує також її фізична активність. Регулярні заняття фізичною зарядкою, яка входить в режим розпорядку дня, сприяє не тільки зміцненню здоров'я, а й ефективному виконанню професійної діяльності. Дослідження показало, що (58,5±2,3) % наших респондентів ведуть пасивний спосіб життя, жінок серед таких достовірно більше – (64,6±3,0) %, ніж серед чоловіків – (40,2±5,4) % ( $p < 0,01$ ). Решта опитаних – (41,5±2,3) % – періодично займалася ранковою гімнастикою, чоловіки – у спортивних секціях. За даними [4], 39,6 % студентів двох ВНЗ міста Новокузнецька ведуть малоактивний спосіб життя, близько 40,0 % опитаних займаються фізичною зарядкою один раз на тиждень.

Такий чинник, як тяжкі душевні переживання, пов'язані з сімейними обставинами, нещасними випадками в сім'ї, смертю рідних і близьких, а також з постійними розумовими перевантаженнями під час навчання у ВНЗ, є характерною ознакою життя людини, у тому числі і студентів. За нашими даними, (65,8±2,6) % опитаних відмітили наявність стресових ситуацій в сім'ях та в житті. Серед жінок ці стани відмічалися

достовірно частіше, ніж серед чоловіків:  $(70,7 \pm 2,9)\%$  і  $(51,2 \pm 5,5)\%$  відповідно ( $p < 0,01$ ).

Тютюнопаління і наркоманія, які на сьогодні набули епідемічного характеру, є актуальною проблемою в усіх країнах світу. Останніми роками відмічається виразна тенденція до поширення цих станів, особливо серед молоді. Щодня в залежність від тютюну потрапляють 80–100 тис. молодих людей. За даними експертів ВООЗ, при збереженні сучасних тенденцій щодо поширення тютюнопаління до 2020 р. від хвороб, спричинених тютюнопалінням, щорічно вмиратимуть передчасно 10 млн осіб. Загальна кількість померлих від тютюнопаління в ХХІ ст. може сягати 1 млрд осіб. Крім того, паління є причиною мільйонів випадків передчасної смерті, значного погіршення якості життя населення та вагомим соціально-економічним тягарем для окремих людей і суспільства в цілому [1, 6]. Отже, боротьба з цією шкідливою звичкою, особливо серед молоді, є нагальною проблемою.

Нами вивчалось це питання по таких позиціях: Ви палите, чи ні, вік початку паління, його мотиви, відношення до паління, чи є у Вас бажання кинути палити тощо.

Встановлено, що із 328 респондентів на момент опитування палило  $(56,4 \pm 2,7)\%$ , серед чоловіків і жінок їх кількість була майже однаковою: відповідно  $(57,3 \pm 5,5)$  і  $(56,1 \pm 3,2)\%$ . Із 185 респондентів, що палять, початок паління майже у третини –  $(29,7 \pm 3,4)\%$  – припадає на вік 12–14 років. Серед чоловіків у цьому віці вже палило  $(53,2 \pm 7,3)\%$ , серед жінок –  $(21,7 \pm 3,5)\%$ . У віці 15–17 років і більше палило  $(70,3 \pm 3,4)\%$  опитаних, серед них  $(46,8 \pm 7,3)\%$  чоловіків і  $(78,3 \pm 3,5)\%$  жінок. Звертає на себе увагу те, що на питання «Чи хотіли б Ви кинути палити»,  $(66,6 \pm 3,5)\%$  респондентів відповіли «ні»: серед них  $(57,4 \pm 7,2)\%$  чоловіків і  $(69,8 \pm 3,9)\%$  жінок. За нашими даними, серед мотивів початку паління були такі: «за компанію» – у  $(57,5 \pm 3,6)\%$  респондентів:  $(63,8 \pm 7,0)\%$  чоловіків і  $(55,4 \pm 4,2)\%$  жінок; «хотілось спробувати» – відповідно  $(28,5 \pm 3,3)$ ,  $(32,0 \pm 6,8)$  і  $(27,3 \pm 3,8)\%$ ; тяжкі ситуації в житті стали причиною паління у  $(14,0 \pm 2,5)\%$  опитаних. Ця причина була значно більшою серед жінок – у  $(17,3 \pm 3,2)\%$ , ніж серед чоловіків – у  $(4,2 \pm 2,9)\%$ . Аналіз відповідей на питання, «як Ви відноситеся до паління», показав, що серед 328 респондентів засуджують цю шкідливу звичку половина опи-

