

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СМЕНЫ ОСНОВНЫХ ГРУПП ЭТИОЛОГИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИ РИНОСИНУСИТАХ НА ТЕРРИТОРИИ АР КРЫМ

А.Я. Цыганенко, М.В. Тверезовский, В.В. Минухин*

*Харьковский государственный медицинский университет
Санитарно-эпидемический отряд (региональный), г. Одесса

Изучена этиология риносинуситов на территории АР Крым и на ее основе проведен экологический анализ полученных результатов. Выявлены доминантные и субдоминантные группы бактерий и патогенных грибов. Обсуждается возможность повышения эффективности антимикробной терапии этих гнойно-воспалительных осложнений.

Ключевые слова: риносинуситы, микробная этиология, экологический анализ.

Проблема лечения риносинуситов среди заболеваний ЛОР-органов занимает одно из ведущих мест. По данным литературы, в России ежегодно регистрируется около 10 млн больных с этим диагнозом [1]. В США риносинуситы занимают 5-е место среди всех заболеваний по числу назначаемых антибиотиков [2], а число госпитализированных с этим заболеванием составляет треть от общего числа госпитализированных в ЛОР-стационары [3].

В пазухе носа вегетирует более 200 видов микроорганизмов, однако ведущее место принадлежит бактериям. При определенных условиях данные микроорганизмы могут стать причиной гнойно-воспалительных процессов ЛОР-органов [4, 5].

Первостепенное значение в лечении гнойно-воспалительных заболеваний занимает рациональная антибиотикотерапия. При этом первичный выбор антибактериальных средств (до получения лабораторных результатов) без знания спектра наиболее распространенных этиологических агентов конкретных нозологических форм и уровня активности антибактериальных препаратов ограничен. В связи с этим составление эффективных схем первичной антибиотикотерапии должно базироваться на данных анализа микробиологического мониторинга в условиях конкретных регионов [6].

При проведении медико-биологических исследований на современном уровне необходимо учитывать, что развитие любой био-

логической системы, будь то популяция высокоорганизованных организмов или популяции микробов и вирусов, протекает по одним и тем же общебиологическим законам. Следовательно, при изучении популяций, ценозов и других биологических систем можно и необходимо использовать общебиологические принципы анализа таких систем и прогноза их развития [7, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение персистенции штаммов – возбудителей риносинуситов, циркулирующих на территории АР Крым.

Материал и методы. Изучено 1362 штамма микроорганизмов и 92 штамма микроскопических грибов, изолированных от 534 больных риносинуситами на территории АР Крым, и проведен экологический анализ полученных результатов.

Бактериологические и микологические исследования выполнены в соответствии с действующими инструктивно-методическими документами с учетом данных [9–11]. Экологический анализ проведен на основе расчета степени многообразия популяции (системы) [7]. Выделенные микробные ассоциации рассматривали как биологические системы. Для вычисления степени многообразия системы как математического выражения разнообразия структуры и частоты встречаемости компонентов использовали формулу

$$I = \sum_{i=0}^k -p_i \log_2 p_i,$$

где I – показатель степени многообразия;

p_i – вероятность встречаемости каждого компонента (в процентах, деленных на 100).

Максимум средней информации (1,0–1,5 и выше) означал неустойчивое состояние системы, меняющей свой состав; минимум (1,0–0,5 и ниже) – решительное преобладание нормы, редкость вариантов и, следовательно, устойчивость системы.

Результаты и их обсуждение. В среднем микробная нагрузка составила 2,72 штамма на одного человека, при этом от больных выделялись как монокультуры, так и микробные ассоциации, содержащие от двух до четырех различных штаммов микроорганизмов (табл. 1). Микроскопические грибы вы-

тальные роды представлены в незначительных количествах – от 0,2 до 3,7 %. Судя по степени многообразия, данная система находится в неустойчивом состоянии, при котором не исключена смена доминирующего штамма.

Среди микроскопических грибов, выделяемых от больных риносинуситами, четко и статистически высоко достоверно доминирует род *Candida* – (86,67,7) %, табл. 3. Остальные три рода представлены в малых статистически не достоверно различающихся количествах (от 2,2 до 8,7 %). Судя по относительно низкому показателю степени многообразия, маловероятна смена доминирующего рода в группе грибов.

Таблица 1. Частота выделения монокультур и микробных ассоциаций от больных риносинуситами на территории АР Крым

Выделения	Больные (n=534)		Штаммы бактерий и грибов (n=1454)	
	абс. ч.	% ±Δ ₍₉₅₎	абс. ч.	% ±Δ ₍₉₅₎
Монокультура	81	15,17±3,04	81	5,57±1,18
Микробные ассоциации:				
2-компонентные	166	31,09±3,93	332	22,83±2,16
3-компонентные	141	26,40±3,74	423	29,09±2,34
4-компонентные	112	20,97±3,45	448	30,81±2,37
5-компонентные	34	6,55±2,10	170	11,69±1,65

делили только в составе микробных ассоциаций: в основном в 3-, 4- и 5-компонентных, реже в 2-компонентных. В монокультурах грибы не выделяли. Чаще всего от больных риносинуситами выделяли 2- и 3-компонентные микробные ассоциации (различие в частоте выделения между ними статистически не достоверно); 4-компонентные ассоциации изолировали статистически достоверно в 1,5 раза реже, чем 2-компонентные. Реже всего [только у (6,55±2,10) % обследованных больных] выявляли 5-компонентные ассоциации. Монокультуры изолировали от (15,17±3,04) % больных, что по частоте находится на уровне частоты выделения 4-компонентных ассоциаций.

Выделенные 1362 штамма микроорганизмов по результатам идентификации отнесены к 18 родам 7 групп по определителю бактерий Берджи [11]. Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о высоко статистически достоверном доминировании штаммов микроорганизмов рода *Staphylococcus* – (47,4±2,7) %. В субдоминантных количествах представлены роды *Streptococcus* и *Klebsiella* – 13,0 и 8,6 % соответственно.

В несколько меньших количествах представлены микроорганизмы рода *Bacillus* и *Escherichia* – 6,0 и 4,3 % соответственно. Ос-

тальные штаммы, выделенные в доминантных и субдоминантных количествах, идентифицировали следующим образом:

Вид	Абс. ч./ % ±D ₍₉₅₎
<i>Под Staphylococcus</i>	
<i>S. epidermidis</i>	276/42,79±3,82
<i>S. aureus</i>	210/32,56±3,62
<i>S. hominis</i>	63/9,77±2,29
<i>S. haemolyticus</i>	30/4,65±1,63
<i>S. cohnii</i>	24/3,72±1,46
<i>S. gallinarum</i> 1	5/2,33±1,16
<i>S. capitis</i>	9/1,40±0,91
<i>S. saprophyticus</i>	6/0,93±0,74
<i>S. warneri</i>	6/0,93±0,74
<i>S. lugdunensis</i>	3/0,49±0,53
<i>S. schleiferi</i>	3/0,49±0,53
Всего	645
<i>Под Streptococcus</i>	
<i>S. mutans</i>	96/54,24±7,34
<i>S. pneumonia</i>	36/20,34±5,93
<i>S. pyogenes</i>	30/16,95±5,53
<i>S. agalactiae</i>	6/3,39±2,67
<i>S. salivarius</i>	6/3,39±2,67
<i>S. sanguis</i>	3/1,70±1,90
Всего	177
<i>Под Klebsiella</i>	
<i>K. pneumonia</i>	117/99,2±1,6
Всего	117

Наибольшим разнообразием как по видовому составу, так и по степени разнообразия, характеризуется род *Staphylococcus*: 11 видов, степень многообразия 2,1713. Род *Strep-*

Таблица 2. Соотношение бактерий различных родов, изолированных от больных риносинуситами на территории АР Крым

Род	Кол-во бактерий	
	абс. ч.	% ± $\Delta_{(95)}$
Staphylococcus	645	47,4±2,7
Streptococcus	177	13,0±1,8
Klebsiella	117	8,6±1,5
Bacillus	81	6,0±1,3
Escherichia	63	4,3±1,1
Proteus	51	3,7±1,0
Peptococcus	48	3,5±1,0
Peptostreptococcus	42	3,0±0,9
Bacteroides	30	2,2±0,8
Gemella	18	1,3±0,6
Lactobacillus	18	1,3±0,6
Pseudomonas	15	1,1±0,6
Neamophilus	15	1,1±0,6
Corynebacterium	15	1,1±0,6
Enterobacter	12	0,9±0,5
Actinomyces	9	0,7±0,4
Hafnia	3	0,2±0,2
Aerococcus	3	0,2±0,2

Примечание. Степень многообразия системы I=2,7950.

Таблица 3. Соотношение различных родов грибов, изолированных от больных риносинуситами на территории АР Крым

Род	Кол-во грибов	
	абс. ч.	% ± $\Delta_{(95)}$
Candida spp.	76	86,6±7,7
Penicillium spp.	8	8,7±5,6
Aspergillus spp.	6	6,5±5,0
Fusarium spp.	2	2,2±3,0

Примечание. Степень многообразия системы I=0,9110.

tosoccus представлен 6 видами, степень многообразия 1,8108. Род Klebsiella представлен только одним видом. Судя по величине показателя степени многообразия, возможность смены доминирующего вида у бактерий рода Staphylococcus более вероятна, чем у рода Streptococcus. При этом, судя по соотношению видов, в роде Staphylococcus смена доминирования может произойти с вида *S. epidermidis* на вид *S. aureus*, а в роде Streptococcus – с вида *S. mutans* на вид *S. pneumoniae*.

Среди четырех родов микроскопических грибов, выделенных при риносинуситах, род *Candida* превышал по количеству штаммов остальные рода в 9,5–38,0 раз (табл. 3). В связи с этим был детально изучен видовой состав именно этого рода (табл. 4).

Таблица 4. Видовой состав грибов рода *Candida*

Вид	Кол-во грибов	
	абс. ч.	% ± $\Delta_{(95)}$
<i>Candida kruzei</i>	34	44,74±11,18
<i>Candida albicans</i>	26	34,21±10,67
<i>Candida tropicalis</i>	14	18,42±8,72
<i>Candida parapsilosis</i>	2	2,63±3,60
Всего	76	

Примечание. Степень многообразия I=1,6362.

Как видно из представленных данных, среди грибов *Candida* доминирует вид *C. kruzei*, хотя количественно он статистически достоверно не отличается от субдоминантного вида *C. albicans*. Вид *C. tropicalis* хотя статистически достоверно не отличается от вида *C. albicans*, но с видом *C. kruzei* имеет статистически достоверное различие, что позволяет отнести его также к субдоминантной группе. Вид *C. parapsilosis* представлен в незначительном количестве. Относительно высокая степень многообразия свидетельствует о возможной смене доминирующего вида вероятнее всего на вид *C. albicans*.

По нашему мнению, определение на территории конкретного региона доминантных и субдоминантных групп среди этиологических агентов риносинуситов с учетом данных их антибиотикограмм позволит провести коррекцию схем лечения, в первую очередь откорректировать спектр антибиотиков первичного выбора (до получения результатов лабораторных исследований). При этом в схему должны быть включены препараты, эффективные в отношении как представителей доминантных, так и субдоминантных групп. Особое значение это приобретает при возможной смене представителей грамположительной флоры на грамотрицательную.

Полученные результаты также свидетельствуют о необходимости коррекции антимикотической терапии. В настоящее время в Украине (в том числе в АР Крым) в качестве препарата выбора наиболее широко используют флуконазол. Согласно полученным нами данным доминантная группа грибов, выделенных от больных риносинуситами на территории АР Крым, сформирована за счет *C. kruzei*, которые обладают видовой резистентностью к флуконазолу.

Выводы

Использование системного экологического анализа данных регионального мониторинга за этиологическими возбудителями госпитальных септических инфекций в ЛОР-

патологии позволит повысить качество антимикробной терапии, а также исключить применение неэффективных антибиотиков и снизить связанные с этим экономические потери.

Список литературы

1. *Егоров В.И., Козаренко А.В.* Эффективность нового фторхинолонового антибиотика авилокса при лечении гнойных синуситов. *Вестн. отоларингологии* 2002; 5: 35–36.
2. *Тарасова А.А., Каманин К.Г., Крюков А.Г., Страчунский Л.С.* Острый бактериальный риносинусит: современные подходы к диагностике и антибактериальной терапии в амбулаторных условиях. *Вестн. оториноларингологии* 2003; 2: 46–54.
3. *Сергеев Д.В.* Об этиологии острых синуситов. *Вестн. оториноларингологии* 2003; 1: 129–131.
4. *Пискунов С.З.* Бактериологическое и вирусологическое исследование синуситов в полости носа при хроническом рините. *Вестн. отоларингологии* 1986; 2: 49–52.
5. *Wald E.R.* Epidemiology; pathophysiology and etiology of sinusitis. *Pediatric Infections Diseases*. Ed. by Sarah S. Long, 1997: 235–239.
6. *Андрійчук Ю.М.* Оптимізація лікування хворих на гнійні верхньощелепні синусити. *Журн. вушн., носових і горл. хвороб* 2002; 5: 145–146.
7. *Шмальгаузен И.И.* Кибернетические вопросы биологии. Новосибирск: Наука. Сиб. отд., 1968. 224 с.
8. *Дедю И.И.* Экологический энциклопедический словарь. К.: МСЭ, 1990. 408 с.
9. Приказ МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». М., 1985. 16 с.
10. *Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В.* Грибковые инфекции. М.: Бином, 2003. 439 с.
11. *Определитель бактерий Берджи.* Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита и др.; В 2-х т. М.: Мир, 1997. Т. 1., 432 с.; Т. 2., 368 с.

ПРОГНОЗУВАННЯ ЗМІНИ ОСНОВНИХ ГРУП ЕТІОЛОГІЧНО ЗНАЧУЩИХ МІКРООРГАНІЗМІВ ПРИ РИНОСИНУСИТАХ НА ТЕРИТОРІЇ АР КРИМ

А.Я. Циганенко, М.В Тверезовський, В.В. Мінухін

Досліджено етіологію риносинуситів на території АР Крим, що дозволило здійснити екологічний аналіз отриманих результатів. Виявлено домінуючі і субдомінуючі групи бактерій і патогенних грибів. Обговорюється можливість підвищення ефективності антимікробної терапії цих гнійно-запальних ускладнень.

Ключові слова: риносинусити, мікробна етіологія, екологічний аналіз.

PROGNOSING OF A CHANGE IN THE MAIN GROUPS OF ETIOLOGICALLY SIGNIFICANT MICROORGANISMS IN RHINOSINUSITIS ON THE TERRITORY OF THE CRIMEAN AUTONOMIC REPUBLIC

A.Ya. Tsyganenko, M.V. Tverezovsky, V.V. Minukhin

An etiology of rhinosinusitis on the territory of the Crimean Autonomous Republic was studied and an ecological analysis of the obtained results was made on this basis. Dominant and subdominant groups of bacteria and pathogenic fungi were revealed. A possible increase in the efficacy of antimicrobial therapy of these pyoinflammatory complications is discussed.

Key words: rhinosinusitis, microbial etiology, ecological analysis.

Поступила 09.03.05

СТУПІНЬ ВПЛИВУ АЗОМЕТИНІВ N-АРИЛХІНОЛІНІЮ НА АДГЕЗИВНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРОКАРІОТІВ

М.Г. Божко

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, м. Харків

Досліджено вплив азометинових похідних на адгезивні властивості клінічно значущих мікроорганізмів. Доведено інгібуючу дію N-арилхінолінію на пряму адгезивність, протилізоцимну і антиімунглобулінову активність збудників гнійно-запальних захворювань.

Ключові слова: азометинові похідні N-арилхінолінію, адгезія, лізоцим, імуноглобуліни.

Здатність збудників інфекційних і гнійно-запальних захворювань до колонізації в зоні первинного інфікування є одним з базисних факторів їхньої хвороботворності. Разом зі схильністю до інвазії (вихід за межі зони первинної колонізації), властивістю продукувати токсини та персистувати в організмі господаря адгезія серед багатфакторних ознак хвороботворності патогену є чи не однією з визначальних, оскільки становить початковий етап взаємодії мікро- і макроорганізмів.

Для збудників, які первинно локалізуються на слизових оболонках (а їх більшість), першим і необхідним завданням є подолання колонізаційної резистентності мукоїдної системи. Процес взаємодії звичайно розпочинається з адгезії, зумовленої вибірконим закріпленням бактерій на епітеліоцитах і/або муцинах, що покривають епітеліоцити. Деякі мікроорганізми (корінебактерії, бацили) активно підготовлюють зони адгезії за допомогою ферментів типу нейрамінідаз, оголюючих рецептори клітин, а також цитокінів, індукованої експресії епітеліальних рецепторів, сорбції мікроба-збудника на бактеріях, що вегетують в біотопі, взаємодії з розчинними білками (наприклад, фібрoneктином, вібропектином тощо), які опосередковано сприяють фіксації патогену на клітинних рецепторах і матриксі сполучної тканини.

Спектр бактеріальних адгезинів вельми широкий, що визначає полівалентність феномену навіть у межах одного виду мікроорганізмів. Так, у грамположитивних бактерій перш за все процес обумовлюється їх взаємодією з мікрворсинками, білками і ліпополісахаридами зовнішньої мембрани клітин, у грамнегативних – з білками клітинної стінки, ліпoteйхоевими кислотами; у капсульних бактерій в процес адгезії включаються полісахариди капсул. Не дивлячись на те,

що більшістю дослідників процес адгезії вивчався з використанням клітинних культур, що тільки умовно відображує характер взаємодії бактерій і організму в реальних ситуаціях, все ж сам факт особливої патогенетичної значущості адгезії сумнівів не викликає. Більш того, у ряді випадків адгезія виходить за рамки чисто фізико-хімічної взаємодії, зумовлюючи негативний вплив на функціональний стан клітин господаря і підготовку їх до сприйняття токсичних продуктів патогену.

Матеріал і методи. Використано 7 гетероциклічних сполук азометинів N-арилхінолінію, що містять фрагменти ароматичних нітрозосполук, які характеризуються вираженою протимікробною активністю щодо грамполозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, а також дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

Адгезивні властивості збудників гнійно-запальних захворювань оцінювали за рівнем індексу адгезивності до еритроцитів людини, еритроцитів і клітин лімфоїдної тканини мигдаликів кролів [1, 2]. Вплив гетероциклічних сполук на протилізоцимну активність бактерій визначали за методиками [3, 4]; протиімунглобулінову дію – за методиками [5, 6].

Результати та їх обговорення. В попередніх дослідженнях визначено ступінь адгезивності збудників гнійно-запальних процесів, вилучених у хворих в лікарнях Харкова та Києва в 2000–2003 рр. (табл. 1).

Звертає на себе увагу досить високий індекс адгезивності по відношенню до еритроцитів людини клінічно значущих штамів клебсієл, золотистого стафілококу, нейсерій і кандид; до еритроцитів кролів – ентeропатогенних кишкових паличок, ентeробактерій і протеїв; до клітин лімфоїдної тканини мигдаликів – клебсієл, псевдомонад, золотистого стафілококу, гноетворного стрептококу

Таблиця 1. Ступінь адгезивності мікроорганізмів, вилучених при гнійно-запальних захворюваннях

Штами мікроорганізмів	Кількість штамів	Індекс адгезивності ($M \pm m$)		
		до еритроцитів людини	до ентероцитів кролів	до клітин лімфоїдної тканини мигдаликів
<i>Escherichia coli</i>	7	3,64±0,07	4,38±0,14	1,57±0,06
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	2,72±0,05	4,21±0,07	1,42±0,02
<i>Citrobacter freundii</i>	5	2,11±0,09	2,74±0,04	1,12±0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	5,84±0,16	1,32±0,07	4,18±0,09
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	4,19±0,09	2,56±0,09	4,36±0,08
<i>Pseudomonas cepacia</i>	4	1,63±0,06	4,22±0,11	4,84±0,11
<i>Proteus mirabilis</i>	5	3,52±0,08	3,05±0,05	
<i>Micrococcus luteus</i>	7	1,74±0,07	1,34±0,04	3,94±0,06
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	5,32±0,11	2,04±0,07	5,16±0,17
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	3,10±0,06	1,08±0,03	3,18±0,11
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	5	2,48±0,03	1,37±0,06	3,02±0,08
<i>Streptococcus pyogenes</i>	7	5,41±0,17	2,16±0,09	5,27±0,19
<i>Neisseria meningitis</i>	10	4,82±0,13	1,24±0,03	5,48±0,14
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	5	5,92±0,15	1,02±0,03	3,36±0,09
<i>Candida albicans</i>	12	4,65±0,09	1,48±0,05	4,46±0,11

Примітка. До 1,75 – неадгезивні; 1,76–2,5 – низькоадгезивні; 2,51–4,0 – середньоадгезивні; >4,0 – високоадгезивні.

ку, менінгококів і кандид. Вказане свідчить про виражену гетерогенність адгезивних бактерій в залежності від їх виду та типу клітин-мішеней.

У подальших дослідках визначено ступінь впливу азометинів N-арилхінолінію в суббактеріостатичних дозах (25 % від мінімальної концентрації, яка затримує ріст мікробів) на адгезивність збудників гнійно-запальних процесів (табл. 2). Як видно із табл. 2, достатньо виражено інгібували адгезивну активність азометини N-арилхінолінію, які містять в ароматичному ядрі диетаноліл- (сполука 2), дихлоретилен- (сполуки 10 і 18), диброметилен- (сполука 28) та дийодетилен- (сполука 46) аміногрупи. Низьку нейтралізуючу адгезивну дію мікробів за індексом адгезивності до еритроцитів людини виявили азометини N-арилхінолінію, які в ароматичному ядрі містили етилбензиламіно- (сполука 32) та метильну (сполука 38) групи.

Загальновідомий зв'язок наявності і ступеня антилізоцимної дії мікробів з їх вірулентністю, процесами адгезії та колонізації, а також здатністю подовженої персистенції в організмі господаря [7]. В умовах *in vitro* вивчено рівні антилізоцимної активності мікроорганізмів, що найбільш часто зустрі-

чаються в якості збудників гнійно-запальних захворювань у сучасній клініці, які були вилучені у наших хворих (усереднені дані нейтралізації лізоциму):

група 4:

Neisseria (8 штамів) – (3,9±0,1) мкг/мл;
Acinetobacter (3) – (1,6±0,07) мкг/мл;
Pseudomonas (11) – (6,5±0,15) мкг/мл;
Bacteroides (12) – (4,5±0,09) мкг/мл;

група 5:

Enterobacter (8) – (3,6±0,12) мкг/мл;
Echerichia (12) – (1,5±0,07) мкг/мл;
Klebsiella (9) – (5,3±0,10) мкг/мл;
Proteus (6) – (4,6±0,12) мкг/мл;
Haemophilus (11) – (5,2±0,13) мкг/мл;

група 6:

Fusobacterium (7) – (2,4±0,09) мкг/мл;

група 17:

Peptococcus (5) – (2,7±0,08) мкг/мл;
Peptostreptococcus (7) – (5,3±0,11) мкг/мл;
Staphylococcus (19) – (5,6±0,14) мкг/мл;
Streptococcus (14) – (6,1±0,17) мкг/мл;

група 18:

Bacillus (6) – (2,4±0,06) мкг/мл;

група 19:

Listeria (7) (4,8±0,12) мкг/мл;

група 20:

Corynebacterium (15) – (1,8±0,03) мкг/мл;
Acetobacterium (8) – (2,7±0,09) мкг/мл.