таних –  $(51,2 \pm 2,8)\%$ , серед чоловіків –  $(57,3 \pm 5,5)\%$ , серед жінок дещо менше –  $(49,2 \pm 3,2)\%$ , тобто жінки менше, ніж чоловіки, засуджують паління. Відповіді «вважаю паління нормальним явищем» і «схвалюю цю шкідливу звичку» можна інтерпретувати як підтримку паління. За нашими даними,  $(18,3 \pm 1,6)\%$  опитаних підтримують паління, серед жінок їх більше –  $(20,7 \pm 1,9)\%$ , ніж серед чоловіків –  $(11,0 \pm 2,5)\%$ .

Аналіз даних [4, 7] показав, що від 46,4 до 55,2% студентів на момент опитування палили. Кількість чоловіків і жінок серед них майже однакова. Що стосується причин початку паління, то у опитаних студентів Самарського державного медичного університету [8] вони були такими: у 50,0% – «розслабитись», у 29,3% – «зайняти час», у 13,8% – «відчутти приємне почуття», у 12,1% – «потрібно організму».

Спосіб життя людини характеризує також відношення її до вживання спиртних напоїв. Цю шкідливу звичку мають, за нашими даними,  $(62,8 \pm 2,7)\%$  респондентів, серед чоловіків їх достовірно більше –  $(79,3 \pm 4,5)\%$ , ніж серед жінок –  $(57,3 \pm 3,2)\%$  ( $p < 0,05$ ). П'ята частина опитаних –  $(20,9 \pm 2,8)\%$  – почала вживати спиртні напої у віці до 14 років, серед них переважали чоловіки. За даними [4, 8], від 34,3 до 48,9% опитаних студентів вживали спиртні напої. За нашими даними, серед причин початку вживання спиртних напоїв були: «за компанію» – у  $(70,4 \pm 3,2)\%$ , серед чоловіків –  $(53,8 \pm 6,2)\%$ , серед жінок –  $(78,0 \pm 3,5)\%$ ; «щоб розслабитись» – відповідно у  $(21,9 \pm 2,9)$ ,  $(30,8 \pm 5,7)$  та  $(17,7 \pm 3,2)\%$ ; «для самоутвердження» – у  $(7,8 \pm 1,9)$ ,  $(15,4 \pm 4,5)$  та  $(4,3 \pm 1,7)\%$ . Таким чином, як серед чоловіків, так і серед жінок головною причиною вживання спиртних напоїв було бажання бути як всі. Як відмічає автор [8], основними причинами регулярного вживання спиртних напоїв є «традиції пиття»: відмітити приємну подію в житті – 85,5% опитаних, для гарного настрою – 29,9%, спілкування з друзями – 23,1%, розслабитися – 20,8%. Майже такі причини вживання спиртних напоїв наведені в роботі [9].

Відпочинок – це також складова способу життя. Від того, як організований відпочинок після робочого дня, в кінці тижня, під час річної відпустки, залежать працездатність, самопочуття, загальний стан здоров'я. Вивчення цього питання показало, що у  $(81,4 \pm 2,2)\%$  респондентів відпочинок

в кінці навчального року був неорганізованим, відпочивали в санаторіях або будинках відпочинку всього  $(18,6 \pm 1,6)$  % опитаних; серед чоловіків ці показники були відповідно  $(89,0 \pm 5,2)$  та  $(11,0 \pm 2,4)$  %; серед жінок –  $(21,2 \pm 1,9)$  і  $(78,8 \pm 2,3)$  %, тобто серед жінок було більше тих, що мали організований відпочинок. Що стосується відпочинку у вихідні дні та свята, то більше половини опитаних –  $(54,0 \pm 2,8)$  % – проводять його активно (прогулянки, заняття спортом та ін.), серед чоловіків таких достовірно більше –  $(69,5 \pm 5,1)$  %, ніж серед жінок –  $(48,8 \pm 3,2)$  % ( $p < 0,01$ ); відпочивають пасивно (читають художню літературу, дивляться телепрограми та ін.) –  $(23,7 \pm 2,4)$  % респондентів, майже однаково як чоловіки, так і жінки – відповідно  $(20,7 \pm 4,5)$  і  $(24,8 \pm 2,8)$  %. Займалися домашніми справами більше жінки –  $(26,4 \pm 2,8)$  %, ніж чоловіки –  $(9,7 \pm 3,3)$  %.