Таблиця 2. Ступінь впливу гетероциклічних хінолінових азометинових гнійно-запальних захворювань (за рівнями

Мікроорганізми	Індекс адгезивності мікроорганізмів ($M \pm m$)		
	Контроль	2	10
<i>E. coli</i>	3,64±0,07	1,59±0,07*	2,14±0,08*
<i>Kl. pneumoniae</i>	5,84±0,16	2,26±0,04*	1,35±0,04 [#]
<i>Ps. aeruginosa</i>	4,19±0,09	2,38±0,07*	1,50±0,06*
<i>Pr. mirabilis</i>	3,52±0,08	1,92±0,05*	1,69±0,06*
<i>S. aureus</i>	5,32±0,11	2,48±0,09*	2,11±0,07*
<i>S. pyogenes</i>	5,41±0,17	2,54±0,09*	2,30±0,05*
<i>N. meningitis</i>	4,82±0,13	1,67±0,06*	2,07±0,08*
<i>N. gonorrhoeae</i>	5,92±0,15	1,38±0,04 [#]	1,98±0,04*
<i>C. albicans</i>	4,65±0,09	1,49±0,05*	2,04±0,07*

* $p < 0,05$; [#] $p < 0,01$.

Найбільш виражену здатність нейтралізувати лізоцим мали псевдомонади, стафілококи, клебсієли, гемофіли, пептострептококи, протеї, бактероїди і лістерії. Наведені дані знаходяться в деякому протиріччі з результатами авторів [8, 9] і в основному підтверджують сам факт наявності механізмів протидії лізоциму в переважній більшості патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів з селективними перевагами при існуванні і розвитку їхніх популяцій в чітко означених екологічних нішах.

Виходячи з основного механізму дії лізоциму (розщеплення 1,4-глікозидних зв'язків у глікановій структурі полімерної молекули пептидоглікану клітинної стінки), з одного боку, та загальновідомих даних щодо механізмів протимікробної активності поверхнево-активних речовин (вплив на окремі компоненти клітинної стінки, цитоплазматичну мембрану і систему дегідрогеназ), з другого, цілком логічно висловити припущення щодо можливості азометинових похідних у низьких дозах нейтралізувати протилізоцимну активність мікроорганізмів. У прямому досліді *in vitro* визначено ступінь нейтралізації антилізоцимної дії деяких клінічно значущих збудників гнійно-запальних хвороб (рисунок).

Усі використані в досліді азометини N-арилхінолінію виявили нейтралізуючу дію щодо протилізоцимної активності стафілококів, псевдомонад і пептострептококів (на рівні 22–52 % від початкової). Деяко більш виражена інактивуюча дія притаманна сполукам з фрагментами диетаноліл-, дихлоретилен- та диброметиленаміногруп (за візуальними ознаками, оскільки різниця рівнів нейтралізуючої дії взятих у

дослід азометинів статистично невірогідна, $p > 0,05$).

Дані [10, 11] свідчать, що властивість мікроорганізмів нейтралізувати імуноглобуліни є підтвердженням прояву їх адгезивності та вірулентності. Здатність патогенних мікробів продукувати Ig-протеази різко знижує природну захисну функцію макроорганізму, зумовлює інтенсивний розвиток і важкий перебіг імунопатологічних процесів.

Базуючись на вказаному, логічно припустити, що протіімунноглобулінова активність може бути використана і в якості маркера збудника з притаманною вірулентністю.

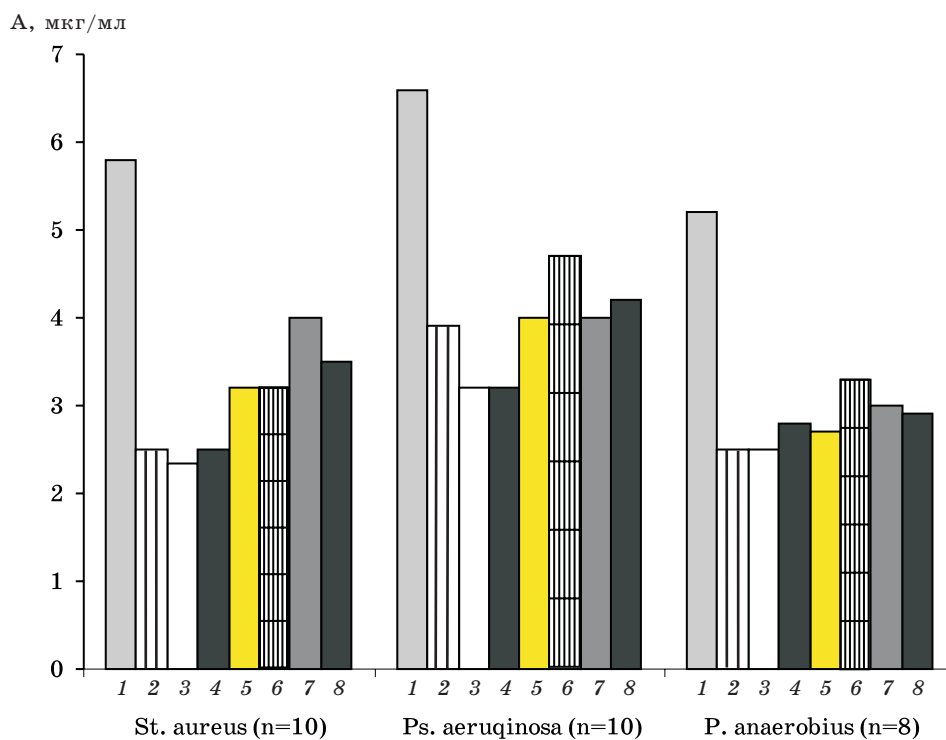
В попередніх дослідях (до виявлення ступеня впливу на протіімунноглобулінову активність мікробів азометинових похідних) проведено порівняння параметрів протіімунноглобулінової і протилізоцимної активності 12 клінічних штамів стафілококів. Виявлено пряму залежність між протіімунноглобуліновою і протилізоцимною дією тест-мікроба, однак у ряді випадків (15 %) висока протіімунноглобулінова активність виявлялась у стафілококів, яким або зовсім не була притаманна протилізоцимна дія, або ж вона не перевищувала 3,0–4,5 мкг/мл суспензії дводобової культури (рівня, значно нижчого за загальноприйнятий показник резидентного або транзитного характеру носійства). В цьому випадку протіімунноглобулінова активність є більш інформативним показником адгезивності і персистенції властивостей мікроба, ніж протилізоцимна дія.

В попередньому досліді визначено ступінь впливу бактерій роду *Staphylococcus* різного походження на рівні імуноглобулінів сироватки

сполук у суббактеріостатичних дозах на адгезивну дію деяких збудників індексу адгезивності щодо еритроцитів людини)

по шифрах хімічної сполуки

18	28	32	38	46
1,32±0,04*	1,04±0,02 [#]	2,06±0,09	2,35±0,05	2,01±0,06
1,16±0,06 [#]	1,22±0,04 [#]	2,32±0,11*	3,71±0,06*	2,15±0,07*
1,84±0,04*	1,53±0,03*	2,96±0,05*	3,14±0,07*	2,06±0,04*
1,37±0,07*	1,06±0,07*	1,80±0,07	1,98±0,04	2,14±0,09
1,68±0,05 [#]	1,48±0,05 [#]	3,14±0,09*	3,76±0,02*	2,38±0,07*
2,04±0,09*	1,91±0,05*	3,76±0,06*	3,58±0,11*	2,11±0,05*
1,58±0,03*	1,64±0,08*	3,08±0,05*	2,36±0,09	2,06±0,07*
2,02±0,07*	1,88±0,06*	3,54±0,08*	3,94±0,08*	2,37±0,09*
1,17±0,05*	1,24±0,07*	2,14±0,07*	2,28±0,08*	2,40±0,08



Протилізоцимна активність (А) мікроорганізмів в залежності від азометинових сполук в суббактеріостатичній концентрації:

1 – мікроб; 2 – сполука 2; 3 – сполука 10; 4 – сполука 18; 5 – сполука 28; 6 – сполука 32; 7 – сполука 38; 8 – сполука 46

ки крові та бронхіального секрету (табл. 3). Клінічні штами стафілококів вірогідно знижують кількість IgA, IgG, а також секреторного IgA.

Як свідчать дані табл. 4, деякі азометинові похідні (сполуки 2 і 32) в суббактеріостатичній дозі мають достатньо високу інгібуючу дію щодо протимуніоглобулінової активності клінічно значущого стафілокока (за виключенням IgM).

Аналіз одержаних в комплексі даних про ступінь впливу азометинів N-арилхінолінію на адгезивну властивість збудників гнійно-запальних захворювань по відношенню до різних клітин-мішеней, їх антилізоцимну й протимуніоглобулінову активність дозволяє зробити висновок про наявність у досліджуваних речовин протиадгезивних і антиколонізаційних властивостей. Вказане розкриває одну із сторін механізму протимікробної дії

Таблиця 3. Рівень імуноглобулінів сироватки від бактерій роду *Staphylococcus* (супернатант дводенної

Штам стафілокока та його походження	Матеріал, що містить Ig	IgA		IgG
		вихідні дані	в кінці дослідження	вихідні дані
<i>Музейні штами:</i>				
S. aureus 209-P	С	2,18±0,06	1,88±0,07	11,68±0,07
	Б	1,48±0,04	1,04±0,07*	9,86±0,09
S. epidermidis ATCC-114	С	2,29±0,11	2,04±0,08	12,04±0,04
	Б	1,68±0,09	1,32±0,06	9,62±0,06
<i>Штами, вилучені від хворих із довкілля:</i>				
S. aureus 114 від хворого на ХОЗЛ	С	2,48±0,06	1,18±0,09*	11,26±0,08
	Б	1,59±0,08	0,46±0,04 [#]	9,68±0,09
S. aureus 124 від хворого на хронічний гайморит	С	2,31±0,08	1,32±0,06*	10,84±0,08
	Б	1,46±0,09	0,49±0,05 [#]	8,16±0,08
S. aureus 188 з післяопераційної рани	С	2,58±0,08	1,28±0,07*	11,32±0,08
	Б	1,78±0,07	0,58±0,08 [#]	9,14±0,08
S. aureus 106/4 з продуктів харчування (торт)	С	2,40±0,02	2,04±0,07	11,58±0,06
	Б	1,48±0,09	1,36±0,07	9,28±0,07
S. epidermidis 74 із змиву поверхні мед. апаратури	С	2,56±0,03	2,48±0,04	10,58±0,04
	Б	1,78±0,04	1,68±0,09	8,14±0,08

Примітки: 1. С – сироватка крові; Б – бронхіальний секрет.
2. * p<0,05; [#] p<0,01.

Таблиця 4. Протиімуноглобулінова активність гетероциклічних

АзOMETинова сполука	Матеріал, що містить Ig	IgA		IgG
		вихідні дані	в кінці дослідження	вихідні дані
2	С	2,80±0,06	1,04±0,09 [#]	11,08±0,08
	Б	1,47±0,08	0,58±0,03 [#]	9,07±0,09
10	С	2,80±0,06	2,10±0,07	11,08±0,08
	Б	1,47±0,08	1,08±0,04	9,07±0,09
18	С	2,80±0,06	2,00±0,04	11,08±0,08
	Б	1,47±0,08	1,08±0,04	9,06±0,09
28	С	2,80±0,06	2,07±0,06*	11,08±0,08
	Б	1,47±0,08	1,06±0,04	9,06±0,09
32	С	2,80±0,06	1,24±0,09*	11,08±0,08
	Б	1,47±0,08	0,64±0,02 [#]	9,07±0,09
46	С	2,80±0,16	2,02±0,04	11,08±0,08
	Б	1,47±0,08	1,08±0,09	9,07±0,09
Контроль (без азOMETину)	С	2,80±0,08	2,58±0,08	12,40±0,08
	Б	1,47±0,04	1,39±0,04	9,85±0,06

Примітки: 1. С – сироватка крові; Б – бронхіальний секрет.
2. * p<0,05; [#] p<0,01.

крові та бронхіального секрету в залежності
бульйонної культури) в дослідях *in vitro*, ($M \pm m$) г/л

в кінці досліджу	IgM		slgA	
	вихідні дані	в кінці досліджу	вихідні дані	в кінці досліджу
9,8±0,05*	1,62±0,04	1,42±0,09	2,92±0,04	2,66±0,06
7,22±0,07	1,64±0,09	1,28±0,061	2,04±0,07	1,98±0,07
10,28±0,05*	1,82±0,07	1,64±0,04	3,12±0,07	2,97±0,04
8,06±0,09	1,68±0,07	1,52±0,08	2,18±0,06	1,86±0,09
5,26±0,07*	1,88±0,06	1,74±0,07	2,78±0,06	1,32±0,09*
3,28±0,04 [#]	1,46±0,09	1,36±0,04	2,31±0,06	0,94±0,08*
6,14±0,06*	1,96±0,05	1,68±0,07	3,08±0,08	1,16±0,04 [#]
5,26±0,03*	1,58±0,10	1,24±0,09	2,18±0,08	1,36±0,09*
5,02±0,09*	1,86±0,12	1,76±0,08	2,96±0,04	1,38±0,02*
3,20±0,04 [#]	1,40±0,07	1,34±0,07	2,24±0,07	0,78±0,08 [#]
10,18±0,07	1,96±0,04	1,67±0,02	3,02±0,05	2,92±0,07
8,70±0,02	1,48±0,04	1,36±0,08	2,40±0,02	2,98±0,04
10,14±0,03	1,98±0,03	1,84±0,04	2,69±0,04	2,57±0,02
7,56±0,09	1,56±0,08	1,28±0,09	2,31±0,09	1,98±0,04

азометинових сполук штаму *St. aureus* 114

в кінці досліджу	IgM		slgA	
	вихідні дані	в кінці досліджу	вихідні дані	в кінці досліджу
6,20±0,02*	1,86±0,04	1,42±0,07	2,76±0,06	1,38±0,04*
3,96±0,03 [#]	1,42±0,09	1,30±0,02	2,30±0,04	0,87±0,04 [#]
8,40±0,06*	1,86±0,04	1,38±0,05	2,76±0,06	2,38±0,09
6,32±0,09*	1,42±0,09	1,17±0,01	2,30±0,04	2,14±0,07
9,47±0,04	1,86±0,04	1,04±0,08*	2,76±0,06	2,48±0,04
6,10±0,04*	1,42±0,09	1,24±0,04	2,30±0,04	2,27±0,08
8,04±0,09*	1,86±0,04	1,26±0,03*	2,76±0,06	2,56±0,02
4,38±0,04 [#]	1,42±0,09	1,28±0,02	2,30±0,04	1,26±0,06*
5,68±0,07*	1,86±0,04	1,42±0,06	2,76±0,06	1,22±0,07*
3,96±0,04 [#]	1,42±0,09	1,32±0,04	2,30±0,04	1,36±0,09 [#]
8,43±0,04	1,86±0,04	1,44±0,09	2,76±0,06	2,37±0,09
7,14±0,04	1,42±0,09	1,36±0,03	2,30±0,04	2,24±0,03
12,11±0,08	1,71±0,08	1,57±0,04	2,68±0,07	2,58±0,04
9,68±0,05	1,51±0,07	1,38±0,03	2,43±0,09	2,33±0,07

азометинових гетероциклічних сполук і окреслює перспективу можливого застосування їх в низьких дозах з метою пониження

селективних переваг клінічно значущих мікроорганізмів в умовах персистування в мікробіоценозах різних екологічних ніш.

Список літератури

1. Брилене Т.А., Брилис В.И., Онищенко П.Н. О влиянии пенициллина на адгезивность лактобацилл. Тр. IV съезда ЭМИ Эстонии. Таллин, 1992: 81–90.
2. Брилис В.И., Брилене Т.А., Ленцнер Х.П., Ленцнер А.А. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов. Лаб. дело 1996; 4: 210–212.
3. Бухарин О.В., Курлаев П.П., Чернова О.Л. Факторы персистенции стафилококков в прогнозировании течения гнойно-воспалительных заболеваний. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. 1998; 5: 27–30.
4. Белозерский В.И. Модификация метода определения антилизоцимной активности штаммов менингококка. Микробиол. журн. 1999; 6, 3: 57–61.
5. Доценко М.Ф., Салмакова О.М., Потьомкін Є.І. Метод визначення антиімуноглобулінової активності бактерій. Лаб. діагностика 2001; 3: 42–43.
6. Михайлова Е.А., Луда А.П., Бигеев М.И. Антииммуноглобулиновая активность бактерий и ее диагностическая ценность. Персистенция бактерий. Под ред. О.В. Бухарина. Куйбышев, 1990: 107–111.
7. Gismondo M.R., Drago L., Lombard A. Antimicrobial and sporicidal efficacy of various disinfectant solutions. Minerva Med. 1995; 86, 1–2: 21–32.
8. Grov A., Sween H. Induction of leucocytotaxis by peptidoglycan of staphylococcus. Acta pathol. et microbiol. Scand. B. 1998; 86, 5: 375–378.
9. Mariap Mc.G., Kleger A., Leake E.S. Toxyty of Staphylococcocoeae alpha toxin for rabbit alveolar macrophages. Infect. and Immunol. 1999; 39, 10: 439–444.
10. Franklin T.J., Snow G.A. Biochemistry of antimicrobial action. Биохимия антимикробного действия. Пер. с англ. М.: Мир, 1994. 240 с.
11. Kramer A., Groschel D., Hingst V. Klinische Antiseptik. Berlin, Heidelberg, 1993: 450–468.

СТЕПЕНЬ ВЛИЯНИЯ АЗОМЕТИНОВ N-АРИЛХИНОЛИНИЯ НА АДГЕЗИВНЫЕ СВОЙСТВА ПРОКАРИОТОВ**М.Г. Божко**

Исследовано влияние азометиновых производных на адгезивные свойства клинически значимых микроорганизмов. Доказано ингибирующее действие азометинов N-арилхинолиния на прямую адгезивность, противолизоцимную и противоиммуноглобулиновую активность возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний.

Ключевые слова: азометиновые производные N-арилхинолиния, адгезия, лизоцим, иммуноглобулины.

DEGREE OF AZOMETINS OF N-ARILCHINOLINE INFLUENCE ON ADHESIVE PROPERTIES OF PROKARIOTES**M.G. Bozhko**

Influence of azometin derivatives on adhesive properties of clinically significant microorganisms is investigated. Neutralizing action of N-arilchinoline azometins on direct adhesiveness, antilisozyme and antiimmunoglobuline activities is proved.

Key words: azometin derivatives of N-arilchinolines, adhesion, lisozyme, immunoglobulins.

Поступила 12.12.04

ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ В РІЗНІ СТАДІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ПРЕПАРАТУ «КРІОХОР»

М.О. Клименко, Н.П. Суббота, Л.Г. Нетюхайло***

Харківський державний медичний університет

**Харківська медична академія післядипломної освіти*

***Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава*

Введення препарату хоріона у вигляді екстракту сприяло нормалізації рівня фосфоліпідів і тригліцеридів в умовах експериментальної опікової хвороби і досягненню більш ранньої нормалізації показників. Указане дозволяє рекомендувати препарат для подальшої роботи з метою застосування в клінічній практиці.

Ключові слова: фосфоліпиди, тригліцериди, експериментальна опікова хвороба, кріохор.

Серед актуальних питань сучасної комбустіології особливе місце займає вивчення механізмів і лікування опіків, число яких неухильно зростає [1].

Ліпіди є складовою частиною загального метаболізму й активними учасниками процесів регуляції і адаптації як в нормі, так і при різноманітних патологічних станах. Зміни ліпідного обміну можуть бути провідним фактором патогенезу захворювання. В цьому плані цікавою є роль клітинних мембран, основу яких формують ліпіди. Саме на рівні мембран проявляється більша частина регуляторних функцій ліпідів, внаслідок чого мембрани стають однією з головних ланок адаптації.

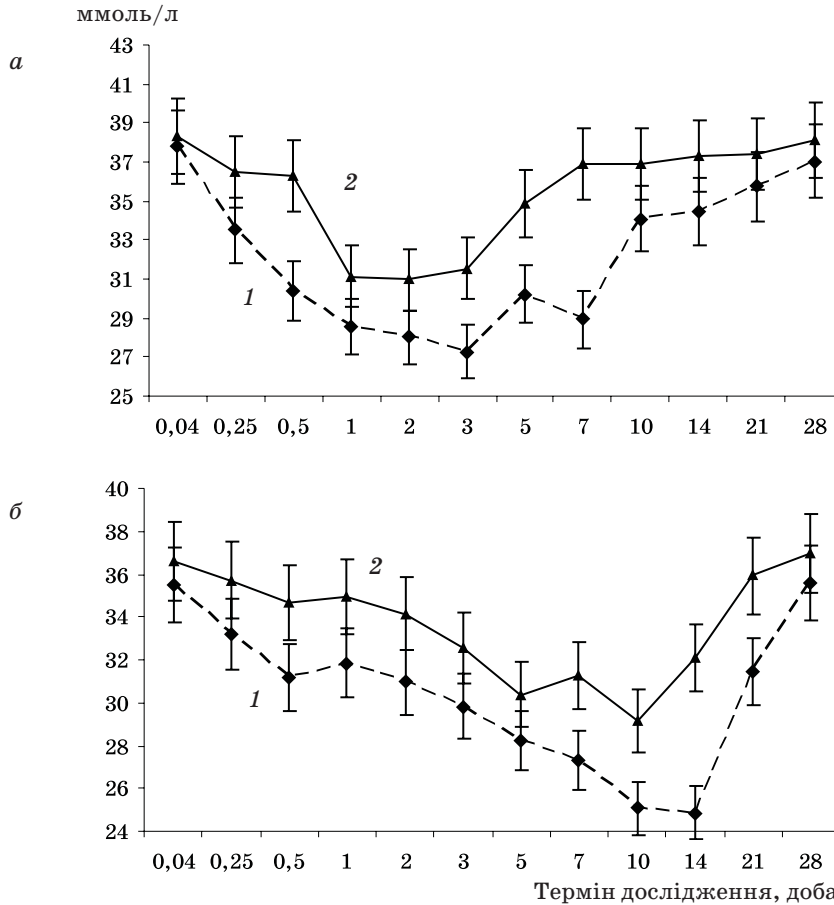
Питання про внесок порушень ліпідного метаболізму до патогенезу опіків і про корекцію порушень ліпідного обміну майже не обговорюється комбустіологами. В сучасній літературі є відомості про використання стовбурових клітин у регенеративній медицині [2–7]. Дослідженнями останніх років встановлено, що препарати, вилучені з тканин ранніх термінів розвитку людини (8–10 тижнів гестації зародка), мають високий вміст стовбурових клітин і біологічно активних речовин, у тому числі і антиоксидантних, які при введенні в організм стимулюють процеси репарації та відновлення клітин і тканин. Даний напрямок у сучасній медицині визначають, як «лікування із використанням стовбурових клітин» (Stem cell therapy) або відновлювальну (регенераторну) терапію [8–11].

Усе викладене зумовило мету дослідження – вивчити в різні стадії експериментальної опікової хвороби вплив препарату «Кріохор» на показники ліпідного обміну в крові щурів.

Матеріал і методи. Експерименти виконано на 286 щурах-самцях лінії Вістар ма-

сою 200–220 г. Опікову хворобу моделювали за методом [12] шляхом занурення епільованої поверхні шкіри задньої кінцівки експериментальних тварин в гарячу воду ($t=70-75^{\circ}\text{C}$) під ефірним наркозом протягом 7 с. Розмір ділянки ушкодження визначали в залежності від площі шкіряного покриву, яка в середньому становила 12–15 % поверхні тіла тварини. Площу ураження розраховували за допомогою спеціальної таблиці [13]. Гістологічне дослідження ушкодженої шкіри свідчило, що при зазначених умовах утворювався опік IIIA–B ступеня, який згідно з сучасними уявленнями є стандартною моделлю розвитку опікової хвороби в експерименті [14]. Щурів декапітували під легким ефірним наркозом через 1, 6, 12 год та 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28 діб, що, за сучасними уявленнями [14], відповідає стадіям шоку, ранньої і пізньої токсемії і септикотоксемії. Препарат «Кріохор» вводили внутрішньом'язово у дозі 1,0 мл [15]. Контролем служили щури з природним перебігом опікової хвороби, яким вводили замість кріохору 1,0 мл 0,9%-вого ізотонічного розчину NaCl. Вивчали також вплив препарату на показники ліпідного обміну у здорових тварин (без опікової хвороби); контролем служили інтактні щури. Вміст фосфоліпідів у крові визначали за методом [16], триацилгліцеролів – за методом [17].

Результати та їх обговорення. Пік зменшення рівня фосфоліпідів спостерігався в стадію опікового шоку – через 3 доби після відтворення опіку, триацилгліцеролів – на 10-ту та 14-ту добу після відтворення опіку (стадія пізньої токсемії), рисунок. Введення кріохору здоровим щурам суттєво не змінювало досліджувані показники (таблиця). Застосування даного препарату в умовах експе-



Рівень фосфоліпідів (а) і триацилгліцеролів (б) у крові щурів при експериментальній опіковій хворобі (1) та при застосуванні препарату «Кріохор» (2)

Показники ліпідного обміну в крові при введенні препарату «Кріохор» здоровим щурам, ($M \pm m$) ммоль/л

Термін дослідження, доба	Фосфоліпиди	Триацилгліцероли
0,04	38,15±0,34	36,72±2,80
0,25	37,78±0,35	36,38±3,13
0,50	38,04±0,45	36,38±2,93
1	37,85±0,27	36,38±2,13
2	38,70±0,24	37,06±3,88
3	37,67±0,45	36,95±3,31
5	37,81±0,38	37,86±3,55
7	37,34±0,30	37,18±3,43
10	37,89±0,38	37,17±2,33
14	38,00±0,25	36,15±2,84
21	37,71±0,26	37,17±3,33
28	38,30±0,29	36,83±3,88
Контроль	38,47±0,30	37,57±4,38

експериментальної опікової хвороби підвищує рівень фосфоліпідів в усі терміни, але найбільш суттєво ($p < 0,05$) на 7-му добу (в стадію ранньої токсемії), а рівень триацилгліцеролів – на 14-ту добу (стадія пізньої токсемії), рисунок. На 28-му добу (стадія септикотоксемії) рівень фосфоліпідів і триацилгліцеролів майже досягав контрольних величин.

За результатами дослідження ліпідного обміну при експериментальній опіковій хворобі виявлено дисліпідемію, яка характеризується зменшенням рівня фосфоліпідів і триацилгліцеролів. Отримані дані свідчать про порушення ліпідного обміну при експериментальній опіковій хворобі.

У зменшенні кількості фосфоліпідів згідно з сучасними уявленнями важливу роль може відігравати значна інтенсифікація вільнорадикальних реакцій, у першу чергу пероксидного окиснення поліненасичених жирних кислот, які входять до складу фосфоліпідів. Ушкоджувальним фактором також є фосфоліпаза A_2 , яка руйнує клітинні мембрани і сприяє проникненню ліпази в клітину.

Таким чином, одним із пускових механізмів у патогенезі експериментальної опікової хвороби можуть бути мембранодестабілізаційні процеси. Певно, головними механізмами виявлених змін були активація фосфоліпази A_2 , яка розщеплює фосфоліпіди до лізо-з'єднань, і ініціація вільнорадикальних реакцій перекисного окиснення фосфоліпідів із наступним перерозподілом фосфоліпідів, які роблять внесок до антиокисного потенціалу організму. Лізоформи фосфоліпідів сприяють більшій проникності бішарових ліпідних мембран [18]. Відомо, що одним із найважливіших факторів деструкції і дестабілізації біологічних структур клітини є значна інтенсифікація пероксидного окиснення поліненасичених жирних кислот фосфоліпідів та окисна модифікація білкових молекул біомембран, які призводять, у кінцевому рахунку, незалежно від головного ушкоджувального фактора, до порушення проникності клітинних мембран, активації протеолітичних ферментів, до порушення іонного гомеостазу та незворотних змін у клітинах. Отже, є очевидним те, що при експериментальній опіковій хворобі необхідна нормалізація ліпідного спектра крові.

На основі отриманих результатів можна зробити висновок, що кріохор має здатність до нормалізації показників ліпідного обміну, сприяє збереженню фосфоліпідів, напевно, через те, що до складу кріохору входить велика кількість ліпідів [15]. Як зазначають автори [15], кріохор належить до групи фармакологічних препаратів з мембраностабілізуючою дією. Взаємодіючи з мембранами, він, певно, може безпосередньо впливати на функцію клітин. Кріохор, що має антиоксидантну активність, при експериментальній опіковій хворобі суттєво впливає на склад ліпідів у крові. В динаміці патологічного процесу помітну дію препарату відмічено майже в усі терміни і на обидва досліджувані показники ліпідного обміну.

Фосфоліпіди (фосфогліцериди) належать до класу високоспеціалізованих ліпідів і є компонентами клітинних мембран і мембран внутрішньоклітинних органел. Фосфоліпіди також називають есенціальними завдяки їх якостям, незамінним для процесів росту, розвитку та належного функціонування всіх клітин. На додаток до їх ролі у складі клітинних мембран слід зазначити, що фосфоліпіди є важливими складовими сурфактанта в альвеолах легень, ліпопротеїнів і жовчі. Вони забезпечують функціонування нервової системи, беруть участь у мембранних ферментативних реакціях та інших метаболічних процесах. Фосфоліпіди, що містяться в тром-

боцитах, впливають на процес згортання крові і, таким чином, регулюють гемодинаміку в організмі. Хімічна структура фосфоліпідів, а саме ліпофільні властивості, визначає унікальність їх фізіологічних функцій. Основна функція фосфоліпідів – формування подвійного ліпідного шару в біологічних мембранах. Шляхом уведення фосфоліпідів можна впливати не лише на мембранні функції, пов'язані з мембранними білками, а й на порушену функцію органа загалом. З урахуванням зазначених властивостей есенціальних фосфоліпідів вважається доцільним призначення їх при багатьох захворюваннях. Оскільки опікова хвороба відзначається ушкодженням мембран клітин, патогенетично обґрунтованим є застосування есенціальних фосфоліпідів для забезпечення відновлення і збереження структури та функції клітинних мембран, а також пригнічення процесу деструкції клітин. Препарати, що містять есенціальні фосфоліпіди, зараз широко використовують для лікування різних захворювань [19]. Це дає підставу вважати препарат «Кріохор» не лише мембранопротектором, а й універсальним цитопротектором, що визначає його ефективність. Мембраностабілізаційний і мембранопротекторний вплив кріохору досягається шляхом безпосереднього вбудовування молекул есенціальних фосфоліпідів у фосфоліпідну структуру ушкоджених клітин, заміщення дефектів і відновлення бар'єрної функції ліпідного біполярного шару мембран. Екзогенні есенціальні фосфоліпіди сприяють активації розташованих у мембрані фосфоліпідзалежних ферментів і транспортних білків, що, у свою чергу, впливає на обмінні процеси в клітинах. Мембранопротекторний вплив есенціальних фосфоліпідів ґрунтується також на пригніченні процесів перекисного окиснення ліпідів, який розглядають як один із провідних патогенетичних механізмів при опіковій хворобі [19].

Таким чином, результатом застосування препарату «Кріохор» є його регуляторний вплив на метаболізм ліпідів. Певно, ефект кріохору зумовлений його здатністю коригувати інтенсивність перекисного окиснення ліпідів і фосфоліпазну активність, які виступають в якості мембранодеструктивних агентів. Кріохор виявився ефективним протектором, особливо відносно мембранних фосфоліпідів. Дослідження підтверджують, що вже на ранніх етапах опікової хвороби існує необхідність у призначенні мембраностабілізаційних засобів. Зазначене потребує подальшого вивчення в клінічних умовах і є перспективним напрямком наступних наукових досліджень.

Список літератури

1. *Снисарь В.И.* Первоначальное лечение ожогов у детей. Укр. журн. екстрем. медицини 2004; 1: 11–20.
2. *Кухарчук А.Л., Радченко В.В., Сирман В.М.* Регенеративная медицина: направления, достижения, проблемы и перспективы развития. Ч. II: Стволовые пространства. Укр. мед. часопис 2004; 5–6, 3: 99–107.
3. *Любимова Л.С., Савченко Л.Г., Менделеева Л.П. и др.* Трансплантация аллогенного костного мозга при хроническом миелолейкозе. Тер. архив 2004; 76, 7: 18–24.
4. *Пузырев А.Н., Бабов Е.Д., Балыков В.В.* Возрастные изменения липидного и протеогликанового обмена слизистой рта женщин и эффекты криоконсервированных тканевых препаратов. Запорожск. мед. журн. 2005; 1 (28): 34–37.
5. *Турчин І.С., Ларін О.С., Дроздович І.І., Сидоренко Л.М.* Трансплантація клітин та тканин в Україні. Трансплантологія 2003; 4, 1: 190–192.
6. *Чертков И.Л., Дризе Н.И.* «Пластичность» костномозговых стволовых клеток. Тер. архив 2004; 76, 7: 5–11.
7. *Ганжий И.Ю.* Состояние липидного спектра у женщин с постовариоэктомическим синдромом на фоне фетальной терапии. Запорожск. мед. журн. 2005; 1 (28): 31–33.
8. *Давыдов М.И., Барышников А.Ю., Жуков Н.В. и др.* Клеточные технологии в терапии злокачественных новообразований. Вестник РАМН 2004; 9: 55–57.
9. *Хансон К.П., Моисеенко В.М., Балдуева И.А.* Использование клеточных технологий в онкологии. Вестник РАМН 2004; 9: 57–61.
10. *Шевченко Ю.Л., Бойцов С.А., Новик А.А., Лядов К.В.* Концепция клеточной терапии аутоиммунных заболеваний. Вестник РАМН 2004; 9: 40–44.
11. *Ярыгин В.Н.* Тканевые клеточные системы – основа биомедицинских клеточных технологий нового поколения: контуры идеологии. Вестник РАМН 2004; 9: 12–19.
12. *Довганский А.П.* Материалы к патогенезу ожоговой болезни: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Кишинев, 1971. 32 с.
13. *Кочетыгов Н.И.* Ожоговая болезнь. Л.: Медицина, 1973. 244 с.
14. *Пасечка Н.В.* Морфология кишки при опіковій хворобі та після корекції ентеросорбентами: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1996. 47 с.
15. *Пітько В.А.* Нові підходи в лікуванні жінок з підгострими запальними захворюваннями придатків матки. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Харків, 2001. 36 с.
16. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике; В 2 т., Т. 2. Минск: Беларусь, 2000. 463 с.
17. Методы исследований в профпатологии. Под ред. О.Г. Архиповой. М.: Медицина, 1988. 207 с.
18. *Лычкова А.Э., Смирнов В.М.* Роль липидного и фосфолипидного состава тканей в синергизме отделов вегетативной нервной системы. Вестник РАМН 2003; 3: 28–32.
19. *Бут Г.* Гепатопротектори на основі есенціальних фосфоліпідів – нове обличчя старих знайомих. Ліки України 2005; 3 (92): 53–54.

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В РАЗНЫЕ СТАДИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТА «КРИОХОР»

Н.А. Клименко, Н.П. Суббота, Л.Г. Нетюхайло

Введение препарата хориона в виде экстракта способствовало нормализации уровня фосфолипидов и триглицеридов в условиях экспериментальной ожоговой болезни и достижению более ранней нормализации показателей. Это позволяет рекомендовать препарат для дальнейшей разработки с целью применения в клинической практике.

Ключевые слова: *фосфолипиды, триглицериды, экспериментальная ожоговая болезнь, криохор.*

PECULIARITIES OF LIPID METABOLISM AT DIFFERENT STAGES OF EXPERIMENTAL BURN DISEASE IN APPLICATION OF «CRYOCHOR» PREPARATION

N.O. Klimentko, N.P. Subbota, L.G. Netyukhailo

The use of Cryochor preparation as an extract allowed to normalize the level of phospholipid, three-glyceride in condition of experimental burn disease and to achieve earlier normalization of indexes that allows to recommend the preparation for further working ant with the aim of its use in clinical practice.

Key words: *phospholipids, threeglycerides, experimental burn disease, cryochor.*

Поступила 29.06.05

ЗМІНИ ПЛАЗМОВОГО І ТКАНИННОГО ПРОТЕОЛІЗУ У МОРСЬКИХ СВИНОК З МОДЕЛЛЮ ПАНКРЕОНЕКРОЗУ

А.Б. Кебкало

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Системні та локальні зміни необмеженого протеолізу при експериментальному панкреонекрозі досліджено на 20 морських свинках. Встановлено, що через 48 годин після моделювання панкреонекрозу в тканині підшлункової залози піддослідних тварин різко зростає активність нейтральних протеолітичних ензимів і активність протеїназ за Кунітцом, визначена у казеїнолітичних одиницях, каліброваних за трипсином. У плазмі крові спостерігається різка інтенсифікація необмеженого протеолізу, що призводить до чотириразового збільшення рівня молекул середньої маси.

Ключові слова: панкреонекроз, протеоліз, молекули середньої маси.

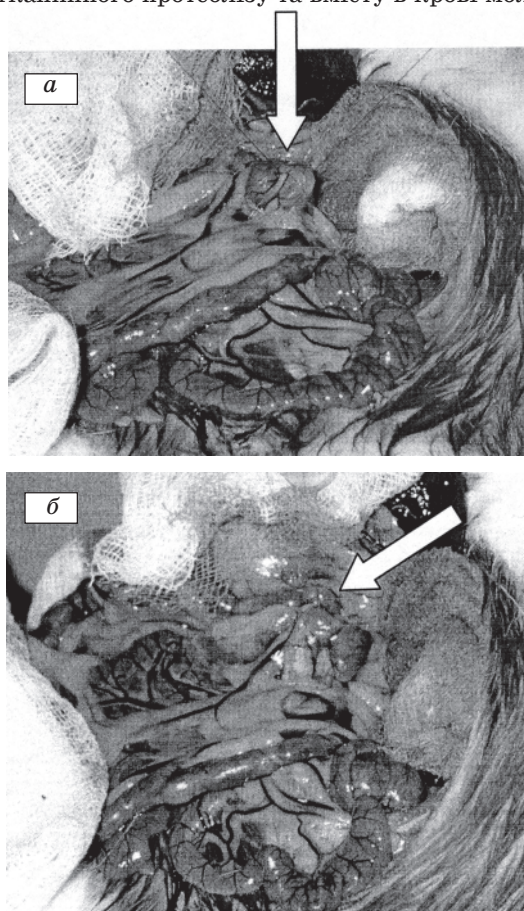
При деструктивних формах панкреонекрозу смертність у післяопераційному періоді досягає 20–40 % [1], що зумовлено розвитком поліорганної недостатності внаслідок генералізованих порушень гемодинаміки і гемостазу. Патогенез панкреонекрозу пов'язаний з надмірною активацією протеолізу і процесів ліпопероксидації, внутрішньосудинною гемокоагуляцією, тяжким ендотоксикозом і гнійно-некротичними ускладненнями як у самому органі, так і в оточуючих тканинах [2–4].

На перший план у механізмах панкреонекрозу виступає активація протеолітичних ферментів, що призводить до локальних та системних структурних і функціональних порушень [5]. У той же час особливості патогенезу некротичного ураження підшлункової залози вивчені недостатньо, що стримує процес оптимізації лікування панкреонекрозу в клініці. У даному випадку особливого значення набувають локальні зміни, які складно дослідити в умовах клініки, проте можливо вивчити експериментально [6].

Метою роботи було з'ясування системних і локальних змін необмеженого протеолізу при експериментальному панкреонекрозі.

Матеріал і методи. Використано 20 статево-дорослих морських свинки (самці й самиці) з масою тіла 0,45–0,55 кг. Всі операційні втручання проводились відповідно до основних вимог Ванкуверських конференцій (1979, 1994 рр.) про біомедичні експерименти щодо гуманного відношення до лабораторних тварин, в асептичних умовах, під уретано-ефірним наркозом. Після серединної лапаротомії вдовж білої лінії живота некротичне ураження підшлункової залози досягалось шляхом накладання двох лігатур на ліву (селезінкову) її частку, відстань між лігатурами – 8 мм (рисунком), з подальшим введенням в тканину підшлункової залози між лі-

гатурами розчину тромбіну (500 од NIH/мл – по 0,1 мл на відстані 1,5 мм, усього 10 ін'єкцій). На розріз черевної порожнини пошарово накладали вузлові шви. Тваринам контрольної групи підшлункову залозу не перев'язували, а замість тромбіну вводили 0,9%-вий розчин натрію хлориду. Зміни плазмове і тканинного протеолізу та вмісту в крові моле-



Накладання першої (а) та другої (б) лігатури

кул середньої маси досліджували через 48 год після операції за стандартизованими методами з використанням наборів реактивів фірми «Simko Ltd» (Україна).

Наважки підшлункової залози відразу після релапаротомії заморожували в рідкому азоті. Досліджувані параметри визначали в гомогенатах тканини підшлункової залози (скляний гомогенізатор, боратний буфер – рН 9,0) з перерахунком отриманих показників на одиницю маси вологої тканини. Активність нейтральних протеїназ у тканині підшлункової залози і плазмі крові визначали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну й азоколу («Simko Ltd», Україна). Принцип методу полягає в тому, що при інкубації білкових азосполук у присутності активаторів та інгібіторів необмеженого протеолізу, які містяться в тканинах або плазмі крові, відбувається лізис азоальбуміну (деградація низькомолекулярних протеїнів), азоказеїну (лізис високомолекулярних білків) і азоколу (колагеноліз), інтенсивність якого оцінюється за ступенем забарвлення інкубаційного середовища. Активність серинових протеїназ досліджували за Кунітцом, визначаючи даний показник у казеїнолітичних одиницях, каліброваних за трипсином [7]. Вміст молекул середньої маси у крові визначали за методикою Н.І. Габрієляна та ін. [8].

З 13 морських свинок з моделлю панкреонекрозу впродовж 48 год загинуло дві тварини. Смертність становила 15,4 %.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методом варіаційного аналізу з визначенням критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що у піддослідних тварин інтенсивність плазмового лізису низькомолекулярних білків перевищувала таку в контролі у 2,4 раза, лізису високомолекулярних білків – у 2,6 раза, лізису колагену – у 2,9 раза (табл. 1). Найбільших змін зазнавала активність протеїназ за Кунітцом – перевищувала контрольний рівень у 8 разів. Внаслідок різкої активації плазмового протеолізу в крові у 4,1 раза зростав рівень молекул середньої маси.

У тканині підшлункової залози лізис низькомолекулярних білків підвищувався на 63,5 %, високомолекулярних білків – на 44,0 %, колагену – на 80,0 % (табл. 2). Активність протеїназ за Кунітцом була у 2,2 раза більшою, ніж у контрольних тварин.

Слід зазначити, що підвищення інтенсивності протеолізу в крові піддослідних тварин за ступенем перевищувало підвищення активності протеолітичних ферментів у тканині самої залози, тобто у даному випадку розвивалась значна ферментемія внаслідок некрозу панкреатичної тканини.

Таблиця 1. Зміни плазмового протеолізу і вмісту молекул середньої маси в крові у морських свинок з моделлю панкреонекрозу ($x \pm Sx$)

Показник	Контроль (несправжня операція), n=7	Моделювання панкреонекрозу (48 год), n=11	p
Лізис низькомолекулярних білків, мкг азоальбуміну/(мл·год)	2,28±0,38	5,38±0,55	<0,001
Лізис високомолекулярних білків, мкг азоказеїну/(мл·год)	2,98±0,36	7,89±0,66	<0,001
Лізис колагену, мкг азоколу/(мл·год)	1,07±0,18	3,08±0,44	<0,01
Активність протеїназ за Кунітцом, казеїноліт. од., калібровані за трипсином	0,237±0,037	1,890±0,162	<0,001
Молекули середньої маси, ум. од.	0,163±0,024	0,668±0,058	<0,001

Таблиця 2. Зміни протеолізу в тканині підшлункової залози морських свинок з моделлю панкреонекрозу ($x \pm Sx$)

Показник	Контроль (несправжня операція), n=7	Моделювання панкреонекрозу (48 год), n=11	p
Лізис низькомолекулярних білків, мкг азоальбуміну/(г·год)	32,76±3,60	53,55±3,88	<0,01
Лізис високомолекулярних білків, мкг азоказеїну/(г·год)	51,15±4,41	73,65±4,84	<0,01
Лізис колагену, мкг азоколу/(г·год)	21,95±2,02	39,51±3,72	<0,01
Активність протеїназ за Кунітцом, казеїноліт. од., калібровані за трипсином	0,870±0,039	1,942±0,101	<0,001

Як правило, некротичне ураження клітин розпочинається з плазматичної мембрани, коли пероксидне окиснення ліпідів та інтегральних білків викликає утворення кластерних каналів і сприяє активації протеїназ [9], що призводить до зруйнування як інтегрованих, так і структурованих білків і значно поглиблює некротичні зміни в зоні запалення [7, 10]. Отже, різке підвищення локальної альбуміно-, казеїно- та колагенолітичної активності й активності протеїназ за Кунітцом свідчить про те, що впродовж 48 год після операції зруйнування підшлункової залози реалізується через протеолітичні механізми.

Значне збільшення інтенсивності необмеженого протеолізу в плазмі крові слід вважати наслідком надходження протеолітичних ензимів у системний кровообіг, що на-

далі призводить до утворення великої кількості молекул середньої маси та викликає глибокі порушення регуляції агрегатного стану крові внаслідок активації плазматичних факторів коагуляційного гемостазу, фібрinolізу і тромбоцитів на тлі ушкодження ендотеліальних клітин [3, 11].