Проаналізовані також відповіді респондентів на питання: «чим частіше Ви займаєтесь у вільний час?». На це питання було отримано 788 відповідей. Структура їх така: на першому місці перегляд телепрограм –  $(30,7 \pm 1,6)$  %; на другому – прогулянки з друзями –  $(24,4 \pm 1,5)$  %; на третьому – відвідування дискотеки –  $(21,9 \pm 1,3)$  %; на четвертому – читання книжок, журналів, газет –  $(13,8 \pm 1,2)$  %; на п'ятому – спорт –  $(7,9 \pm 0,9)$  %; нічим не займаються  $(1,3 \pm 0,4)$  % опитаних. Аналіз цих даних за статтю виявив таку ж закономірність, але відповідь на питання, чи займаєтесь Ви спортом, позитивною була у  $(15,5 \pm 2,7)$  % чоловіків, тоді як у жінок значно меншою – у  $(5,6 \pm 0,8)$  % ( $p < 0,01$ ). За даними [2], найбільш популярними заняттями серед молоді є перегляд телепрограм (50 %) і відвідування дискотеки (30 %).

На спосіб життя людини впливає такий важливий чинник, як тип характеру. За нашими даними, третина опитаних, як чоловіків –  $(31,7 \pm 5,1)$  %, так і жінок –  $(32,1 \pm 3,0)$  %, мала неурівноважений, збудливий характер, що позначилось на їх міжособистісних стосунках: так, на конфліктні ситуації між собою вказало  $(11,9 \pm 1,8)$  % респондентів, серед чоловіків їх було дещо більше –  $(15,8 \pm 4,0)$  %, ніж серед жінок –  $(10,6 \pm 2,1)$  %.

Стан здоров'я та відношення до свого здоров'я впливають на усі складові способу життя: розпорядок дня, харчування, фізичну активність тощо. Тому респондентам були поставлені такі питання: як Ви оцінює-

те своє здоров'я (суб'єктивна оцінка), які хронічні захворювання у Вас є на момент опитування, причини виникнення захворювань, відношення до свого здоров'я, медична активність. Оцінили своє здоров'я як гарне  $(75,3 \pm 2,6)$  % респондентів, серед чоловіків і жінок їх було відповідно  $(76,3 \pm 5,5)$  і  $(74,8 \pm 3,1)$  %. У той же час п'ята частина опитаних –  $(22,3 \pm 2,2)$  % – оцінили своє здоров'я тільки як задовільне, серед жінок таких було  $(25,1 \pm 2,6)$  %, серед у чоловіків –  $(13,4 \pm 3,8)$  % ( $p < 0,05$ ). Але вивчення медичної документації та опитування виявило значні рівні захворюваності серед них. Так, загальна захворюваність на 100 обстежених складала  $(54,0 \pm 2,8)$  випадків, на 100 чоловіків –  $51,0 \pm 5,5$ , на 100 жінок –  $55,0 \pm 4,1$ . Ці дані вказують на те, що суб'єктивна оцінка стану свого здоров'я була значно завищеною. Аналіз даних по нозологічних одиницях показав, що захворюваність органів травлення на 100 чоловіків була достовірно вищою –  $(32,9 \pm 5,1)$  %, ніж на 100 жінок –  $(18,7 \pm 2,5)$  % ( $p < 0,05$ ), що підтверджується нашими даними про достовірно частіше порушення чоловіками режиму харчування; захворюваність нервової системи реєструвалась достовірно частіше серед жінок –  $(16,3 \pm 2,3)$  %, ніж серед чоловіків –  $(7,3 \pm 2,8)$  % ( $p < 0,05$ ). Що стосується захворювань серцево-судинної системи, органів дихання, то вони були майже на одному рівні в осіб обох статей: відповідно  $(10,7 \pm 3,4)$  і  $(11,0 \pm 2)$  %;  $(12,7 \pm 3,6)$  і  $(11,8 \pm 2,0)$  %. Серед причин виникнення хронічних захворювань респонденти відмітили такі: захворювання виникло як результат гострого захворювання –  $(24,0 \pm 3,1)$  %; спадковість –  $(18,3 \pm 2,4)$  %; пов'язане з умовами оточуючого середовища –  $(21,5 \pm 2,9)$  %; з умовами життя й навчання –  $(38,5 \pm 3,5)$  %. Дані літератури з цього питання коливаються в значних межах [4, 10–12].