Висновки

Через 48 год після моделювання панкреонекрозу у морських свинок у тканині підшлункової залози різко зростає активність нейтральних протеолітичних ензимів і активність протеїназ за Кунітцом. У плазмі крові спостерігається різка інтенсифікація необмеженого протеолізу, що призводить до чотириразового збільшення рівня молекул середньої маси.

Список літератури

1. Демин Д.Б., Тарасенко В.С., Волков Д.В. и др. Прогностическое значение содержания продуктов липопероксидации в тканях при панкреонекрозе. Вестн. хирургии 2003; 162, 5: 47–50.
2. Бурневич С.З., Игнатенко Ю.Н., Кирсанов К.В. Прогноз и исходы хирургического лечения больных панкреонекрозом в свете современных представлений о танатогенезе заболевания (сообщение 1). Анналы хирургии 2004; 3: 30–32.
3. Криворучко И.А., Бойко В.В., Шевченко Р.С. и др. Патофизиологические механизмы возникновения местных и системных осложнений острого панкреатита. Клин. хирургия 2003; 3: 58–62.
4. Молчанова Л.В., Чернышова Г.Г., Гридчик И.Е. Нарушения показателей гемостаза у больных с панкреонекрозом в стадии гнойных осложнений. Анестезиология и реаниматология 2004; 6: 23–26.
5. Иванов Ю.В., Алехнович А.В. Современные аспекты диагностики и лечения панкреонекроза. Анналы хирургии 2004; 2: 48–52.
6. Миронов А.С. Этиология и патогенез острого панкреатита. Хирургия 2004; 8: 72–75.
7. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.А. Протеолиз в норме и при патологии. К.: Здоров'я, 1993. 277 с.
8. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. и др. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях. Клини. медицина 1981; 5, 10: 38–42.
9. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестн. РАМН 1998; 7: 43–50.
10. Веремеенко К.Н. Белковые ингибиторы плазмы крови – регуляторы активности протеолитических ферментов. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения. К.: МОРИОН, 2000: 21–53.
11. Козинец Г.И., Макарова В.А. Исследование системы крови в клинической практике. М.: Трида-Х, 1997. 480 с.

ІЗМЕНЕННЯ ПЛАЗМЕННОГО І ТКАНЕВОГО ПРОТЕОЛІЗА У МОРСКИХ СВИНОК С МОДЕЛЮ ПАНКРЕОНЕКРОЗА

А.В. Кебкало

Системные и локальные изменения неограниченного протеолиза при экспериментальном панкреонекрозе исследованы на 20 морских свинках. Установлено, что через 48 ч после моделирования панкреонекроза в ткани поджелудочной железы подопытных животных резко возрастает активность нейтральных протеолитических энзимов и активность протеиназ по Кунитцу, выраженная в казеинолитических единицах, калиброванных по трипсину. В плазме крови наблюдается резкая интенсификация неограниченного протеолиза, что приводит к четырехкратному увеличению уровня молекул средней массы.

Ключевые слова: панкреонекроз, протеолиз, молекулы средней массы.

CHANGES OF PLASMATICAL AND TISSUE PROTEOLYSIS IN GUINEA-PIGS WITH MODEL OF PANCREATONECROSIS

A.V. Kebkalo

The system and local changes of unlimited proteolysis with experimental pancreatonecrosis on 20 guinea-pigs was studied. It was concluded, that after 48 hours after modeling of pancreatonecrosis in the tissue of pancreas gland infecting animals highly grows activity of neutral proteolytic enzymes in the pancreas tissue as well as activity of proteinases by Kunits, expressed by caseinolytic issues, calibrated by trypsin. We have got sharp intensification of unlimited proteolysis in the plasma of blood, that cause fourfold increase of level of middle-mass molecules.

Key works: pancreatonecrosis, proteolysis, middle-mass molecules.

Поступила 05.09.05

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ФІБРИНОЛІТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ КРОВІ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ МОДЕЛЛЮ ГОСТРОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ КИШЕЧНИКА

О.Д. Малєнда

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

У щурів з гострою ішемією тонкої кишки досліджено основні параметри фібринолітичної системи плазми крові. Встановлено, що через 48 годин після моделювання гострої ішемічної хвороби кишечника у піддослідних тварин при відсутності змін активності антиплазмінів фібринолітична активність крові підвищується виключно внаслідок інтенсифікації неферментативного фібринолізу на тлі пригнічення хагеман-залежного лізису фібрину, зменшення потенційної активності плазміногену і появи в крові розчинних комплексів фібрин-мономеру.

Ключові слова: ішемія, тонка кишка, фібриноліз.

Основним етіологічним фактором гострого порушення брижового кровообігу, котре зустрічається в 0,1–0,2 % випадків, однак характеризується високою летальністю [1], є атеросклероз аорти та/або її непарних гілок [2]. Поряд зі змінами судинної стінки, що порушують регіонарну гемодинаміку, важливу роль у патогенезі гострого порушення брижового кровообігу відіграють розлади у системі регуляції агрегатного стану крові. Зокрема, тромбофілія, яка супроводжує деякі генетично зумовлені захворювання (лейденівська мутація, антифосфоліпідний синдром, гіпергомоцистеїнемія, дефіцит антитромбіну III, протеїнів C і S), та набуті гіперкоагуляційні стани (операційна травма, перенесений тромбоз глибоких вен, оральна контрацепція) збільшують ризик розвитку тромботичної оклюзії не тільки атеросклеротичних судин, але й артерій, що не уражені атеросклерозом [3]. За таких умов особливого значення набуває стан фібринолітичної системи плазми крові, яка в нормі активується у відповідь на інтенсифікацію процесів фібриногенезу, запобігаючи надмірному утворенню нерозчинного фібрину [4]. Проте зміни плазмової фібринолітичної активності при гострій ішемічній хворобі кишечника вивчені недостатньо.

Мета роботи – з'ясувати зміни фібринолітичного потенціалу крові у щурів з гострим ішемічним ураженням тонкої кишки.

Матеріал і методи. Використано 25 статевозрілих щурів-самців лінії Вістар з масою тіла 0,35–0,45 кг. Усі операційні втручання проводились відповідно до основних вимог Ванкуверських конференцій (1979, 1994 рр.) про біомедичні експерименти щодо гуманного відношення до лабораторних тварин,

в асептичних умовах, під уретановим наркозом (1000 мг на 1 кг маси тіла). Після середньої лапаротомії вдовж білої лінії живота і виведення в операційну рану тонкої кишки ішемічне ураження останньої досягалось шляхом накладання лігатури на три гілки верхньої брижової артерії (рис. 1) з подальшим введенням в проксимальні й дистальні відділи ішемізованої тканини тонкої кишки 5%-вої -амінокапронової кислоти (по 0,1 мл) для блокади ферментативного фібринолізу (рис. 2). На розріз черевної порожнини пошарово накладали вузлові шви. Тваринам контрольної групи перев'язку гілок верхньої брижової артерії не виконували, а замість ϵ -амінокапронової кислоти вводили 0,9%-вий розчин натрію хлориду. Зміни у системі регуляції агрегатного стану крові досліджували через 48 год після операції.

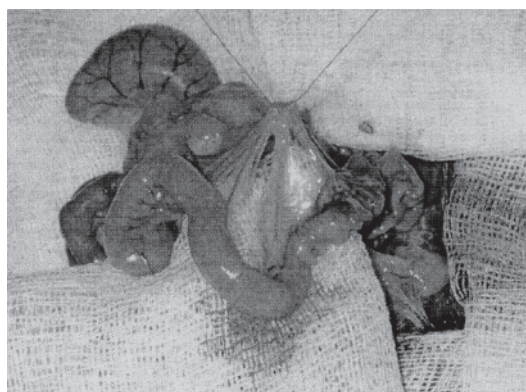


Рис. 1. Накладання лігатури на три гілки верхньої брижової артерії

Для дослідження параметрів фібринолізу кров збирали з черевної аорти силіконовим шприцом під уретановим наркозом, стабілі-

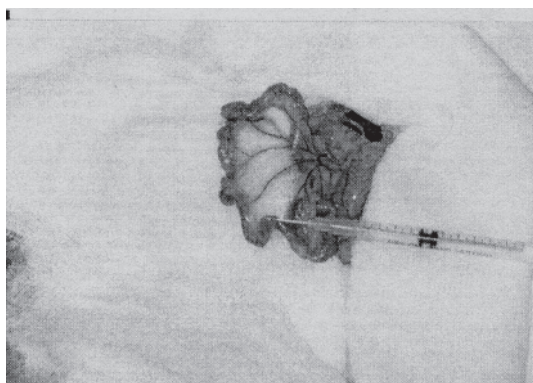


Рис. 2. Введення ϵ -амінокапронової кислоти в дистальний відділ ішемізованої тонкої кишки

зували 3,8%-вим розчином натрію цитрату, центрифугували і відокремлювали плазму від формених елементів.

Визначення фібринолітичної активності плазми крові проводили за лізисом азофібрину. Зразки плазми (по 0,1 мл) змішували з 0,1 мл боратного буфера (рН 9,0). По 0,1 мл суміші вносили в два ряди пробірок із марки СФА (сумарна фібринолітична активність) і НФА (неферментативна фібринолітична активність). Пробірки СФА містили 1 мг азофібрину («Simko Ltd», Україна) і 1 мл боратного буфера (рН 9,0). У пробірки НФА, крім того, додавали 3 мг ϵ -амінокапронової кислоти для пригнічення активності плазміну. У дублікати пробірок РП (розчин порівняння) замість плазми крові додавали 0,1 мл боратного буфера. Усі пробірки одночасно інкубували у водяному термостаті TW-2 (Латвія) при температурі 37 °С протягом 15 хв. За цей період відбувається розпад азофібрину і вивільнення азобарвника в інкубаційний розчин пропорційно фібринолітичній активності плазми крові. Після інкубації пробірки одночасно охолоджували до 5 °С для припинення лізису азофібрину. В кожну пробірку додавали по 20 мкл 5 М розчину NaOH для створення лужного середовища. Вміст пробірок фільтрували через прошарок вати. На спектрофотометрі СФ-46 (Росія) при довжині хвилі 440 нм вимірювали оптичну щільність проб. Отримані результати перераховували на 1 мл плазми крові за 1 год інкубації за формулою $\text{СФА (НФА)} = (E_{440} \cdot 4 \cdot k) = \text{мкг азофібрину/1 мл плазми крові за 1 год}$, де k – коефіцієнт перерахунку екстинції в мкг азофібрину. Ферментативну фібринолітичну активність визначали за різницею між сумарною і неферментативною фібринолітичною активністю плазми крові.

Інтенсивність хагеман-залежного фібринолізу, потенційну активність плазміногену, активність антиплазмінів і концентрацію розчинних комплексів фібрин-мономеру в крові

визначали за допомогою стандартних наборів реактивів фірми «Simko Ltd» (Україна).

З 14 щурів з моделлю гострого ішемічного ураження тонкої кишки впродовж 48 год загинула одна тварина. Отже, смертність становила 7,1 %.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методом варіаційного аналізу з визначенням критерію Стьюдента.

Результати. Через 48 год після релапаротомії спостерігали парез, метеоризм і гіперемію кишечника з сегментарним спазмом ішемізованої тонкої кишки, яка мала темно-багровий колір (рис. 3).

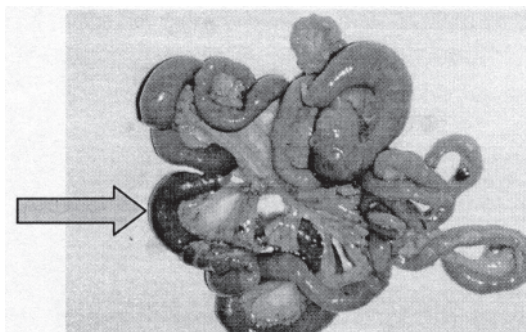


Рис. 3. Зміна кольору ішемізованої зони тонкої кишки (стрілка) зі світло-сірого на темно-багровий

Дослідження системи плазмового фібринолізу показали, що сумарна фібринолітична активність плазми крові помірно (на 43,2 %) збільшувалась, причому виключно внаслідок інтенсифікації неферментативного фібринолізу, оскільки ферментативна фібринолітична активність достовірних змін не зазнавала (таблиця). Спостерігалось пригнічення хагеман-залежного фібринолізу, який був меншим за контроль на 32,4 %. Крім того, на 32,3 % зменшувалась потенційна активність плазміногену, хоча рівень у крові антиплазмінів залишався сталим. У плазмі крові у великій кількості з'являлись розчинні комплекси фібрин-мономеру. Звертало на себе увагу порушення нормальної структури плазмової сумарної фібринолітичної активності: суттєво зростала частка низькоефективного неферментативного фібринолізу (29,93 % проти 8,79 % у контролі) при відповідному зниженні частки ензиматичного лізису фібрину (70,07 % проти 91,21 % у контролі).

Обговорення результатів. Значні зміни плазмового фібринолізу, що розвинулись вже через 48 год після ішемії тонкої кишки, пов'язані, на нашу думку, зі зниженням бар'єрної функції кишечника внаслідок тотального реактивного парезу, що призводить до надходження в кров великої кількості ендотоксинів грамнегативної мікрофлори. Відомо, що інкубація тромбоцитів навіть з дуже низьки-

Характеристика фібринолітичного потенціалу крові через 48 год після моделювання ішемічної хвороби кишечника ($x \pm Sx$)

Показник	Контроль (несправжня операція), n=11	Моделювання ішемії кишечника (48 год), n=13
Фібринолітична активність плазми, мкг азофібрину/(мл·год)		
сумарна	6,37±0,35	9,12±0,42*
неферментативна	0,56±0,06	2,73±0,30*
ферментативна	5,81±0,31	6,39±0,33 [#]
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	13,41±0,66	17,76±1,08 [^]
Потенційна активність плазміногену, хв	15,81±0,89	20,92±1,35 [^]
Активність антиплазмінів, %	88,02±2,04	93,45±3,41 [#]
Концентрація розчинних комплексів фібрин-мономеру в плазмі крові, мкг/л	Не визначаються	9,29±0,91

* $p < 0,001$; [#] $p > 0,2$; [^] $p < 0,01$.

ми концентраціями ендотоксину в суцільній крові викликає агрегацію і реакцію вивільнення тромбоцитів. Під впливом ендотоксину змінюються морфологічні властивості тромбоцитів: підвищується агрегаційна і секреторна активність, відбувається трансформація дископодібної форми у сфероїдальну [5, 6]. У щурів розвиток дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові за дії ендотоксину підтверджується семиразовим збільшенням концентрації в плазмі крові фактора ІV тромбоцитів і появою в крові продуктів деградації фібрин/фібриногену [7].

Вплив ендотоксину на систему регуляції агрегатного стану крові не обмежується первинним гемостазом. Ендотоксин здатен активувати фактор XII [8], підвищувати вміст у плазмі крові фактора VIII, антигену фактора фон Вілебранда і активність самого фактора фон Вілебранда, а також фактора III коагуляційного гемостазу. Крім того, ендотоксин пригнічує протизгортаючу систему внаслідок різкого зниження активності антитромбіну III [9].

Стосовно фібринолітичної системи відомо, що інгібітори активатора плазміногену займають центральне місце в контролі фібринолізу [10, 11]. Підвищення їх концентрації

і активності під впливом ендотоксину виявлено в плазмі крові і супроводжувалось пригніченням ферментативного фібринолізу в тканинах серця, головного мозку, печінки, нирок і легень [12, 13]. Крім того, ендотоксини грамнегативної мікрофлори провокують продукцію прозапальних цитокінів [14], серед яких інтерлейкін-1 спричинює прямий гальмівний ефект на фібриноліз [15].

Отже, встановлені зміни плазматичного фібринолізу у щурів з моделлю гострої ішемічної хвороби кишечника можуть бути наслідком як дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, так і прямої дії ендотоксинів грамнегативної мікрофлори паретичного кишечника.

Висновки

Через 48 год після моделювання гострої ішемічної хвороби кишечника у підслідних щурів при відсутності змін активності антиплазмінів фібринолітична активність крові підвищується виключно внаслідок інтенсифікації неферментативного фібринолізу на тлі пригнічення хагеман-залежного лізису фібрину, зменшення потенційної активності плазміногену і появи в крові розчинних комплексів фібрин-мономеру.

Список літератури

1. Баешко А.А., Климук С.А., Юркевич В.А. Острые нарушения брыжеечного кровообращения: этиология, факторы риска и распространенность поражений. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2004; 10, 2: 99–113.
2. Абдуллаходжаева М.С., Дауреханов А.М., Абдуллаходжаева Д.Г. Сравнительная характеристика атеросклероза непарных ветвей брюшной аорты в мужской популяции города Ташкента. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2000; 6, 1: 6–10.
3. Craetel E., Disdier P., Chagnaud C. et al. Young woman's digestive arterial occlusion – a case report and literature review. *Angiology* 1998; 49, 11: 929–936.
4. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза. К.: Здоров'я, 1993. 433 с.
5. Павлуник К. Характеристика синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ) у інфантильних білих щурів при активації первинного гемостазу. Зб. праць 2-го Міжнарод. мед. конгресу студентів і молодих вчених. Тернопіль, 1998: 57.

6. Ford I., Douglas C.W. The role of platelets in infective endocarditis. *Platelets* 1997; 8, 5: 285–294.
7. Lundahl T.H., Petersson J., Fagergerg I.H. et al. Impaired platelet function correlates with multi-organ dysfunction. A study of patients with sepsis. *Platelets* 1998; 9, 3–4: 223–225.
8. Замечник Т.В., Ярошенко И.В., Тюрников И.Н. Компоненты кининовой системы в лимфе и крови, оттекающих от печени собак, при эндотоксиновом шоке. Пат. физиол. и эксперим. терапия 1997; 4: 11–13.
9. Поляков А.М., Кравченко А.В., Астрина О.С. и др. Нарушения системы гемостаза у больных инфекционными болезнями. Эпидемиология и инфекц. болезни 1999; 2: 57–59.
10. Балуда В.П. Физиология системы гемостаза. М.: Медицина, 1995. 293 с.
11. Веремеенко К.Н. Белковые ингибиторы плазмы крови – регуляторы активности протеолитических ферментов. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения. К.: МОРИОН, 2000: 21–53.
12. Robbie L.A., Dummer S., Booth N.A. et al. Plasminogen activator inhibitor 2 and urokinase-type plasminogen activator in plasma and leucocytes in patients with severe sepsis. *Brit. J. Haematol.* 2000; 109, 2: 342–348.
13. Takahashi K., L'wabe Y., Sawasaki Y., Kiguchi T. Increased secretion of urokinase-type plasminogen activator by human lung microvascular endothelial cells. *Amer. J. Physiol.* 1998; 275, 1, 1: 47–54.
14. Василенко А.М., Захарова Л.А. Цитокины в сочетанной регуляции боли и иммунитета. Успехи соврем. биологии 2000; 120, 2: 174–189.
15. Витковский Ю.А., Кузник В.И. Влияние интерлейкина-1 на свертываемость крови и фибринолиз. *Гематол. и трансфузиол.* 1999; 44, 2: 27–30.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА КРОВИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛЬЮ ОСТРОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ КИШЕЧНИКА

А.Д. Маленда

У крыс с острой ишемией тонкой кишки исследованы основные параметры фибринолитической системы плазмы крови. Установлено, что через 48 ч после моделирования острой ишемической болезни кишечника у подопытных животных при отсутствии изменений активности антиплазминов фибринолитическая активность крови повышается исключительно в результате интенсификации неферментативного фибринолиза на фоне угнетения хагеман-зависимого лизиса фибрина, уменьшения потенциальной активности плазминогена и появления в крови растворимых комплексов фибрин-мономера.

Ключевые слова: ишемия, тонкая кишка, фибринолиз.

THE CHARACTERISTIC OF CHANGES OF FIBRINOLYTIC POTENTIAL OF BLOOD IN RATS WITH EXPERIMENTAL MODEL OF ACUTE ISCHEMIC ILLNESS OF INTESTINE

O.D. Malenda

Main parameters of fibrinolytic systems of blood plasma in rats with an acute ischemia of a small intestine were researched. It is concluded, that in 48 hours after modeling the acute ischemic illness of intestine in experimental animals at absence of changes of antiplasmins, fibrinolytic activity of blood raises exclusively due to the intensification of enzymatic fibrinolysis on a background of oppression of Hageman-dependent fibrin lysis and potential plasminogen activity and appearance in blood of soluble fibrin-monomer complexes.

Key words: ischemia, small intestine, fibrinolysis.

Поступила 07.09.05

СТИМУЛЯЦІЯ РЕПАРАЦІОННИХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

С.Е. Гальченко, Л.Н. Тыныныка, Б.П. Сандомирский

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Изучено влияние экстрактов криоконсервированных фрагментов печени новорожденных поросят на репарационные процессы в печени при токсическом гепатите, индуцированном CCl_4 . Установлено, что исследуемые экстракты стимулируют репарационные процессы в печени при ее токсическом поражении, которые проявляются в снижении активности аминотрансфераз в сыворотке крови, а также в понижении интенсивности ПОЛ как в поврежденной печени, так и в крови крыс. Наблюдается нормализация гистологической структуры печени.

Ключевые слова: *экстракт печени, токсический гепатит, аминотрансферазы, перекисное окисление липидов.*

Проблема лечения острой печеночной недостаточности, вызванной токсическим поражением печени, по-прежнему остается актуальной задачей. Это связано с тем, что тяжелые формы токсического гепатита могут приводить к развитию гепатоцеребральной недостаточности вплоть до печеночной комы с летальным исходом или к переходу острой формы заболевания в хроническую [1].

Тяжелые последствия этой патологии предопределяют необходимость поиска препаратов, способных минимизировать негативное влияние токсических веществ, а также стимулировать репаративные процессы в пораженной печени [2, 3]. Такое действие могут оказывать препараты, в частности экстракты, полученные из ткани ксеногенной печени [4]. Это связано с тем, что в таких препаратах содержатся тканеспецифические пептиды, которые регулируют процессы метаболизма, репарации и пролиферации клеток соответствующего органа, а также, возможно, другие биологически активные вещества.

Целью работы было изучение влияния экстракта криоконсервированных фрагментов печени новорожденных поросят на репарационные процессы в печени при токсическом гепатите, вызванном тетрахлорметаном (CCl_4).

Материал и методы. Исследование выполнено на 65 белых беспородных крысах самцах массой 250–320 гр. Эксперименты проведены в соответствии с «Общими принципами экспериментов на животных», одобренными I Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001 г.) и согласованными с положениями «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985).

Токсический гепатит вызывали путем одноразового введения в брюшную полость

40%-ного раствора CCl_4 на косточковом масле в дозе 0,4 мл/100 г массы животного. Выживаемость составила 60 %. Крыс разделили на две равные группы: одни не получали лечения, другим на протяжении 4 суток после инъекции CCl_4 ежесуточно в брюшную полость вводили ЭПП (экстракт печени поросят) на фоне токсического гепатита (концентрация пептидов 100 мкг/мл) в дозе 0,5 мл на 100 г массы. Экстракты получали из криоконсервированных фрагментов печени новорожденных поросят в присутствии 20%-ного полиэтиленоксида с молекулярной массой 1500 путем их инкубации в физиологическом растворе (0,9%-ный NaCl) на протяжении 60 мин при комнатной температуре. После этого экстракты освобождали от термолабильных белков и фильтровали [5]. Степень поражения печени оценивали по активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) с использованием стандартных наборов АО «Реагент» (Украина).

Интенсивность ПОЛ определяли по уровню продуктов, которые реагируют с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) в сыворотке крови и печени [6], а также по интенсивности хемилюминесценции (ХЛ) с помощью хемилюминометра, работающего в режиме счета фотонов. В ячейку хемилюминометра, содержащую 1 мл физиологического раствора и 100 мкл гомогената печени, добавляли 100 мкл раствора двухвалентного железа в конечной концентрации 5×10^{-2} моль/л или 100 мкл 5%-ной перекиси водорода и регистрировали светосумму, которую выражали в усл. ед. Печень гомогенизировали в физиологический раствор в соотношении 1 : 3. Активность аминотрансфераз и интенсивность процессов ПОЛ были исследованы на 1-е, 3-е и 5-е сутки после введения CCl_4 . Гистологическая структура печени была исследована на 5-е сутки после введения

ССl₄. Материал после фиксации в 12% -ном растворе нейтрального формалина обрабатывали по общепринятой схеме и заливали в парафиновые блоки. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

Статистическую обработку результатов проводили по методу Стьюдента–Фишера.

Результаты. Через 4–5 ч после введения ССl₄ животные становились вялыми, малоподвижными, отмечалась лихорадка. Токсическое поражение печени сопровождалось нарушением биохимических показателей сыворотки крови, что проявлялось, в частности, в гипертрансфераземии, обусловленной поражением паренхиматозных клеток. Спустя сутки после начала эксперимента в сыворотке крови крыс наблюдалось значительное увеличение активности аминотрансфераз и уровня ПОЛ, что свидетельствует о значительном повреждении клеток печени (табл. 1). Так, активность АлАТ увеличивалась в 18 раз, АсАТ – в 5,6 раза в сравнении с исходной величиной. Через трое суток после отравления активность аминотрансфераз во всех группах уменьшалась по сравнению с первыми сутками и отличий между группами не было. На 5-е сутки наблюдения активность аминотрансфераз у животных, которым вводили ЭПП, хотя и выше значений, характерных для интактных животных, но достоверно ниже, чем у животных с токсическим гепатитом в этот же срок наблюдения, а уровень ТБК возвращался к норме. Таким обра-

зом, показано, что ЭПП стимулирует репаративную регенерацию печени.

Введение тетрахлорметана достоверно увеличивало концентрацию ТБК в печени в 2,1 раза по сравнению с таковой у интактных животных (табл. 2), и она оставалась неизменной у контрольных животных на протяжении пяти суток. У животных, которым вводили ЭПП, этот показатель был достоверно меньше, чем у контрольных крыс, уже на 3-и сутки и еще больше уменьшался на 5-е сутки.

Если концентрация ТБК характеризует количество промежуточных продуктов перекисного окисления (в основном малонового диальдегида), то светосумма ХЛ, индуцируемая Fe²⁺, характеризует начальный этап ПОЛ и пропорциональна количеству свободных радикалов в биологическом объекте. На 1-е сутки после введения животным ССl₄ светосумма ХЛ, индуцированная Fe²⁺, превышала норму в 5,5 раза, на 3-и сутки – почти в 11 раз и оставалась такой до 5-х суток.

Аналогичная тенденция наблюдалась и для светосуммы ХЛ, индуцированной H₂O₂, которая характеризует стойкость биологического объекта к перекисному окислению, но в этом случае превышение было менее выражено. На 5-е сутки эксперимента оба показателя были значительно ниже в группе животных, которым вводили ЭПП. Таким образом, экстракт эффективно снижает уровень ПОЛ в печени.

Гистологическая структура нормальной печени приведена на рисунке, а. На 5-е сутки

Таблица 1. Уровень тиобарбитуровой кислоты (ТБК) и активность аминотрансфераз в сыворотке крови крыс (n=5) (x±Sx)

Показатель	Интактный контроль	Время после интоксикации, сут				
		1-е	3-и		5-е	
		ТГ	ТГ	ТГ+ЭПП	ТГ	ТГ+ЭПП
ТБК, нмоль/мл	3,4±0,1	6,8±0,4	7,2±0,3	5,4±0,3*	7,3±0,4	4,3±0,3*
АлАТ, мкмоль/мл х 60 мин	0,31±0,02	5,57±0,11	3,52±0,12	3,12±0,10	2,28±0,12	1,14±0,09*
АсАТ, мкмоль/мл х 60 мин	0,94±0,07	5,24±0,12	3,65±0,13	3,08±0,14	2,75±0,16	1,75±0,07*

Примечания: Здесь и в табл. 2: 1. ТГ – токсический гепатит; ЭПП – экстракт печени поросят. 2. * p<0,05 по сравнению с контролем.

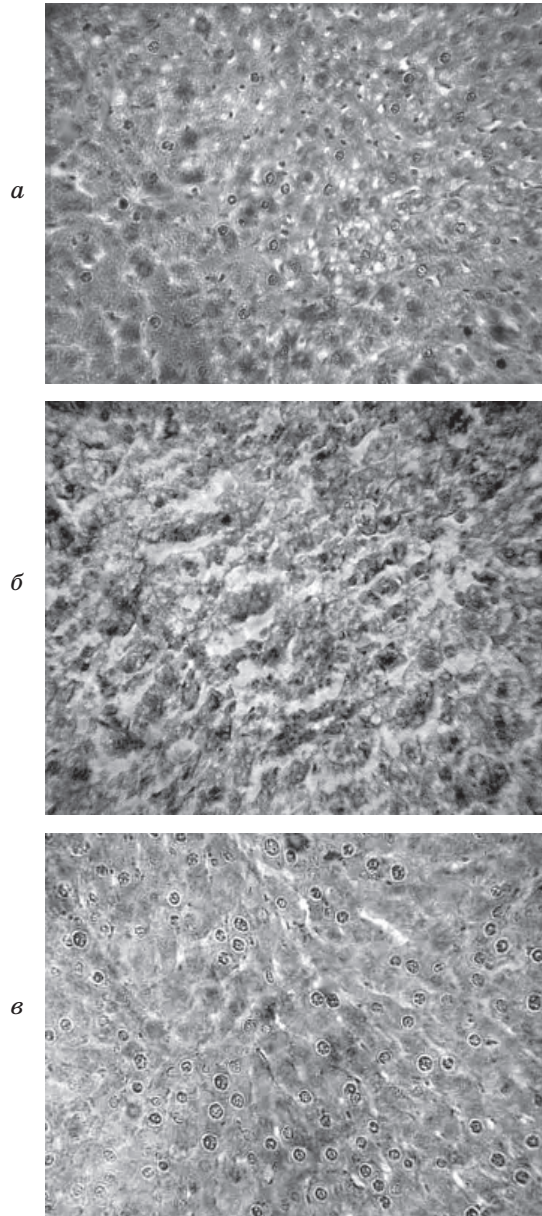
Таблица 2. Показатели ПОЛ в печени крыс (n=5) (x±Sx)

Показатель	Интактный контроль	Время после интоксикации, сут				
		1-е	3-и		5-е	
		ТГ	ТГ	ТГ+ЭПП	ТГ	ТГ+ЭПП
ТБК, нмоль/мг ткани	4,2±0,3	8,7±0,6	9,1±0,5	7,0±0,3*	9,8±0,7	6,1±0,4*
Светосумма ХЛ, индуцированная Fe ²⁺ , усл. ед.	67±5	378±31	721±73	601±57	772±72	127±9*
Светосумма ХЛ, индуцированная H ₂ O ₂ , усл. ед.	481±42	2275±213	3118±289	2738±253	3525±324	1109±103*

после отравления CCl_4 (рисунок, б) отмечается нарушение архитектоники печени и распространение центролобулярного некроза. На рисунке, в, где изображено состояние печени крыс после введения ЭПП на фоне токсического гепатита при аналогичных условиях, архитектура печени близка к норме. Количество гепатоцитов увеличено по сравнению с таковым при токсическом гепатите.

Обсуждение результатов. Для моделирования острого токсического поражения печени наиболее широко используется CCl_4 . Возникающая при этом патология в значительной степени отвечает картине токсического гепатита человека, который возникает под воздействием гепатотропных ядов. Кроме того, CCl_4 является представителем хлорированных углеродов, которые широко используются в промышленности и быту и механизм гепатотоксического действия которых одинаковый. При поступлении в организм CCl_4 расщепляется при участии цитохром-Р-450-зависимых монооксигеназ на свободные радикалы – трихлорметил и хлорил. Вследствие этого активируются процессы ПОЛ в мембранах по свободнорадикальному механизму. В этом случае свободные радикалы атакуют двойные связи боковых цепей ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов, что приводит к изменению физико-химических свойств мембран клеток печени. Повреждение мембранных структур сопровождается модификацией большинства внутриклеточных ферментов, увеличением проницаемости мембран, уменьшением детоксикационной функции печени, нарушением синтетических процессов, разобщением тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования и, следовательно, снижением синтеза АТФ и, как крайний случай, некрозом клеток [7].

Токсический гепатит характеризуется активацией ПОЛ. Одной из причин этого процесса является индукция процессов ПОЛ продуктами метаболизма тетрахлорметана (свободными радикалами). При этом вместе с активными формами кислорода образуются и другие активные радикалы (пероксиды, эпоксиды, альдегиды, кетоны, спирты, диальдегиды), которые способны ковалентно взаимодействовать с отдельными функциональными группами белков, что приводит к их полимеризации и разрушению аминокислотных остатков, особенно содержащих SH -, SCH_3 -группы цистеина, метионина, NH -группы лизина и др. Все это может вызывать модификацию белков, в том числе ферментов, изменение их активности, разрушение антиоксидантов (витаминов, убихинона, стероидных гормонов и др.), изменение фосфолипидного состава, появление в гидрофобной



Гистологическая структура печени на 5-е сутки после введения CCl_4 : а – норма, б – токсический гепатит, в – введение экстракта печени поросят на фоне токсического гепатита. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x 10, об. x 20

части продуктов окисления, которые нарушают процессы ионного транспорта, вызывают изменение конформации белков и липидного состава, а отсюда структурных и функциональных свойств мембран. Аналогичные явления наблюдаются и в структуре ДНК поврежденных клеток. Свободные радикалы могут взаимодействовать как непосредственно с основаниями ДНК, образуя их модифицированные производные, так и опосредованно, через вторичные и конечные продукты ПОЛ (малоновый диальде-

гид и его производные), которые могут связываться с ДНК и белками ядерного хроматина, приводя к искажению репликации и транскрипции [8]. Предотвращение такого хода событий особенно важно, если в органе идут репарационные процессы.

Из того факта, что уровень ТБК становится достоверно меньше контрольного на 3-и сутки, а интенсивность ХЛ, индуцируемой как Fe^{2+} , так и H_2O_2 , только на 5-е, можно сделать вывод, что системы антиоксидантной защиты, которые нейтрализуют свободные радикалы и особенно начальные продукты ПОЛ в клетках, увеличивают свою активность уже на 3-и сутки. Процессы ПОЛ в это время могут быть активированы как в поврежденных клетках, которые находятся в стадии репарации, так и в некротизированных клетках или тех, которые находятся в стадии некроза. Возможно также, что в этот период уменьшается нагрузка на антиоксидантные системы в связи с тем, что весь CCl_4 метаболизировался и этот источник свободных радикалов исчерпался.

Список литературы

1. Серов В.В., Ланиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. М.: Медицина, 1989. 336 с.
2. Петренко А.Ю., Оченашко О.В. Влияние препаратов эмбриональных тканей человека на интенсивность перекисного окисления липидов при остром токсическом гепатите у крыс. Проблемы криобиологии 2001; 2: 66–71.
3. Nan J.X., Jiang Y.Z., Park E.J. et al. Protective effect of *Rhodiola sachalinensis* extract on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. J. Ethnopharmacol. 2003; 84, 2–3:143–148.
4. Сандомирський Б.П., Гальченко С.Є., Грищенко В.І. та ін. Заготівля, кріоконсервування та клінічне застосування фрагментів печінки свиней і поросят, підшлункової залози поросят та екстракту з них. Метод. рекомендації. Харків, 2002. 8 с.
5. Пат. 64381 А України. Спосіб отримання екстрактів ксеногенних органів. С.Є. Гальченко, Н.Ю. Шкодовська, Б.П. Сандомирський, В.І. Грищенко ІПКіК НАН України. Бюл. 2003; 2: 4.41.
6. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Метод. рекомендации. СПб.: ИКФ Фолиант, 2000. 104 с.
7. Абдулаев Н.Х., Каримов Х.Я. Печень при интоксикациях гепатотропными ядами. Ташкент: Медицина, 1989. 96 с.
8. Mansour M.A., Ginawi O.T., El-Hadiyah T. et al. Effects of volatile oil constituents of *Nigella sativa* on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice: evidence for antioxidant effects of thymoquinone. Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. 2001; 110, 3–4: 239–251.

СТИМУЛЯЦІЯ РЕПАРАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ В ПЕЧІНЦІ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

С.Є. Гальченко, Л.М. Тининика, Б.П. Сандомирський

Вивчено вплив екстрактів кріоконсервованих фрагментів печінки новонароджених поросят на репараційні процеси в печінці при токсичному гепатиті, індукованому CCl_4 . Встановлено, що досліджувані екстракти стимулюють репараційні процеси в печінці при її токсичному пошкодженні, які виявляються в зниженні активності амінотрансфераз у сироватці крові, а також в пониженні інтенсивності ПОЛ як у пошкодженій печінці, так і в крові щурів. Спостерігається нормалізація гістологічної структури печінки.

Ключові слова: екстракт печінки, токсичний гепатит, амінотрансферази, перекисне окиснення ліпідів.

STIMULATION OF REPARATIVE PROCESSES IN THE LIVER AT THE TOXIC HEPATITIS

S.E. Galchenko, L.N. Tynynyka, B.P. Sandomirsky

Influence of extracts of liver cryopreserved fragments of newborn piglets on reparative processes in the liver at the toxic hepatitis caused by CCl_4 has been investigated. It was shown the used extracts stimulated reparative processes in a liver at the toxic damage. It was shown up in the decreasing of activity of aminotransferases in of blood serum of animals and also in lowering of intensity lipid peroxidation both in the damaged liver and in the blood of rats. There is normalization of histological structure of liver.

Key words: extract of liver, toxic hepatitis, aminotransferases, lipid peroxidization.

Поступила 31.03.05

СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ АНТИОКСИДАНТОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО СТРЕССА

А.В. Перепелица, Т.В. Горбач, Л.Т. Киричек**

*Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины
Харьковский государственный медицинский университет

В условиях лапаротомии у крыс изучено защитное действие антиоксидантов, сравнительная активность которых (токоферола ацетат = мелатонин > ДМСО > эмоксипин = мексидол = тиотриазолин) зависит от механизма и спектра их антиоксидантного действия.

Ключевые слова: хирургический стресс, антиоксиданты, эффективность.

Хирургическое вмешательство и подготовка к нему являются отрицательными эмоционально-стрессовыми факторами, приводящими к нарушению прооксидантно-антиоксидантного равновесия [1], которое, являясь патогенетической основой разнообразной патологии, может провоцировать тяжелые осложнения в послеоперационном периоде. Вероятность этого особенно опасна при заболеваниях, осложненных кровотечением [2], в связи с чем в комплекс интенсивной терапии таких больных целесообразно включать препараты антиоксидантного действия [3].

Современные антиоксиданты – это сборная группа лекарственных средств, восстаивающих биоокислительное равновесие в организме путем воздействия на разные его звенья, что обуславливает и разную степень их активности. Не исключено, что сила антиоксидантного действия отдельных препаратов может изменяться также в зависимости от характера экстремального воздействия, активирующего разные механизмы «оксидантного стресса».

В связи с изложенным целью настоящей работы было изучение в эксперименте сравнительной активности современных антиоксидантов в модельных условиях хирургического вмешательства.

Материал и методы. Опыты выполнены на 50 половозрелых крысах линии Вистар обоего пола массой 180–255 г. Моделью хирургического стресса служила лапаротомия, производимая у наркотизированных тиопенталом натрия (0,5%-ным 25 мг/кг) животных, с последующим послойным наложением швов. Препараты вводились однократно внутривентриально за 60 мин до операции в изотерапевтических дозах. Через час после ушивания брюшной стенки животных выводили из опыта, в сыворотке крови у них

определяли показатели ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС). О состоянии ПОЛ судили по количеству ТБК-активных продуктов: диеновых конъюгат (ДК) [4], малонового диальдегида (МДА) [5] и гидропероксидов липидов (ГПЛ) [4]. Показателями ферментативного звена АОС служили активность супероксиддисмутазы (СОД) [6] и каталазы (КТ) [7]; о неферментативном компоненте АОС судили по количеству восстановленного глутатиона [8] и антиокислительных субстратов крови: церулоплазмине [9] и гемоглобина ферроцианидным методом с помощью наборов АО «Реагент» (Украина).

Сравнительный анализ антиоксидантной активности проведен в ряду шести современных препаратов, отличающихся механизмом антиоксидантного действия: токоферола ацетата (АТ Ай си эн Октябрь, Россия), 150 мг/кг; эмоксипина (Таллиннский фармзавод, Эстония), 50 мг/кг; мексидола (ООО МЦ «Эллара», Россия), 100 мг/кг; тиотриазолина (АТ «Галичфарм»), 125 мг/кг; мелатонина (АО «Киевский витаминный завод»), 10 мг/кг; диметилсульфоксида (ОАО «Луганский химфармзавод»), 1 г/кг. Полученные результаты оценивали с помощью общепринятого статистико-аналитического метода вариационного ряда по t-критерию Стьюдента, а также путем перевода результатов цифрового материала в баллы с учетом направленности эффектов и нахождения алгебраической суммы баллов [10], величина которой позволяет оценить степень выраженности изучаемой активности.

Результаты. Установлено, что использованная в исследовании модель хирургического стресса сопровождается нарушением соотношения процессов ПОЛ и АОС: содержание ТБК-активных продуктов возрастает в 1,8–3,1 раза, большинства показателей ан-

тиоксидантної захисти – в 1,2–2,0 раза, рівень церулоплазмина крові знижується в 2 раза, то єсть оксидативне рівноважє порушується в сторону преобладання процесів свободнорадикального окислення при относително низкій антиоксидантній активності як ферментних, так и неферментних компонентів АОС.

Установлено також, що не все из изученных антиоксидантов снижают увеличенное количество продуктов ПОЛ, однако каждый из них повышает активность разных компонентов АОС. Изменения со стороны ПОЛ, вызванные хирургическим стрессом, под влиянием предварительного ведения препаратов свидетельствуют о том, что их эффект существенно ослабляет силу стресса (табл. 1). Из

ют нормализации активности СОД (во всех опытах, кроме мексидола); содержание восстановленного глутатиона достигает уровня такового у контрольных животных в опытах с токоферолом, мелатонином и диметилсульфоксидом; уровень церулоплазмина нормализується под влиянием тиотриазолина, диметилсульфоксида и мексидола.

Полученные результаты более отчетливо видны из табл. 2, где наблюдавшиеся эффекты хирургического стресса и эффекты препаратов на его фоне представлены в процентах. По выделенным жирным шрифтом цифрам можно судить и о спектре их антиоксидантного действия, и о его механизме. Наиболее широким спектром антиоксидантного действия обладают токоферола ацетат

Таблица 1. Антиоксидантный эффект исследованных препаратов при хирургическом стрессе (ХС) ($M \pm t$)

Условия опытов	ПОЛ			АОС				
	ДК, мкМ/л	МДА, мкМ/л	ГПЛ, мкМ/л	СОД, усл. ед.	КЛ, мккат/л	ГТв, мкМ/л	ЦП, мкМ/л	Нв, г/л
Контроль	33,7±1,2	7,3±0,4	2,1±0,3	1,6±0,1	3,1±0,3	0,8±0,03	1,8±0,1	137±3,6
ХС	59,2±1,2*	15,0±0,4*	6,6±0,5*	2,2±0,2*	5,6±0,3*	1,5±0,1*	0,9±0,1*	161±2,2*
ХС+ТФА	49,4±0,9* [#]	11,1±0,6* [#]	3,5±0,3* [#]	2,9±0,3*	5,0±0,3*	1,8±0,1* [#]	1,1±0,1* [#]	129±2,4 [#]
ХС+ЭП	65,2±1,0* [#]	16,4±0,7*	5,4±0,5*	4,4±0,4* [#]	3,9±0,3 [#]	0,6±0,03* [#]	0,9±0,04*	126±2,2 [#]
ХС+МД	53,9±1,3* [#]	14,6±1,0*	4,9±0,4*	1,3±0,1 [#]	2,0±0,2* [#]	0,8±0,04 [#]	2,2±0,1* [#]	111±3,4* [#]
ХС+ТТЗ	55,1±1,0* [#]	12,9±0,7* [#]	8,2±0,5*	2,9±0,1 [#]	3,7±0,4 [#]	1,2±0,1*	3,6±0,3* [#]	136±3,2 [#]
ХС+МТ	42,3±0,5* [#]	10,9±0,3* [#]	2,0±0,5 [#]	3,8±0,2* [#]	4,7±0,3*	1,9±0,1* [#]	1,3±0,1* [#]	121±4,3* [#]
ХС+ДМСО	62,1±0,9*	13,7±0,5*	8,3±1,0*	1,8±0,1	5,8±0,2*	1,7±0,1*	2,1±0,2 [#]	151±1,7* [#]

Примечания: 1. Здесь и в табл. 2–3. ТФА – токоферола ацетат; ЭП – эмоксилин; МД – мексидол; ТТЗ – тиотриазолин; МТ – мелатонин; ДМСО – диметилсульфоксид; ГПЛ – гидроперекиси липидов; КЛ – каталаза; ГТв – глутатион восстановленный; ЦП – церулоплазмин; Нв – гемоглобин. 2. * Разница, статистически достоверная с контролем; [#] разница, статистически достоверная с ХС.

всех исследованных ТБК-активных продуктов наибольшей коррекции под влиянием использованных антиоксидантов подвергаются гидроперекиси липидов. Уровни ДК и МДА нормализуются только под влиянием токоферола ацетата и мелатонина. Оказалось, что изучаемые препараты способствуют даже увеличению отдельных компонентов ПОЛ по сравнению с их уровнем при стрессе: под влиянием эмоксилина возрастает содержание ДК и МДА, под влиянием тиотриазолина – гидроперекисей липидов, а под влиянием диметилсульфоксида – ДК и гидроперекисей липидов. Что касается показателей АОС, то статистически достоверной степени достигает не только увеличение активности антиоксидантных ферментов и количества неферментного и антиокислительного субстратов крови, но и снижения этих показателей. Следует отметить, что практически все изученные препараты способствуют

и мелатонин, которые снижают количество всех изученных продуктов ПОЛ и повышают активность СОД, уровень восстановленного глутатиона и церулоплазмина. Антиоксидантное действие этих препаратов обусловлено их влиянием на все основные компоненты защиты от оксидативного стресса. Следует отметить, что изученные препараты в большей степени влияют на активность СОД, чем каталазы, и на уровень церулоплазмина по сравнению с гемоглобином.