Відношення респондентів до свого здоров'я та їх медичну активність з'ясували по таких питаннях: як часто за останній рік Ви звертались до лікаря, з якої причини; чи завжди Ви звертались до лікаря з приводу захворювання, якщо ні, то з якої причини; чи виконуєте Ви поради лікаря та ін.

Опитування показало, що із 328 респондентів жодного разу не звертались до лікаря  $(20,4 \pm 2,2)$  %, серед чоловіків їх було в 2,8 раза більше –  $(39,0 \pm 5,4)$  %, ніж серед жінок –  $(14,2 \pm 2,2)$  %; третина респондентів, як чоловіків, так і жінок, зверталась по одному разу – відповідно  $(32,0 \pm 2,64)$ ,  $(31,7 \pm$

5,1) і (32,1±3,0) %; два рази – (26,8±2,4); (17,1±4,2) та (30,1±2,9) %; три рази і більше – (41,2±2,0) %. Серед тих, що звертались до лікаря (261 респондент), причинами звернень були наступні.

На першому місці майже у половини респондентів [(47,1±3,1) %] – захворювання, частіше зверталися до лікаря жінки, ніж чоловіки: (48,8±3,4) і (40,0±6,9) % відповідно. Більше ніж у третини респондентів причиною звернення до лікаря було проходження медичного огляду, що свідчить про турботу за своє здоров'я. У той же час виявлені низькі показники диспансерного спостереження за хворими при високих показниках захворюваності. Низьку медичну активність респондентів характеризує і те, що не всі особи з хронічними захворюваннями (151 особа) зверталися до лікаря, а також виконували його поради і рекомендації. Ці дані були проаналізовані на прикладі респондентів обох статей у зв'язку з тим, що не було виявлено гендерної різниці в показниках. Так, третина респондентів (33,3 %) не зверталась до лікаря, мотивуючи це самолікуванням (100 %).

Спосіб життя впливає на такий важливий показник, як маса тіла, особливо її надлишок, який залежить від збалансованості і регулярності харчування, характеру їжі, фізичної активності тощо. За нашими даними, мали надлишок маси тіла (30,8±2,5) % респондентів, серед жінок їх було достовірно більше – (35,4±3,0) %, ніж серед чоловіків – (17,1±4,2) % ( $p < 0,01$ ). Респонденти наводять такі причини надлишку маси тіла: спадковість – (25,7±4,4) %, недостатня фізична активність – (61,3±4,8) %, інші – (13,0±2,7) %.

Вивченню здорового способу життя студентів присвячені численні дослідження [3, 8, 10, 11], в яких відмічається недостатній рівень знань студентів відносно здорового способу життя. Так, за даними [4], 86,7 % студентів знайомі з основними принципами здорового способу життя, а 13,3 % не мають про це ніякого уявлення; 8,5 % не вважають за необхідне дотримуватися принципів здорового способу життя. За нашими даними, основні положення здорового способу життя знають (90,7±1,6) % респондентів, серед жінок їх було дещо більше – (91,9±1,7) %, ніж серед чоловіків – (87,8±3,6) %, але намагаються дотримувати

тись його основних положень тільки (36,3±2,6) %. Отже, (63,7±2,6) % респондентів ведуть нездоровий спосіб життя, серед чоловіків їх достовірно більше – (75,6±4,7) %, ніж серед жінок – (59,8±3,1) % ( $p < 0,05$ ).

#### Висновки

1. Встановлено, що складові способу життя є спільними для чоловіків і жінок. Гендерна різниця між цими показниками полягає в їх кількісному вимірі.

2. Виявлено, що чоловіки частіше порушували режим дня, режим і кратність харчування, вживали спиртні напої, вели нездоровий спосіб життя; жінки в порівнянні з чоловіками частіше сплять менше шести годин на добу, приймають їжу 1–2 рази на день, у тому числі і гарячу, ведуть пасивний спосіб життя, мають надмірну масу тіла, серед них більше тих, що відмітили наявність тяжких душевних переживань в сім'ях.