Другой характер антиоксидантного действия при хирургическом стрессе наблюдается у диметилсульфоксида, который, не изменяя интенсивности процессов ПОЛ, усиливает АОС путем повышения ферментативной активности каталазы, количества восстановленного глутатиона и церулоплазмина крови. Антиоксидантные свойства тиотриазолина проявляются тенденцией к повышению активности СОД и увеличению

Таблица 2. Антиоксидантный эффект исследованных препаратов при хирургическом стрессе, выраженный в процентах к контролю

Условия опытов	ПОЛ			АОС				
	ДК	МДА	ГПЛ	СОД	КЛ	ГТв	ЦП	Нв
ХС	176	205	309	141	177	197	50	117
ХС+ТФА	147	151	165	186	159	243	64	94
ХС+ЭП	194	224	254	279	123	81	48	92
ХС+МД	160	199	231	81	62	109	123	81
ХС+ТТЗ	164	176	386	183	118	160	201	99
ХС+МТ	126	148	93	243	150	255	73	88
ХС+ДМСО	184	188	390	114	185	220	118	110

Примечания: 1. Контроль – 100 %.

2. Жирный шрифт показателей ПОЛ – эффект, близкий к контролю; курсив – тенденция к восстановлению контрольного уровня. Жирный шрифт показателей АОС – усиление защитной активности; курсив – тенденция к усилению.

уровня церулоплазмينا в крови; у мексидола эти свойства обусловлены существенным снижением гидроперекисей липидов и увеличением церулоплазмينا в крови; эмоксипин, значительно повышая активность СОД, проявляет лишь тенденцию к снижению гидроперекисей липидов.

С широтой антиоксидантного спектра изученных препаратов связана и их сравнительная активность при хирургическом стрессе. В этом убеждают данные табл. 3, где проанализированные эффекты выражены в баллах.

кая эффективность которых как средств регуляции ПОЛ объясняется возможностью влиять как на агрессивность свободных радикалов, так и на усиление естественных факторов антиоксидантной защиты [11, 12]. В то же время наши данные расширяют представление о механизме антиоксидантного действия диметилсульфоксида, известного своим взаимодействием с ОН-радикалами [13]. Что касается эмоксипина, мексидола и тиотриазолина, то их антиоксидантный эффект, наряду с широкой поликомпонентной фармакодинамикой [14], может быть огра-

Таблица 3. Сравнительная активность исследованных антиоксидантов при хирургическом стрессе, выраженная в баллах

Препарат	ПОЛ			АОС					Всего положительных эффектов
	ДК	МДА	ГПЛ	СОД	КЛ	ГТв	ЦП	Нв	
ТФА	+1	+1	+1	+1	-1	+1	+1	-1	6
ЭП	-1	-1	+1	+1	-1	-1	-1	-1	2
МД	-1	-1	+1	-1	-1	-1	+1	-1	2
ТТЗ	-1	-1	-1	+1	-1	-1	+1	-1	2
МТ	+1	+1	+1	+1	-1	+1	+1	-1	6
ДМСО	-1	-1	-1	-1	+1	+1	+1	-1	3

Как видно, наиболее мощными антиоксидантами в условиях хирургического стресса оказались естественные регуляторы окислительных реакций организма – токоферол ацетат и мелатонин, которые по числу баллов не уступают друг другу (6), за ними следует диметилсульфоксид (3) и далее в одинаковой степени (по 2 балла) – эмоксипин, мексидол и тиотриазолин.

Сопоставляя полученные данные с данными литературы, следует отметить их совпадение по токоферолу и мелатонину, высоко-

ничен воздействием лишь на определенные звенья нарушенного биоокислительного равновесия в организме.

Выводы

1. Хирургический стресс в виде экспериментальной лапаротомии у крыс сопровождается нарушением прооксидантно-антиоксидантного равновесия в сторону преобладания процессов ПОЛ над антиоксидантной защитой.

2. Токоферол ацетат (150 мг/кг) и мелатонин (10 мг/кг) при однократном внут-

рибрюшинном введении проявляют наиболее выраженное антиоксидантное действие, предупреждая развитие свойственных хирургическому стрессу оксидативных нарушений в результате широкого воздействия на основные звенья этого процесса.

3. Диметилсульфоксид (1 г/кг) в условиях хирургического стресса активизирует ос-

новные функциональные звенья антиоксидантной защиты. Эмоксипин (50 мг/кг), мексидол (100 мг/кг) и тиотриазолин (125 мг/кг) в этих условиях проявляют более узкий спектр антиоксидантного действия, усиливая одну из субстанций антикислородной защиты, что менее влияет на интенсивность процессов ПОЛ.

Список литературы

1. *Макшанов И.Я., Абакумов Г.З., Цилиндзь И.Т.* Антиокислительная активность плазмы крови при операционном стрессе. *Здравоохранение Белоруссии* 1992; 10: 34–36.
2. *Утешев Н.С., Пахомова Г.В., Тверитнева Л.Ф. и др.* Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных с гастродуоденальными язвенными кровотечениями при консервативном и оперативном лечении. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова* 1999; 6: 24–26.
3. *Тихомирова Н.И., Олейников О.Н., Шведов С.Э. и др.* Применение альфа-токоферола у гинекологических больных с хронической кровопотерей. *Рос. мед. журн.* 2001; 2: 31–33.
4. *Гаврилов Б.В., Мишкорудная М.И.* Спектрофотометрическое определение содержания диеновых конъюгат и гидроперекисей липидов. *Лаб. дело* 1983; 3:33–36.
5. *Федорова Т.Н., Коршунова Т.С., Ларский Э.Г.* Реакция с тиобарбитуровой кислотой для определения МДА в сыворотке крови методом флюорометрии. *Лаб. дело* 1983; 3: 25–28.
6. *Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Т.В.* Простой и чувствительный метод определения активности СОД, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопросы мед. химии* 1990; 2: 88–91.
7. *Корольюк И.В., Иванова Л.И., Майорова Т.Г.* Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело* 1988; 1: 16–19.
8. *Асатиани В.С.* Ферментные методы анализа. М.: Наука, 1969: 315–318.
9. *Подильгак М.Д.* Определение церулоплазмينا в сыворотке крови. *Клин. эндокринология. К.*, 1967: 87.
10. Пат. 34784. Україна. Спосіб визначення ефективності фармакологічних засобів при стресі. Важнича О.М., Дев'яткіна Т.О. Опубл. 15.03.2001. Бюл. № 2: 30.
11. *Колосова Н.Г., Колпаков А.Р., Панин Л.Е.* Содержание токоферола и перекисное окисление липидов в тканях крыс Вистар в динамике адаптации к холоду. *Вопросы мед. химии* 1995; 41, 6: 16–19.
12. *Скочко-Волкова Т.А.* Фармакологічний аналіз нейропротекторної дії мелатоніну, пірацетаму та кавінтону при гіпоксії і фізичному навантаженні: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2001. 23 с.
13. *Левшина И.П., Гуляева Н.В., Обидин А.Б., Курочкина Е.В.* Антистрессовый эффект диметилсульфоксида у крыс. *Журн. высш. нервн. деятельности* 1987; 37, 2:350–355.
14. *Смирнов Л.Д.* Фармакологические свойства и перспективы клинического применения антиоксидантов гетероароматического ряда. *Наука производству* 2002; 3: 53–55.

ПОРІВНЯЛЬНА АКТИВНІСТЬ СУЧАСНИХ АНТИОКСИДАНТІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХІРУРГІЧНОГО СТРЕСУ

А.В. Перепелиця, Т.В. Горбач, Л.Т. Киричок

В умовах лапаротомії у щурів вивчено захисну дію антиоксидантів, порівняльна активність яких (токоферола ацетат = мелатонін > ДМСО > емоксипін = мексидол = тиотриазолін) залежить від механізму та спектра їх антиоксидантної дії.

Ключові слова: *хірургічний стрес, антиоксиданти, ефективність.*

COMPARATIVE ACTIVITY OF MODERN ANTIOXIDANTS IN THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL SURGICAL STRESS

A.V. Perepelitsa, T.V. Gorbach, L.T. Kirichek

In the conditions of laparotomy at rats protective action of antioxidants comparative activity of which (tokeferola acetate = melatonin > DMSO > emoxypine = mexydol = thiotriazolin) depends on a mechanism spectrum of their antioxidant action is studied.

Key words: *surgical stress, antioxidants, efficiency.*

Поступила 19.08.05

ИЗМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ТКАНЕЙ МОЗГА КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ПАЙЛЕР-СВЕТА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ РЕАКЦИЙ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗА

В.П. Мищенко, С.В. Мищенко, Е.А. Таряник

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

В экспериментах на крысах показано, что облучение пайлер-светом головы животных с левой стороны увеличивает активность супероксиддисмутазы в правой половине мозга. Такая же реакция наблюдается и под воздействием пайлер-света на правую половину головы. При облучении справа, кроме того, активизируются сворачиваемость крови и фибринолиз. Под воздействием пайлер-света на левую половину головы активизируется только фибринолиз, но в большей мере, нежели справа. Обговаривается возможный механизм наблюдаемых реакций.

Ключевые слова: антиоксидантная активность, сворачиваемость крови, фибринолиз, пайлер-свет.

Ткани мозга имеют достаточно мощную антиоксидантную защиту от реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) в них [1–3]. В случае усиления реакций ПОЛ антиоксидантная система мозга не обеспечивает ему защиту от повреждения свободными радикалами и в нем возникают ишемия и тромботические осложнения. Поэтому поиск средств, усиливающих функцию антиоксидантной защиты, особенно неинвазивного характера, является актуальной задачей медицины.

В последние годы появилось много работ, свидетельствующих, что такими функциями обладает поляризованный свет [4–7]. В частности, показано, что пайлер-свет даже при однократном чрескожном воздействии изменяет показатели ПОЛ и активность антиоксидантной системы [6]. Можно было полагать, что при его чрескожном воздействии на область головы (например, при заболеваниях центральной нервной системы) пайлер-свет будет изменять антиоксидантные свойства тканей мозга. При таком эффекте это не может не отразиться и на процессе свертывания крови, а также реакциях фибринолиза, так как они существенно зависят от реакций ПОЛ и активности антиоксидантной системы [8, 9], в том числе и непосредственно в мозге [2].

Целью настоящего исследования явилось определение характера изменений антиоксидантных свойств тканей мозга у крыс при облучении головы пайлер-светом с правой и левой сторон (отдельно) и их значения в регуляции свертывания крови и фибринолиза.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 34 крысах линии Вистар, обоего

пола, массой 180–240 г, в возрасте 10 месяцев. Животные были разделены на три группы: 1-я (10 шт.) – контрольная, 2-я (8) – опытная (облучение пайлер-светом правой половины головы) и 3-я (16) – облучение пайлер-светом левой половины головы. Облучение проводили с помощью аппарата «Биоптрон-2» с расстояния 5 см от кожи в течение 10 мин, ежедневно, на протяжении 7 дней. Спустя указанный срок у всех животных в условиях гексеналового наркоза (100 мг/кг массы тела) пункцией сердца забирали кровь, которую тотчас же смешивали с 3,8% -ным раствором цитрата натрия в соотношении 9 : 1. В дальнейшем ее центрифугировали при 25 с^{-1} в течение 10 мин. В полученных образцах плазмы определяли время ее рекальцификации, тромбиновое время и время лизиса эуглобулинов [10].

После эвтаназии у животных (передозировкой наркоза) извлекали мозг, делили его на правую и левую половины, из которых готовили гомогенаты для определения в них активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы [11].

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у крыс, облученных пайлер-светом с левой стороны головы, произошло увеличение активности СОД в правой половине мозга (табл. 1). Хотя, следует отметить, некоторая тенденция к ее возрастанию замечалась и в левой половине мозга. При облучении пайлер-светом с правой половины мозга (табл. 2) изменения были достоверными

Таблиця 1. Влияние пайлер-света на активность антиоксидантных ферментов в тканях мозга у крыс при облучении головы, ($x \pm Sx$) усл. ед.

Активность ферментов	Гомогенат мозга	Облучение справа		Облучение слева	
		контроль	опыт	контроль	опыт
СОД	Левого	2,22±0,23 [#]	3,09±0,14	2,22±0,23 [#]	2,85±0,25
	Правого	1,26±0,15	3,40±0,22*	1,26±0,15	2,57±0,17*
Каталаза	Левого	2,58±0,27	2,93±0,31	2,58±0,27	3,19±0,25
	Правого	2,66±0,36	2,40±0,39	2,66±0,36	2,88±0,15

Примечание. $p < 0,05$; * между контролем и опытом; [#] между правой и левой половиной мозга.

Таблиця 2. Влияние облучения головы крыс биопрон-пайлер-светом на некоторые показатели свертывания крови и фибринолиз ($x \pm Sx$)

Показатель	Контроль (n=10)	Облучение справа (n=16)	Облучение слева (n=8)
Время рекальцификации плазмы, с	77,80±4,10	57,57±3,66*	66,50±6,32
Тромбиновое время, с	20,05±1,10	23,14±1,45	23,25±1,10
Фибринолиз эуглобулинов, мин	215,10±10,90	90,21±9,81*	68,37±4,28*

* $p < 0,05$ между правой и левой половиной мозга.

в правой половине мозга. На первый взгляд такой результат кажется парадоксальным. Однако при тщательном анализе полученных результатов обращает на себя внимание, что в левой половине мозга у контрольных животных активность СОД была выше, чем в правой. Пайлер-свет увеличивал активность СОД в той части мозга (в правой), где она была меньшей, независимо от места чрезкожного влияния (справа или слева). По-видимому, это объясняется тем, что пайлер-свет, с одной стороны, может модулировать показатели антиоксидантной защиты: там, где ее активность меньше, он повышает ее, и наоборот [6]; с другой стороны, пайлер-свет при действии, даже однократном, через кожу приводит к активации антиоксидантной активности крови, а спустя некоторое время – и всего ее объема. Кровь способна «ретранслировать» это влияние на мембраны не только клеток крови, но и других клеток организма [6]. Подтверждением этого являются полученные нами данные (табл. 2).

Как следует из табл. 2, при облучении пайлер-светом правой и левой половин головы крыс эффект влияния на свертывание крови и на фибринолиз оказался похожим. Особенно это касается фибринолиза, который был резко ускоренным при действии пайлер-света и слева, и справа. При облучении пайлер-светом головы справа активировалось и свертывание крови (более короткое время рекальцификации в сравнении с контролем).

И все же, несмотря на сходство реакций от влияния пайлер-света на антиоксидантную систему мозга и фибринолиз при воздействии на правую и левую сторону головы у крыс, имеются и некоторые отличия. Так, в правой половине мозга исходно меньшая активность СОД (на 44,0 %; $p < 0,05$), чем в левой. Поэтому при любом воздействии пайлер-света (с любой стороны) можно было ожидать, что ее активность возрастет именно там, где она меньше. В этом и заключается модуляция физиологических систем организма, вызываемая пайлер-светом [6, 7]. Кроме того, ее воздействие оказывается закономерным, потому что именно в этой половине головы у крыс пайлер-свет повышал прокоагулянтные свойства крови и в меньшей степени, чем при его использовании слева, активировал фибринолиз. Все это свидетельствует о том, что применение пайлер-света при нарушениях названных процессов в мозгу (что и бывает при патологических процессах, сопровождающихся ишемией мозга, тромбозами его сосудов) желательное, по-видимому, со стороны поражения, хотя и требует дополнительных доказательств.

Таким образом, пайлер-свет стимулирует активность СОД в тканях мозга, свертывание крови и фибринолиз при его применении с правой стороны головы и активировать только фибринолиз в случае его действия с левой стороны. Такие различия в действии фибринолиза с той и другой сторон головы необходимо принимать во внимание при использовании пайлер-света в неврологии.

Список літератури

1. Грицай Н.Н. Индивидуализация лечения больных с начальными нарушениями кровоснабжения головного мозга на основе изучения патогенетических механизмов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1993. 33 с.
2. Грицай Н.Н., Мищенко В.П. Проблемы гемостаза в неврологии. К.: Здоров'я, 2000. 156 с.
3. Литвиненко Н.В. Перекисное окисление липидов, физиологическая антиоксидантная система и гемостаз в тканях головного мозга в норме, при различных экстремальных состояниях и их регулирование полипептидом кортексином: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1992. 20 с.
4. Гулярь С.А. Двойная технология сохранения здоровья в экологически неблагоприятных условиях: синергизм ПАЙЛЕР-света и антиоксидантов. БИОПТРОН: Теория, клиника, перспективы: Матер. юбил. конф. К.: Цептер, 1999. 104 с.
5. Застосування Біоптрон-пайлер-світла в медицині. Під ред. О.А. Гулярь, А.Л. Косаковського. Навч.-метод. посібник. К., 2004. 66 с.
6. Samoiloва K.A., Obolenskaya K.D., Vologdina A.V. et al. Single skin exposure to visible polarized light induces rapid modification of entire circulating blood. 1. Improvement of rheologic and immune parameters. Proc. of Low-Power Light on Biological Systems IV. Stockholm, Sweden, 1998; Sept.: 90–103.
7. Samoiloва K.A., Obolenskaya K.D., Vologdina A.V. et al. Improvement of rheologic parameters ligand- and oxygen-binding capacity of erythrocytes of circulating blood after exposure of the body surface to visible polarized light. Europ. Society for Photobiology. 8-th Congress. Granada, Spain, 1999: 145.
8. Мищенко В.П. Физиология гемостаза и ДВС-синдром. Полтава: Укручетиздат, 1998. 164 с.
9. Мищенко В.П., Мищенко И.В. Физиология системы гемостаза. Полтава: АСМИ, 2003. 124 с.
10. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 296 с.
11. Кайдашев І.П., Соколенко В.М., Катрушов О.В. Посібник з експериментально-клінічних досліджень в біології та медицині. Полтава, 1997. 271 с.

ЗМІНИ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТКАНИН МОЗКУ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ПАЙЛЕР-СВІТЛА ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ РЕАКЦІЙ ЗГОРТАННЯ КРОВІ ТА ФІБРИНОЛІЗУ

В.П. Міщенко, С.В. Міщенко, К.А. Таряник

В експериментах на щурах показано, що опромінення пайлер-світлом голови тварин з лівої сторони збільшує активність супероксиддисмутази у правій половині мозку. Така сама реакція спостерігається і при дії пайлер-світла на праву половину голови. При опроміненні справа, крім того, активуються згортання крові та фібриноліз. При впливі пайлер-світла на ліву половину голови активується тільки фібриноліз, але у більшій мірі, ніж справа. Обговорюється можливий механізм реакцій, що спостерігаються.

Ключові слова: антиоксидантна активність, згортання крові, фібриноліз, пайлер-світло.

THE RATS' BRAIN TISSUES ANTIOXIDATIVE ACTIVITY CHANGES UNDER THE PILER-LIGHT INFLUENCE AND THEIR IMPORTANCE FOR THE BLOOD COAGULATION AND FIBRINOLYSIS REACTIONS

V.P. Mishchenko, S.V. Mishchenko, K.A. Taryanyk

The experiments in rats shows the superoxyddismutase (SOD) activity increasing in the right brain half under the animals head piler-light irradiation in the right brain half. Such a reaction is observed at the piler-light action to the right head half. Besides, at the irradiation on the right the blood coagulation and fibrinolysis are activated. The left-sides piler-light acting activates only the fibrinolysis but in more extent compared with the right-sided one. The possible mechanism of reactions observed is discussed.

Key words: antioxidative brain activity, blood coagulation, fibrinolysis, piler-light.

Поступила 17.02.05

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ПОЧЕК ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ПЕРОРАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ТОРМОЗНОЙ ЖИДКОСТИ «РОСА» И ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ ЕЕ СИНТЕЗА

Е.В. Сиренко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Установлена способность ТЖ «Роса» и промежуточных продуктов ее синтеза в дозе 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀ ингибировать окислительно-восстановительные процессы, процессы биоэнергетики и восстановительного синтеза, что сопровождается возникновением структурно-метаболических нарушений в ткани почек, проявляющихся атрофией почечных клубочков, зернистой и гидрорической дистрофией подоцитов, нарушением структуры базальной мембраны, некрозом эпителиоцитов и снижением содержания в цитоплазме клеток РНК и углеводов. Выявленные изменения соответствуют необратимой деструкции ткани.

Ключевые слова: *тельце почки, канальцы почки, дегидрогеназы, этилен- и пропиленгликоли.*

Многокомпонентные смеси на основе этилен- и пропиленгликолей широко используются в производстве тормозных, охлаждающих, гидравлических жидкостей, клеев, лаков, полиуретанов, эпоксидных смол и т. д. Отсутствие токсиколого-гигиенической характеристики и гигиенических регламентов обуславливает необходимость составления прогноза потенциальной опасности этих веществ для здоровья человека и экосистемы. В этом аспекте важным является исследование влияния ксенобиотиков на морфофункциональное состояние почек как органа, играющего ведущую роль в обезвреживании и экскреции конечных продуктов метаболизма химических веществ, в том числе при длительном поступлении в организм небольших доз [1]. Результатом воздействия токсического агента может быть как повреждение морфологических структур клубочково-канальцевого аппарата, так и нарушение окислительно-восстановительных процессов. На долю почек приходится 20 % минутного объема крови, а 10 % всего кислорода, поступающего в организм, используется почками для реабсорбции и фильтрации, которые являются энергоемкими процессами [2]. Следовательно, изучение нарушения окислительно-восстановительных процессов и окислительного фосфорилирования позволяет обосновать особенности формирования нарушений морфофункциональной активности почек в условиях возросшей антропогенной нагрузки.

Целью данной работы было определение характера морфологических нарушений и окислительно-восстановительных процессов в тельце и канальцах почек белых крыс при пероральном воздействии на организм смесей на основе этилен- и пропиленгликолей.

Материал и методы. Исследовали тормозную жидкость «Роса» (ТЖ «Роса») и промежуточные продукты ее синтеза – метилкарбитол (МК) и метилцеллозоль (МЦ). Хронический токсикологический эксперимент выполняли в течение 90 суток с использованием 10 групп (по 12 самцов) крыс породы Вистар массой 180–200 г. Животных подвергали пероральной загрузке веществами в 1/100; 1/1000 и 1/10000 ДЛ₅₀, что составляло соответственно 0,16; 0,016 и 0,0016 г/кг для ТЖ «Роса»; 0,10; 0,01 и 0,001 г/кг для МК и 0,015; 0,0015 и 0,00015 г/кг массы животных для МЦ. Контролем служила группа интактных крыс, содержащихся в стандартных условиях вивария и получавших перорально при помощи зонда питьевую воду по 1,0 мл. По истечении срока эксперимента животных забивали декапитацией под эфирным наркозом, извлекали почки, фиксировали 10% -ным нейтральным формалином, обезвоживали в спиртах и парафинизировали. Срезы тканей окрашивали пикрофуксином и гематоксилин-эозином [3]. Клеточные структуры исследовали с использованием электронного микроскопа ПЭМ-100. Для гистохимического исследования после замораживания в жидком азоте

почки помещали в криостат (-18°C) и готовили срезы толщиной 10 мкм. В полученных препаратах определяли активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), малатдегидрогеназы (МДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) и НАД·Н-дегидрогеназы, используя свойство солей тетразолия при восстановлении приобретать другую окраску. Активность дегидрогеназ оценивали, учитывая количество гранул продукта реакции [4]. Содержание липидов определяли, окрашивая срезы суданом черным В, углеводов – шифф-йодной кислотой, нуклеиновых кислот – галлоцианином по Эйнарсону [4].