3. Серед чоловіків і жінок виявлений практично однаковий рівень паління: 57,3 та 56,1 % відповідно. Жінки менше засуджують паління, ніж чоловіки.

4. Встановлено, що відпочинок в кінці навчального року у (81,4±2,2) % був неорганізованим. У структурі відповідей на питання відносно проведення вільного часу на першому місці перегляд телепрограм, на другому – прогулянки з друзями, на третьому – читання книжок, журналів, газет, на четвертому – відвідування дискотек. На жаль, зайняття спортом займає п'яте місце і складає всього (7,9±0,9) %, чоловіки частіше займалися спортом, ніж жінки.

5. Виявлені значні рівні захворюваності серед респондентів – більша частина їх мала ті чи інші захворювання. Так, загальна захворюваність на 100 обстежених складала (54,0±2,8) випадку, на 100 чоловіків – (51,0±5,5), на 100 жінок – (55,0±4,1) випадку. Захворюваність органів травлення у чоловіків була достовірно вищою, ніж у жінок: (32,9±5,1) та (18,7±2,5) % відповідно на 100 обстежених, захворювання нервової системи достовірно частіше реєструвалися у жінок.

6. В загальній характеристиці респондентів звертає на себе увагу те, що майже третина їх (як чоловіків, так і жінок) проживають у неповних сім'ях, працюють під час навчання у ВНЗ, у третини чоловіків і п'ятої частини жінок єдиним джерелом доходів є заробітна плата.

**Список літератури**

1. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідеміологічну ситуацію. 2008 рік. – К., 2009. – 360 с.
2. Шиловская А. В. Мнение студентов медицинского училища о здоровье и их отношение к своему здоровью / А. В. Шиловская // Мед. помощь. – 2004. – № 1. – С. 44–46.
3. Отношение студентов к здоровому образу жизни / Н. И. Белова, С. П. Бурцев, Е. А. Воробцова, А. М. Мартыненко // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2006. – № 1. – С. 14–15.
4. Проскурякова Л. А. Гигиеническая оценка питания и здоровья студентов / Л. А. Проскурякова // Гигиена и санитария. – 2008. – № 3. – С. 49–52.
5. Кожевникова Н. Г. Питание студентов: гигиеническая оценка и пути оптимизации / Н. Г. Кожевникова // Мед. помощь. – 2009. – № 3. – С. 7–9.
6. Красовський К. С. Оцінка динаміки поширеності тютюнокуріння в Україні / К. С. Красовський // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2009. – № 2. – С. 91–99.
7. Пономарёв В. И. Проблема табачной зависимости среди студентов-медиков / В. И. Пономарёв // Укр. вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10, вип. 2 (31). – С. 194–195.
8. Козупица Г. С. Проблемы здорового образа жизни в профессиональной подготовке врача / Г. С. Козупица // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2002. – № 2. – С. 39–41.
9. Османов Э. М. О некоторых социально-психологических аспектах употребления алкоголя среди студенческой молодежи / Э. М. Османов // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2001. – № 3. – С. 47–48.
10. Изучение образа жизни, состояния здоровья и успеваемости студентов при интенсификации образовательного процесса / Н. А. Агаджанян, Т. Ш. Миннибаев, А. Е. Северин [и др.] // Гигиена и санитария. – 2005. – № 3. – С. 48–52.
11. Хисамов Э. Н. Некоторые аспекты образа жизни и состояния здоровья студентов / Э. Н. Хисамов, Р. С. Мусалимова // Гигиена и санитария. – 2004. – № 4. – С. 53–55.
12. Ушаков И. Б. Современные проблемы качества жизни студентов / И. Б. Ушаков, Н. В. Соколова // Гигиена и санитария. – 2007. – № 2. – С. 56–58.