Полученные данные обработали статистически с использованием критерия Стьюдента–Фишера.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в ткани почек выражены атрофические изменения почечных клубочков, местами – некроз эпителия извитых канальцев. Сосудистые клубочки набухшие, разрыхлены, что вызывает сдавливание просвета капсулы; стенки сосудов истончены, отмечается периваскулярная инфильтрация. Канальцевые эпителиоциты – с явлениями зернистой и гидропической дистрофии, ядра клеток пикнотичны. В просветах суженных канальцев – скопления гомогенных эозинофильных масс.

Электронно-микроскопическим исследованием установлено наличие массивного острого некроза гломерулярного фильтра клу-

бочков, дегенеративные изменения эпителиоцитов почечных канальцев, разрыхление и нарушение структуры базальной мембраны, цитоплазматические выпячивания. Цитоплазма подоцитов изменена в результате мелкодисперсной жировой дистрофии, содержание в ней РНК и углеводов снижено. Полученные данные соответствуют необратимым деструктивным изменениям ткани почек крыс. Максимальные нарушения морфологического строения ткани вызывала 1/100 ДЛ₅₀ МЦ, 1/10000 ДЛ₅₀ веществ не влияла на структуру ткани почек. Результаты исследования активности дегидрогеназ представлены в таблице.

Активность дегидрогеназ изменялась однонаправленно – во всех случаях показатели опытной группы были достоверно ниже контрольных значений. Степень выраженности нарушений носила дозозависимый характер, 1/10000 ДЛ₅₀ не оказывала влияния на показатели окислительно-восстановительных процессов. Максимальное снижение активности ферментов вызывало воздействие 1/100 ДЛ₅₀ МЦ. Так, активность НАД·Н-дегидрогеназы снижалась в присутствии вещества в 5,6 раза, ЛДГ – в 4,5 раза, СДГ – в 3,0 раза, МДГ – в 2,5 раза, Г-6-ФДГ – в 2,8 раза, α -ГФДГ – в 2,1 раза. Нарушения активности ферментов в канальцах почки были менее выраженными – отмечалось снижение показателей в 1,02–1,05 раза.

Снижение активности ферментов, обеспечивающих тканевое дыхание, неизбежно на-

Активность ферментов в тканях почек белых крыс ($M \pm t$)

Фермент	Орган почки	Доза веществ	Активность фермента (баллы)			Контрольные значения
			метилцеллозоль	ТЖ «Роса»	метилкарбитол	
ЛДГ	Тельце	1/100	0,60±0,02*	1,70±0,06*	1,50±0,05*	2,80±0,03
		1/1000	0,80±0,04*	1,40±0,03*	1,90±0,03*	
	Канальцы	1/100	3,10±0,35*	3,50±0,39*	3,20±0,48*	4,50±0,23
		1/1000	3,70±0,06*	4,20±0,41	4,40±0,36	
СДГ	Тельце	1/100	0,50±0,18*	0,80±0,29*	0,60±0,18*	1,50±0,10
		1/1000	0,90±0,38*	1,60±0,23	0,90±0,24*	
	Канальцы	1/100	3,30±0,19*	3,10±0,30*	2,90±0,40*	4,60±0,30
		1/1000	3,60±0,41	3,40±0,30*	3,70±0,19*	
МДГ	Тельце	1/100	0,80±0,10*	1,40±0,18*	1,20±0,20*	2,10±0,17
		1/1000	0,90±0,14*	2,70±0,39	2,60±0,25	
	Канальцы	1/100	1,50±0,24*	1,40±0,18*	1,80±0,33*	3,50±0,25
		1/1000	2,30±0,41*	2,70±0,39	3,10±0,30	
Г-6-ФДГ	Тельце	1/100	0,70±0,13*	1,70±0,19*	0,90±0,27*	2,00±0,17
		1/1000	1,90±0,18	1,60±0,21*	1,40±0,21*	
	Канальцы	1/100	2,30±0,23*	2,40±0,18*	2,50±0,18*	3,60±0,25
		1/1000	3,00±0,38	2,90±0,30	2,80±0,30	

Продолжение таблицы

Фермент	Орган почки	Доза веществ	Активность фермента, баллы			Контрольные значения
			метилцеллозол	ТЖ «Роса»	метилкарбитол	
α -ГФДГ	Тельце	1/100	0,80 \pm 0,10*	0,70 \pm 0,35*	0,70 \pm 0,30*	1,70 \pm 0,20
		1/1000	0,60 \pm 0,15*	1,80 \pm 0,21	1,60 \pm 0,31	
	Канальцы	1/100	2,20 \pm 0,17*	1,70 \pm 0,35*	2,40 \pm 0,38*	3,60 \pm 0,25
		1/1000	2,60 \pm 0,42	2,80 \pm 0,26	2,90 \pm 0,39	
НАД·Н-дегидрогеназа	Тельце	1/100	0,50 \pm 0,10*	0,60 \pm 0,29*	0,90 \pm 0,15*	2,80 \pm 0,29
		1/1000	1,00 \pm 0,17*	0,90 \pm 0,20*	0,70 \pm 0,29*	
	Канальцы	1/100	0,70 \pm 0,22*	0,80 \pm 0,19*	0,90 \pm 0,15*	1,80 \pm 0,23
		1/1000	1,40 \pm 0,35	1,30 \pm 0,35	1,50 \pm 0,19*	

Примечания: 1. ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СДГ – сукцинатдегидрогеназа; МДГ – малатдегидрогеназа; Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; α -ГФДГ – α -глицерофосфатдегидрогеназа. 2. * $p < 0,05$.

рушает энергетику метаболизма почек, негативно отражается на фильтрационной и реабсорбционной функции, в том числе на способности к экскреции токсических метаболитов. Выраженные изменения окислительно-восстановительных процессов согласуются с выявленной необратимой деструкцией почечного эпителия и свидетельствуют о способности исследуемых веществ нарушать структурно-функциональную полноценность почек.

Выводы

1. ТЖ «Роса», метилкарбитол и метилцеллозол в дозе 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀ в условиях хронического токсикологического опыта ингибируют окислительно-восстано-

вительные процессы, процессы биоэнергетики и восстановительного синтеза, что лежит в основе формирования структурно-метаболических нарушений в почках.

2. Вещества в дозе 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀ вызывают атрофические изменения в почечных клубочках, зернистую и гидропическую дистрофию, некроз эпителия, разрыхление и нарушение структуры базальной мембраны, снижение содержания в цитоплазме РНК и углеводов, в патогенезе которых играет роль тканевая гипоксия.

3. Доза 1/10000 ДЛ₅₀ ТЖ «Роса», метилкарбитола и метилцеллозоля во всех случаях не влияла на структурно-функциональное состояние почек.

Список литературы

1. Пішак В.П., Роговий Ю.Є., Бойчук Т.М., Халатурник М.В. Стан клубочково-канальцевого і канальцево-канальцевого балансу за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії. Одеськ. мед. журн. 2004; 2 (82): 24–27.
2. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. СПб.: Лань, 1997. 304 с.
3. Микроскопическая техника. Под ред. Д.С. Перова. М.: Медицина, 1996. 544 с.
4. Подильчак М.Д. Клиническая энзимология. К.: Здоров'я, 1967. 286 с.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ТКАНИНИ НИРОК ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН В УМОВАХ ПЕРОРАЛЬНОЇ ДІЇ ГАЛЬМОВОЇ РІДИНИ «РОСА» ТА ПРОМІЖНИХ ПРОДУКТІВ ЇЇ СИНТЕЗУ

О.В. Сіренко

Встановлено здатність ГР «Роса» та проміжних продуктів її синтезу пригнічувати окисно-відновлювальні процеси, процеси біоенергетики та відновлювального синтезу, що супроводжується виникненням структурно-метаболических зрушень в тканині нирок, які проявлялися атрофією ниркових клубочків, зернистою та гідропічною дистрофією подоцитів, ушкодженням структури базальної мембрани, некрозом епітеліоцитів і зниженням вмісту в цитоплазмі клітин РНК і вуглеводів. Визначені зміни відповідають незворотній деструкції тканини.

Ключові слова: тільце нирки, канальці нирки, дегідрогенази, етилен- та пропіленгліколи.

MORPHOFUNCTIONAL DESTROYS IN THE KIDNEYS TISSUE OF EXPERIMENTAL ANIMALS, TAKEN PERORAL THE IF «ROSA» AND INTERMEDIATE PRODUCTS OF SYNTES

E.V. Sirenko

The ability of IF «Rosa», methylcarbitol and methylcellozol in the 1/100 and 1/1000 LD₅₀ to inhibit processes of ORP, bioenergetics' and syntes processes was presented. It was registered the morph-metabolic disorders in the kidneys parenchyma: the atrophic of tissue and hidropic dystrophies of podocytes, the destroying of basal membrane, the necrotic of epitheliocytes and levels of RNA and carbohydrates. This data is correlation whis terminal destruction of tissue.

Key words: kidney, renal corpuscles, tubules of the kidney, dehydrogenase, ethylen- and propylenglycol.

Поступила 11.02.05

НЕЙРОБІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ЕФЕКТИВ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕМБРІОНАЛЬНИХ МОЗКОСПЕЦИФІЧНИХ ТКАНИН У ЩУРІВ З МОДЕЛЬНИМ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ

*П.В. Волошин, Т.М. Воробйова, Н.П. Волошина, О.Г. Берченко,
В.В. Гейко, А.М. Тіткова, Г.І. Губіна-Вакулік*

Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України, м. Харків

З використанням оригінальної моделі розсіяного склерозу у щурів, яку створювали індукцією ксеногенною мозковою тканиною і ад'ювантом Фрейнда, досліджували механізми позитивних ефектів дистантної трансплантації ембріональних мозкоспецифічних тканин (*locus coeruleus*, перивентрикулярної ділянки, мозочка). Показано, що трансплантація відновлює рухові функції щурів, показники імунної відповіді, вміст загального вільного і етерифікованого холестерину в плазмі крові, прозапального інтерлейкіну-6, ФНП- α і основного білка мієліну, що корелює з процесами ремієлінізації в структурах мозку, багатих на мієлін.

Ключові слова: розсіяний склероз, моделювання, моторика, інтерлейкіни, фосфоліпіди, основний білок мієліну.

Одним з важливих аспектів проблеми розсіяного склерозу (РС) є пошук нових технологій в лікувальному процесі, у зв'язку з чим неодмінним є проведення експериментальних досліджень на лабораторних тваринах. Існують загальноприйняті моделі демієлінізуючих порушень. В їх числі – експериментальний аутоімунний енцефаломієліт (ЕАЕ) [1]. Нами було проведено вивчення ефектів застосування різноманітних енцефалітогенних тканин з метою вибору оптимальної моделі РС [2]. Виявилось, що за умов імунізації тварин ксеногенним гомогенатом мозкової тканини спостерігаються найбільш виражені прояви «неврологічного дефіциту», а біохімічні та імунологічні показники свідчать про розвиток аутоімунної патології, що призводить до демієлінізуючих порушень.

Метою даної роботи було дослідження нейробіологічних механізмів терапевтичних ефектів трансплантації комплексу ембріональних нейроспецифічних тканин (ЕНТ) – *locus coeruleus* (нейрони якого синтезують норадреналін – один з важливих нейромедіаторів-адаптогенів), перивентрикулярної ділянки та мозочка, багатих на нейротрофічні фактори, які стимулюють мієліноутворюючу функцію олігодендроцитів у тварин з модельним РС.

Матеріал і методи. Робота виконана на 196 статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях масою 200–300 г. Моделювання РС здійснювали шляхом імунізації тварин екстрактом енцефалітогенних тканин з використанням ксеногенного (морська свинка) гомогенату спинного мозку з додаванням

повного ад'юванта Фрейнда у співвідношенні 1 : 1, об'ємом 0,2–0,3 мл на одного щура в подушечки задніх лапок. Контрольним тваринам вводили ізотонічний NaCl у такому ж об'ємі. Вміст загального білка у гомогенаті – (20,98 \pm 1,23) мг/мл, у супернатанті – (8,55 \pm 1,44) мг/мл [3].

Запальний процес лапок тварин оцінювали за критеріями (бали): 0,5 – локальна слабка гіперемія запаленої кінцівки; 1 – легка гіперемія (рожевого кольору) всієї кінцівки; 2 – помірна гіперемія (червоного кольору) всієї кінцівки; 3 – сильна гіперемія (темно-червоного кольору) всієї кінцівки; 4 – інфільтрація та набряк кінцівки; 5 – виражена інфільтрація, виразки, некроз, можливі геморагії, утворення скоринок.

Тяжкість розвитку ЕАЕ оцінювали за шкалою: відсутність клінічних проявів – 0+; знижений тонус хвоста – 1+; слабкість або легкий параліч задніх кінцівок – 2+; тяжкий параліч задніх або всіх чотирьох кінцівок – 3+; передсмертний стан – 4+; смерть – 5+.

На 20-ту добу після імунізації проводили дистантну трансплантацію ЕНТ тварини на 18-денному терміні гестації [4]. Імплантували комплекс ЕНТ: *locus coeruleus*, перивентрикулярної області та мозочка. Порушення м'язового тонузу визначали за тестом «неунікаючої слизької воронки» [5].

У стабілізованій гепарином крові, отриманій шляхом декапітації щурів, визначали загальний вміст лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, абсолютний і відносний вміст лімфоцитів, метаболічну активність нейтрофілів, метаболічну активність нейтрофілів гранулоцитів у спонтанному і сти-

мульованому НСТ-тесті [6], абсолютні та відносні маси лімфоїдних органів, а також підраховували число клітин на весь орган [7]. У сироватці крові методом селективної преципітації з використанням розчинів ПЕГ-6000 різної концентрації (2,5; 4,0 та 9,0 %) у боратному буфері визначали вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) різних розмірів (великих, середніх, дрібних) на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 450 нм [8]. У сироватці крові визначали ревматоїдний фактор і С-реактивний білок за інструкцією щодо використання діагностичних наборів «Латекс-тест» ТОВ НПЛ «Гранум» (Харків).

Вміст загального вільного і етерифікованого холестерину в плазмі крові визначали методом Златкіса-Заке з дигітоніном [9], фосфоліпіди – за інструкцією щодо набору SENTINEL (Італія). Вміст інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і фактора некрозу пухлини – альфа (ФНП- α) – за інструкцією щодо наборів реагентів «ProConTNF- α » (Санкт-Петербург) з наступною детекцією результатів на імуноферментному аналізаторі «HUMAREADER» (Німеччина); основний білок мієліну (ОБМ) – за інструкцією щодо наборів MBP ELISA DSL-10-58200 (Diagnostic systems laboratories Inc.).

Гістологічні дослідження мозку щурів проводили за 30 днів після введення енцефалітогенної тканини у поєднанні з повним ад'ювантом Фрейнда. Мозок витягували, фіксували у 10%-вому формаліні. Потім тканину промивали для видалення залишків фіксатора, обезводнювали у спиртах підвищеної концентрації, заливали у парафін. Далі готували гістологічні зрізи товщиною від 8 до 10 мкм. Мікроскопічні препарати забарвлювали за методами Ніссля (оглядове забарвлення), Крутса, Шпільмеєра (спеціальне забарвлення на мієлін) [10, 11].

Статистичну обробку даних проводили за t-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Як показали результати дослідження, введення ксеногенної енцефалітогенної тканини щурам призвело до розвитку запальної реакції їхніх лапок різного ступеня важкості: від легкої гіперемії всієї кінцівки до сильної гіперемії з інфільтрацією, виразкою, вогнищами некрозу кінцівки. У 36 % тварин запальна реакція оцінювалась у 1–2 бали, у 24 % – 3 бали, у 40 % – 4–5 балів. Істотні зміни поведінкової та рухової активності, сфінктерні порушення у щурів відзначали на 10-ту–18-ту добу після імунізації. В 16 % випадків констатували загибель тварин. Поведінкові та рухові зміни на піку розвитку ЕАЕ решти тварин наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Динаміка поведінкових реакцій та м'язового тонушу щурів з розсіяним склерозом до і після введення ембріональних нейроспецифічних тканин (ЕНТ)

Порушення, %	До введення ЕНТ	Після введення ЕНТ
Рухових показників		
загальна рухова активність	95	18
орієнтовно-дослідницька реакція	100	0
грумінг	–	+
М'язового тонушу		
птоз	66	9
зниження тонушу хвоста	52	0
слабкість нижньої кінцівки	24	0
парез кінцівки	10	0
позна асиметрія	10	0
тазове порушення	10	0

Примітка. «–» – відсутність ознаки; «+» – наявність ознаки.

У щурів з ЕАЕ переважно відзначалося обмеження загальної рухової активності чи її різке гальмування після короткочасних імпульсних рухів. Це супроводжувалося значним пригніченням орієнтовно-дослідницької поведінки та грумінгу. Найбільш вираженими виявилися порушення м'язового тонушу у вигляді птозу і слабкості тонушу хвоста, тільки в одного з 21 щура відзначався гіпертонус хвоста. Слабкість задніх кінцівок та їх парез спостерігали відповідно у 24 та 10 % тварин. Позна асиметрія у вигляді нахилу голови або тіла убік і торсіонних рухів виявлена у 20 %. Сфінктерні порушення у вигляді частих уринацій та дефекацій – у 10 % (тварини були неохайними).

Кількісна оцінка м'язового тонушу, яку визначали за допомогою тесту «неунікаючої слизької воронки», показала, що 75 % щурів не могли вистрибнути з води; у 30 % із цих тварин починаючи з 60-ї до 110-ї с відзначалися спроби до реакції уникання, але ці реакції виявлялися незавершеними, обірваними. Швидко наставало виснаження тварин з вираженим депресивним фоном (відмова від пошуку рухових програм виходу з води). У деяких випадках у щурів відзначалися слабкі торсіонні рухи з упиранням на передні кінцівки. В середньому по групі час перебування щурів у воді на дні воронки складав (155,2 \pm 9,9) с; контроль – (30,6 \pm 1,0) с. Час

виходу з води – $(24,8 \pm 1,7)$ с; контроль – $(10,0 \pm 0,2)$ с. Утримання на стінках не відзначалося.

Наступним етапом роботи було проведення гістологічних досліджень тканини головного мозку щурів з моделюванням РС (рис. 1). При порівнянні мікроскопічної картини тканини головного мозку щурів з РС,

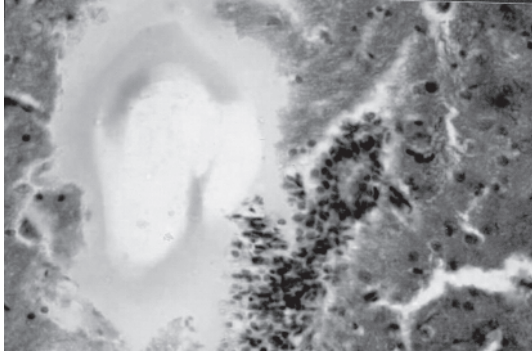


Рис. 1. Інфільтрація стінки судини і периваскулярного простору лімфоцитами та макрофагами головного мозку щурів з експериментальним аутоімунним енцефаломієлітом (забарвлення за Нісслем), $\times 400$

викликаним введенням алогенної енцефалітогенної тканини у поєднанні з повним ад'ювантом Фрейнда, та інтактних тварин виявлено появу ознак васкуліту з масивною макрофагально-лімфоцитарною інфільтрацією стінки судин, демієлінізацію в структурах головного мозку, в нормі багатих на мієлін, що проявлялося вираженим ослабленням інтенсивності забарвлення за Шпільмеєром. Цікаво, що при повторній імунізації можливе завершення запального процесу в стінці судин і місцями відновлення мієліну (ремієлінізація). Цитофотометрія поперечного зрізу tractus olfactorius, подовжного зрізу fimbria fornix, білої речовини cerebellum при забарвленні препаратів за Шпільмеєром об'єктивно підтверджує даний висновок. У інших тварин процес демієлінізації прогресує, мієлін перетворюється на глибки, його кількість зменшується, що підтверджується цитофотометрично (табл. 2). Таким чином, опти-

мальною моделлю РС у щурів є такий РС, що розвивається внаслідок імунізації гомогенатом ксеногенної енцефалітогенної мозкової тканини з додаванням повного ад'юванта Фрейнда.

Дистантна трансплантація ЕНТ (25–30 мг), проведена на піку розвитку поведінкових і рухових порушень у щурів з моделюванням ЕАЕ, виявила позитивний вплив на функції ЦНС. Це виявлялося в істотному відновленні (у 82 %) м'язового тонусу, тільки у 18 % відзначалося його незначне зниження (див. табл. 1). Щури проявляли виражені орієнтовно-дослідницькі реакції, реакції позитивного емоційного знаку (вмивалися, чистилися), перебували в комфортному стані. Важливо зазначити відновлення м'язового тонусу хвоста і кінцівок. Птоз відзначався тільки у 9 % щурів. Спостерігалось відновлення пози тварини. Тазові порушення були відсутні. Поновлення біологічних мотивацій (харчової та питної поведінки) корелювало з приростом маси тіла у 70 %.

Дистантна трансплантація комплексу ЕНТ щурам з ЕАЕ викликала поліпшення якісних показників м'язового тонусу. У 53 % відзначалася повна реалізація реакції уникання в тесті «неуникаючої слизької воронки». Значно зросла кількість спроб до здійснення реакції уникання на першій хвилині проведення тесту. У тих щурів, які впродовж 3 хв не змогли вистрибнути з воронки, відзначалися також спроби до реакції уникання або утримання на її стінках. В середньому по групі час перебування тварин у воді складав $(109,0 \pm 6,1)$ с; час виходу з води – $(1,0 \pm 0,2)$ с, час утримання на стінках воронки – $(24,0 \pm 3,2)$ с, що було вірогідно вищим ($p < 0,05$) у порівнянні з даними, отриманими у щурів з ЕАЕ.

Необхідно підкреслити позитивний ефект трансплантації ЕНТ щурам, яка коригувала не тільки їх загальний функціональний стан і рухові порушення, але й активувала систему негативного емоційного підкріплення як одного з інтегральних механізмів мобілізації функціональних систем організму.

Таблиця 2. Оптична щільність мієлінізованих структур головного мозку щурів на різних стадіях моделювання експериментального аутоімунного енцефаломієліту (ЕАЕ), забарвлення за Шпільмеєром, $(x \pm Sx)$ ум. од.