*В.А. Огнев, Н.А. Галичева, К.М. Сокол, С.Г. Усенко, Н.Н. Федак, Н.Д. Рубинский, З.П. Петрова, Л.И. Чумак, А.В. Мякина*

**СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОБРАЗА ЖИЗНИ СТУДЕНТОВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ**

Изучен образ жизни студентов как мужского, так и женского пола по таким его составляющим: социально-психологические особенности, заболеваемость, медицинская активность. Установлено, что составляющие образа жизни являются общими для мужчин и женщин. Гендерная разница между этими показателями состоит в их количественном измерении. Выявлено, что мужчины чаще нарушали режим дня, режим и кратность питания, употребляли спиртные напитки; женщины в сравнении с мужчинами чаще спят менее шести часов, ведут пассивный образ жизни, имеют избыточную массу тела, среди них больше тех, что отметили наличие тяжёлых душевных переживаний в семьях. Среди мужчин и женщин выявлен одинаковый уровень курения. Выявлены значительные уровни заболеваемости как среди мужчин, так и среди женщин. У мужчин достоверно выше, чем у женщин, заболеваемость органов пищеварения. Установлено, что почти треть мужчин и женщин проживают в неполных семьях, работают в период учёбы в вузе, у трети мужчин и пятой части женщин единственным источником доходов является заработная плата.

*Ключевые слова:* студенты, образ жизни, здоровье, заболеваемость.

*V.A. Ognev, N.A. Galicheva, K.M. Sokol, S.G. Usenko, N.M. Fedak, N.D. Rubinsky, Z.P. Petrova, L.I. Chumak, A.V. Myakina*

**SOCIO-PSYCHOLOGICAL FEATURES OF STUDENTS' LIFESTYLE AND THEIR IMPACT ON HEALTH**

It was examined lifestyle of students, both men and women, following its components: social and psychological features, morbidity, medical activity. Found that components of lifestyle are common to men and women. Gender difference between these figures is their quantitative measurement. Found that men more often violated the daily regime, the regime and frequency of nutrition, consuming alcohol. Women more frequently sleep less than 6 hours and have passive lifestyle, also have overweight and presence of severe emotional experiences in families compared with men. Among men and women found the same level of smoking. The incidence of digestive organs in men is significantly higher than in women. Found that almost one third of men and women living in single parent families, working during studying at university. Wages is source of income for one third of men and one fifth of the women.

*Key words:* students, lifestyle, health, morbidity.

*Поступила 12.01.12*

## Авторам журнала

### Требования к оформлению статей

1. Журнал принимает к публикации оригинальные и обзорные статьи по различным проблемам клинической и экспериментальной медицины.

2. Объем оригинальной статьи — не менее 5 и до 12 страниц текста, обзорных — до 15 страниц.

3. Статья подается в редакцию в двух распечатанных экземплярах и на диске в виде текстового файла.

4. Текстовый файл на диске должен иметь формат редактора Word или .rtf. Имя файла (латинскими буквами) должно соответствовать фамилии первого автора. Весь материал статьи должен содержаться в одном файле.

5. Текст статьи должен быть распечатан шрифтом Times New Roman (или другим), кегль 14, межстрочный интервал — полуторный. Одна страница распечатанного текста должна вмещать 60–65 знаков в строке, 28–30 строк на странице.

6. Рукопись подписывается всеми авторами.

7. На титульном листе работы должна находиться отметка руководителя учреждения, в котором выполнена работа, о разрешении на публикацию (заверяется печатью). К статье прилагается официальное направление от руководителя учреждения.

8. Оригинальные статьи пишутся по следующей схеме:

УДК

Название статьи

Авторы (И.О. Фамилия)

Университет (институт, академия)

Вступление (заголовком не выделяется)

Материал и методы исследований

Результаты исследований

Обсуждение результатов исследований

Выводы

Перспективность исследования

Список литературы — не менее 7 источников (в порядке упоминания в тексте; если авторов более четырех — указываются три фамилии, а потом «и др.», если четыре — то все четыре фамилии; обязательно дается название журнальной статьи)

Резюме с названием и фамилией автора, а также ключевые слова обязательно на **трех** языках — украинском, русском, английском.

9. Статья может быть написана на украинском 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 рецензирование и редактирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и корректировать текст статьи в части, не затрагивающей содержания работы. При необходимости статья может быть возвращена авторам для доработки или ответов на возникшие вопросы.

Журнал не принимает материалы, ранее опубликованные или поданные для публикации в другие печатные издания.

Адрес редакции: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4, ХНМУ, учебно-лабораторный корпус, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, к. 48.

Тел.: (057) 707-73-00.

e-mail: [ekm.kharkiv@mail.ru](mailto:ekm.kharkiv@mail.ru)