Зрізи	Щільність структур мозку щурів, $(x \pm Sx)$ ум. од.		
	інтактні	ЕАЕ (одна імунізація)	ЕАЕ (дві імунізації)
Tractus olfactorius	$0,367 \pm 0,012$	$0,161 \pm 0,007^*$	$0,210 \pm 0,011^*$
Fimbria fornix	$0,293 \pm 0,013$	$0,135 \pm 0,010^*$	$0,206 \pm 0,011^*$
Cerebellum	$0,342 \pm 0,015$	$0,234 \pm 0,012^*$	$\left\{ \begin{array}{l} 0,217 \pm 0,010^* \\ 0,181 \pm 0,008^* \end{array} \right.$

Примітка. * $p < 0,05$ у порівнянні з групою інтактних тварин.

Напевно, цей ефект зумовлений як неспецифічним впливом на функції ЦНС норадреналіну, синтезованого в нейрональних клітинах locus coeruleus, так і специфічним впливом ряду нейротрофічних факторів, продукуваних ембріональними тканинами мозку, а саме перивентрикулярною ембріональною тканиною. На особливу увагу заслуговує інсуліноподібний ростовий фактор, синтезований клітинами Пуркінє ембріонального мозочка, який активує механізми диференціювання олігодендроцитів і синтезу мієліну [12].

Дослідження імунного статусу проводили в усіх трьох групах тварин (табл. 3). На 60-ту добу імунізації вірогідно значущі відмінності стосувалися показників природної неспецифічної резистентності, де відзначався ріст метаболічної активності фагоцитозу в спонтанному НСТ-тесті, у той час як індекс приросту стимульованого пірогеналом НСТ-тесту був нижче за контрольний рівень, що свідчило про хронізацію запального процесу, властиву аутоімунним порушенням. Стан лімфоїдних органів у тварин 2-ї групи не відрізнявся від такого у контролі.

При цьому відзначався помірно виражений лейкоцитоз, зумовлений ростом абсо-

люотної чисельності сумарних лімфоцитів у периферійній крові при збереженні якісного складу основних імунокомпетентних клітин, а також помірна еозинофілія, що відображало прояви алергійного компонента аутоімунної патології. Активація гуморальної ланки імунітету, що є одним з характерних ознак хронічного імунозапального процесу, у тому числі й при аутоімунних захворюваннях, супроводжується підвищенням вмісту ЦІК в організмі. Відомо, що надмірне накопичення ЦІК (особливо дрібнодисперсних комплексів антиген-антитіло) вносить істотний вклад в ушкодження тканин при РС, а зниження тотального пулу ЦІК у сироватці крові, очевидно, відбувається через їх осідання на ендотелій судин комплементарних органів і структур, що органічно поєднуються і зі збереженням на даному терміні імунізації напруженого функціонування мікрофагальної системи неспецифічної резистентності, хоча зниження коефіцієнта індукції її метаболічної здатності до завершеного фагоцитозу (відношення стимульованого НСТ-тесту до спонтанного) може вказувати на припинення активних імунологічних процесів, що також поєднувалося з послабленням «клінічних» проявів неврологічного дефіци-

Таблиця 3. Вплив імплантації ембріональних нейроспецифічних тканин (ЕНТ) на імунологічні показники щурів з експериментальним аутоімунним енцефаломієлітом (ЕАЕ) ($x \pm Sx$)

Показник	Група щурів		
	інтактні (n=11)	ЕАЕ (n=14)	ЕАЕ+ЕНТ (n=12)
Тимус, мг	220,00±12,29	229,57±23,38	242,50±16,07
Тимус, мг/г	0,78±0,05	0,77±0,05	0,99±0,05 [#]
Селезінка, мг	903,64±51,16	918,93±31,55	877,75±45,44
Селезінка, мг/г	3,19±0,15	3,37±0,12	3,63±0,18
Лейкоцити, тис/мкл	10,97±0,94	12,24±1,51	6,94±0,79 [#]
Лімфоцити, тис/мгЛ	7,07±0,79	8,14±1,03	4,34±0,53 [#]
Лімфоцити, %	66,33±2,55	64,57±4,01	63,00±3,00
Еозинофіли, %	3,00±0,44	6,14±1,01*	5,00±0,81
ЦІК, ум. од.			
великі	29,64±8,89	24,29±9,22	15,08±3,32
середні	62,09±9,85	46,36±5,78	63,00±7,67
дрібні	192,09±12,64	175,00±11,74	201,83±14,47
НСТ, ум. од.			
спонтанний	5,00±1,22	15,21±3,33 [#]	6,83±1,97
стимульований	33,64±9,38	44,14±8,17	46,33±9,83
стимульований/ спонтанний	6,73	2,90	6,78

Примітка. * p<0,02 та # p<0,01 у порівнянні з контролем.

ту у щурів та, можливо, свідчило про етапність (стадії) або хвилеподібність (ремітуючий характер) перебігу ЕАЕ.

У сироватці крові у 36 % щурів з РС був виявлений С-реактивний білок у низькій концентрації (до 10 мг/мл), що, напевно, також є ознакою запального процесу з повільним перебігом і може свідчити про можливі судинні ускладнення внаслідок імунокомплексних порушень, які, у свою чергу, підсилюють демієлінізацію та роблять внесок у розвиток нейродегенеративних порушень.

Ефекти дистантної трансплантації ЕНТ на показники імунологічної реактивності за умов індукції ЕАЕ (3-тя група) відображали певний позитивний характер впливу на різні ланки імунітету, що проявлялося в нормалізації фагоцитарних показників разом з відновленням елімінуючої функції гуморальних механізмів імунітету. Разом з тим високо вірогідно ($p < 0,001$), на 38 %, знижувався загальний вміст лейкоцитів і абсолютної кількості лімфоцитів, що поєднувалося з тенденцією ($p < 0,1$) до зростання відносних мас лімфоїдних органів, зумовленого компенсаторною активацією проліферації Т-лімфоцитів у відповідь на її пригнічення, мабуть, в результаті підвищеної продукції простагландину E_2 , а також синтезу ІЛ-1, що індукуює утворення білків гострої фази, які супресують лімфоцити [13]. Тим паче, що у 42 % щурів 3-ї групи в сироватці крові виявлявся С-реактивний білок. Крім того, отримано дані про клітинність центрального і периферійного лімфоїдних органів, що вказують на гіперплазію тимусу, селезінки та підкреслюють адаптивний характер змін системи крові, стимульованої неспецифічним впливом ембріонального імплантата. При цьому лімпopenія разом з помірним зменшенням відносного вмісту еозинофілів за умов моделювання РС є показником зниження експансії аутоімунного процесу, що може бути зумов-

лено елімінацією аутоагресивних клонів цитотоксичних Т-лімфоцитів шляхом зв'язування їх з мікродозами імплантованого антигену (ембріональної нервової тканини, якій властива порівняно мінімальна імуногенність).

Отже, результати досліджень демонструють позитивний ефект і переваги дистантної трансплантації у порівнянні (за літературними і власними даними) з трансплантацією ЕНТ безпосередньо в мозок або через люмбальну пункцію, бо при цьому можливе навіть прогресування демієлінізації внаслідок прямого проникнення у спинномозкову рідину антигенів, здатних викликати посилення сенсibilізації імунокомпетентних клітин до енцефалітогенних структур [14].

Біохімічні дослідження показали підвищення загального і етерифікованого холестерину, фосфоліпідів, ФНП- α , ОБМ, вірогідне зниження ІЛ-6 в плазмі крові щурів з РС (табл. 4). Дистантна трансплантація комплексу ЕНТ призводила до нормалізації цих показників, за виключенням ІЛ-6 – він залишався на низькому рівні, а ОБМ був вище, ніж у контролі та у щурів з РС (табл. 4). Ці дані не можна трактувати однозначно, можна тільки стверджувати, що ФНП- α є маркером процесів демієлінізації (підвищення) і ремієлінізації (зниження). Заслугує на увагу те, що при слабких запальних реакціях ОБМ підвищується більше, ніж при сильних (табл. 5).

Гістологічні дослідження тканини головного мозку щурів з РС після трансплантації комплексу ЕНТ показали, що у досліджуваних структурах мозку виявлена ремієлінізація. Для ілюстрацій наведено матеріали гістологічних змін тканин кори головного мозку (рис. 2–4). Так, у інтактних щурів тканина білої речовини великих півкуль головного мозку у ділянках розташування мієлінових волокон інтенсивно забарвлена в сіро-

Таблиця 4. Вміст фосфоліпідів, холестерину, цитокінів і основного білка мієліну у плазмі крові щурів з експериментальним аутоімунним енцефаломієлітом (ЕАЕ) та дистантною трансплантацією ембріональних нейроспецифічних тканин (ЕНТ) ($x \pm Sx$)

Показник	Група щурів		
	контроль (n=11)	ЕАЕ (n=19)	ЕАЕ + ЕНТ (n=21)
ФЛ, ммоль/л	1,30±0,06	1,59±0,06*	1,29±0,05
ЗХС, ммоль/л	1,39±0,07	1,62±0,05*	1,46±0,04
ЕХС, ммоль/л	1,04±0,04	1,25±0,04*	1,11±0,04
ФНП- α , пкг/мл	32,80±4,30	50,50±5,90*	32,50±6,91
ІЛ-6, пкг/мл	13,60±1,30	8,77±1,10*	9,13±1,50*
ОБМ, нмоль/л	7,00±0,80	8,50±0,93	9,76±1,20 [#]

Примітки: 1. ФЛ – фосфоліпіди; ЗХС – холестерин загальний; ЕХС – холестерин етерифікований. 2. * $p < 0,05$ у порівнянні з контролем; [#] $0,1 > p > 0,05$ у порівнянні з контролем.

Таблиця 5. Вміст фосфоліпідів, холестерину, цитокінів і основного білка мієліну у плазмі крові щурів з експериментальним аутоімунним енцефаломієлітом (ЕАЕ) під впливом дистантної трансплантації ембріональних нейроспецифічних тканин (ЕНТ) ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Контроль (n=11)	Тяжкість запального процесу, бали			ЕНТ (n=13)
		1-2 (n=8)	3 (n=5)	4-5 (n=8)	
ФЛ, ммоль/л	1,3±0,1	1,4±0,2	1,2±0,1	1,3±0,1	1,2±0,1
ЗХС, ммоль/л	1,4±0,1	1,5±0,1	1,6±0,2	1,5±0,1	1,5±0,1
ЕХС, ммоль/л	1,0±0,1	1,2±0,1	1,1±0,2	1,2±0,1*	1,1±0,1
ФНП- α , пкг/мл	32,8±4,3	41,1±19,3	42,2±14,0	18,8±2,5*	14,5±2,3*
ІЛ-6, пкг/мл	13,6±1,3	9,9±2,7	11,8±4,2	5,7±0,9*	7,3±1,7*
ОБМ, нмоль/л	7,0±0,8	12,7±2,6*	16,4±3,0*	5,9±1,1	11,4±1,6*

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

чорний колір (рис. 2). Нервові волокна виглядають цільними, однакового діаметра. У щурів з моделлю РС у різних ділянках тканини білої речовини головного мозку і в різному ступені відбуваються фрагментація мієліну та його деструкція з утворенням дрібних і великих порожнеч. Відзначається зниження інтенсивності забарвлення мієлінових волокон за Крутсаєм (рис. 3). Одночасно місцями виявляються ознаки васкуліту з макрофагально-лімфоцитарною інфільтрацією

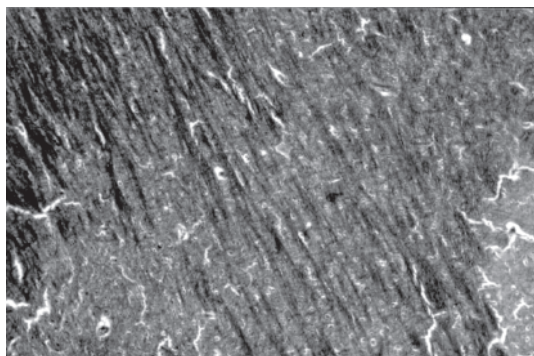


Рис. 2. Виразена мієлінізація нервових волокон кори головного мозку інтактних тварин (забарвлення за Крутсаєм), $\times 100$

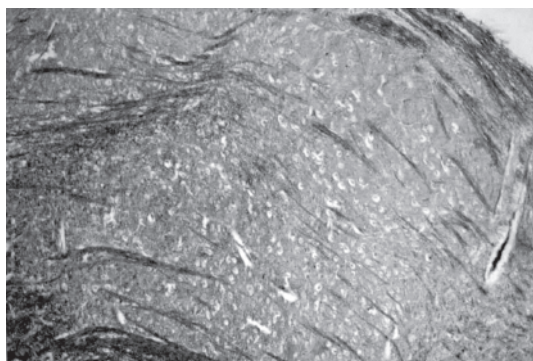


Рис. 3. Демієлінізація нервових волокон кори головного мозку тварин з моделлю РС (забарвлення за Крутсаєм), $\times 100$

стілки судини. Використання дистантної трансплантації ЕНТ при дегенеративних порушеннях в корі головного мозку у тварин у випадках позитивного клінічного ефекту паралельно виявило і позитивний структурний ефект у вигляді гальмування деструкції мієліну та істотної його регенерації, що проявляється посиленням інтенсивності забарвлення тканини за Крутсаєм (рис. 4).

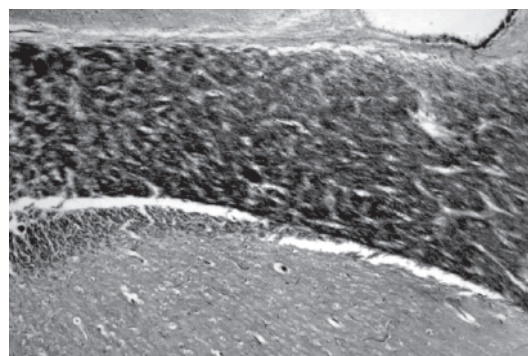


Рис. 4. Інтенсивна мієлінізація нервових волокон кори головного мозку тварин з моделлю РС і дистантною трансплантацією ЕНТ (забарвлення за Крутсаєм), $\times 100$

Отримані дані свідчать, що дистантна трансплантація ЕНТ запобігає процесам демієлінізації в корі головного мозку та активує процеси регенерації мієліну в структурах мозку.

Висновки

1. Оптимальною моделлю розсіяного склерозу є модельний розсіяний склероз, який розвивається внаслідок імунізації гомогенатом ксеногенної енцефалітогенної мозкової тканини з додаванням повного ад'юванта Фрейнда. Для цієї моделі розсіяного склерозу характерними є рухові порушення у вигляді адинамії, частковий та повний парез задніх кінцівок, повна відсутність гру-

мінгу і реакції уникання, стабільний птоз і м'язова слабкість хвоста, рідкі торсійні рухи з опорою на передні лапки, порушення газових функцій. Рухові порушення корелюють з напруженістю імунної системи, збільшенням ЦИК середніх і малих розмірів (які є найбільш патогенними при аутоімунних захворюваннях), підвищенням коефіцієнта індукції метаболічної активності (відношення стимульованого НСТ-тесту до спонтанного).

2. Підтвердженням оптимального варіанта створеної моделі розсіяного склерозу в експерименті є зниження в плазмі крові вмісту загального холестерину, поряд зі зростанням його етерифікованих форм, що відображає можливу деструкцію мієліну, а також підвищення більш ніж у три рази вмісту ФНП- α , що за умов ксеногенної імунізації відображає розвиток аутоімунного процесу та демієлінізації.

3. Гістологічним і гістохімічним маркером створеної моделі розсіяного склерозу шляхом імунізації є демієлінізація в структурах мозку, багатих на мієлін, що підтверджується цитометрією поперечних зрізів *tractus olfactorius*, подовжнього зрізу *fimbria fornix*, білої речовини неокортексу і *cerebellum* при забарвлюванні за методом Шпільмеєра.

4. Дистантна трансплантація комплексу ембріональних нейроспецифічних тканин (*locus coeruleus*, перивентрикулярної ділянки, мозочка) тваринам з експериментальним

розсіяним склерозом позитивно впливає на загальний функціональний стан, коригує рухові порушення, активує систему емоційного реагування як одного з інтегральних механізмів мобілізації функціональних систем організму.

5. Дистантна трансплантація комплексу ембріональних нейроспецифічних тканин позитивно впливає на різні ланки імунітету, що призводить до зниження інтенсивності аутоімунного процесу, яке супроводжується нормалізацією показників фагоцитозу та елімінуючої функції гуморальних механізмів, зменшенням загального і відносного вмісту тотального пулу лімфоцитів і відносного вмісту еозинофілів.

6. Застосування дистантної трансплантації комплексу ембріональних нейроспецифічних тканин тваринам з експериментальним розсіяним склерозом має коригуючий вплив на ряд біохімічних показників у плазмі крові: відновлюється до рівня контролю вміст фосфоліпідів, загального і етерифікованого холестерину, прозапальних інтерлейкінів, основного білка мієліну, ФНП- α (маркера процесу демієлінізації та ремієлінізації). Морфологічні дослідження тканини мозку цих тварин підтверджують це: дистантна трансплантація комплексу ембріональних нейроспецифічних тканин запобігає процесам демієлінізації у мозочку, *tractus olfactorius*, *fimbria fornix*, активує процеси відновлення мієліну у структурах мозку.

Список літератури

1. *Заргарова Т.А., Фаворова О.О.* Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит – модель рассеянного склероза. *Иммунология* 1999; 2: 5–8.
2. *Волошин П.В., Воробьева Т.М., Волошина Н.П. и др.* Нейробиологические критерии оптимальной модели рассеянного склероза в эксперименте. *Укр. вісник психоневрології* 2004; 12, 1 (38): 48–53.
3. *Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., Randall R.J.* Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193: 265–275.
4. *Воробьева Т.М., Берченко О.Г., Гейко В.В.* Техника трансплантации специфической эмбриональной ткани и ее эффективность. *Укр. вісник психоневрології* 1995; 3, 2: 241–242.
5. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* М.: Ремедиум, 2000. 360 с.
6. *Покровский В.И., Нагоев Б.С.* НСТ-тест нейтрофильных лейкоцитов и его клиническое значение: Метод. указания. М., 1983. 54 с.
7. *Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И.* Стресс и система крови. М.: Медицина, 1983. 240 с.
8. *Константинова Н.А., Лаврентьев В.В., Побединская Л.К.* Определение концентрации молекулярной массы ЦИК. *Лаб. дело* 1986; 8: 487–490.
9. *Меньшиков В.В.* Лабораторные методы исследования в клинике. М., 1987. 243 с.
10. *Меркулов Г.А.* Курс патогистологической техники. Л.: Медицина, 1969. 423 с.
11. *Ташкэ К.* Введение в количественную цитогистологическую морфологию. Бухарест: Изд-во Академии СРР, 1980. 181 с.
12. *Клюшник Т.П.* Нейротрофические факторы как возможное эффекторное звено при терапии с использованием фетальных клеток и тканей. *Трансплантация фетальных тканей человека.* М., 1996: 103–108.
13. *Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н.* Рассеянный склероз. М., 1997. 463 с.
14. *Аникин А.Ю., Древаль О.Н., Акатов О.В. и др.* Состояние проблемы применения нейротрансплантационных технологий в клинике. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1998; 126 (приложение 1): 32–36.

НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ МОЗГОСПЕЦИФИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ У КРЫС С МОДЕЛЬНЫМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

П.В. Волошин, Т.М. Воробьева, Н.П. Волошина, О.Г. Берченко, В.В. Гейко, А.М. Титкова, Г.И. Губина-Вакулук

С использованием оригинальной модели рассеянного склероза у крыс, создаваемой индукцией ксеногенной мозговой ткани и адъювантом Фрейнда, исследованы механизмы положительных эффектов дистантной трансплантации эмбриональных мозгоспецифических тканей (locus coeruleus, перивентрикулярной области, мозжечка). Показано, что трансплантация восстанавливает двигательные функции крыс, показатели иммунного ответа, содержание общего свободного и этерифицированного холестерина в плазме крови, провоспалительного интерлейкина-6, ФНО- α и основного белка миелина, что коррелирует с процессами ремиелинизации в структурах мозга, богатых миелином.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, моделирование, моторика, интерлейкины, фосфолипиды, основной белок миелина.*

NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS OF FETAL BRAIN-SPECIFIC TISSUES TRANSPLANTATION THERAPEUTIC EFFECTS IN RATS UNDER EXPERIMENTAL MULTIPLE SCLEROSIS

P.V. Voloshin, T.M. Vorobjova, N.P. Voloshina, O.G. Berchenko, V.V. Geiko, A.M. Titkova, G.I. Gubina-Vakulic

There have been examined mechanisms of the fetal brain-specific tissues (locus coeruleus, periventricular area, cerebellum) distant transplantation positive effects, using original multiple sclerosis model in rats that is created by xenogenic brain tissue and Freund adjuvant induction. It has been shown that transplantation restores locomotor function in rats, immune response indices, total free and eterified cholesterol serum content, inflammatory IL-6, TNF- α and MBP content. This correlates to remyelination processes in brain structure that rich for myelin.

Key words: *multiple sclerosis, model, locomotor activity, interleukins, phospholipids, myelin base protein.*

Поступила 26.04.05

**МЕМБРАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ
ОБОНЯТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА
В ФОРМИРОВАНИИ ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ЛЕТУЧИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

Д.А. Бевзюк

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков

В эксперименте *in vitro* и *in vivo* с использованием оригинальных флуоресцентных зондов показано, что рецепторы мембран как *in vitro*, так и *in vivo* (мембраны структур мозга, входящих в обонятельный анализатор) избирательно реагируют на пары летучих органических соединений (ЛОС): ацетона (полярного) и уайт-спирита (неполярного) при однократном и длительном их воздействии. Наиболее реактивными на их влияние оказываются периферические обонятельные рецепторы и медиальная обонятельная область, а также миндалевидный комплекс, гиппокамп, структурно-молекулярные компоненты тканей которых (билипидный слой и белки) связываются с ЛОС.

Ключевые слова: *мембраны структур мозга, флуоресцентные зонды, пары ацетона и уайт-спирита.*

В последние годы все большее распространение получают токсикомании у лиц подросткового возраста, вызванные вдыханием паров летучих органических соединений (ЛОС) и их смесей. Известно, что большинство биологически активных соединений (как эндогенного, так и экзогенного происхождения) или прямо действуют на мембраны клеток, или проникают через мембра-

ны для того, чтобы достичь своих «мишеней» внутри клеток.

В связи со сказанным целью работы явилось изучение влияния ЛОС на примере полярного ацетона и неполярного уайт-спирита на физико-химические свойства модельных мембран и мембран структур обонятельного анализатора с помощью флуоресцентных зондов. В качестве флуоресцентных зон-

дов были взяты орто-гидроксипроизводные 2,5-дифенил-1,3-оксазола и 2,5-дифенил-1,3,4-оксадиазола. Выбор этих соединений обусловлен тем, что их флуоресцентные характеристики зависят от водородосвязывающей способности, полярности и вязкости микроокружения [1, 2].

Материал и методы. Исследования были проведены в два этапа.

На первом этапе растворы модельных мембран и мембран, взятых у интактных крыс из области обонятельной луковицы, насыщались парами ацетона и уайт-спирита на протяжении одного часа, после чего в исследуемые растворы мембран добавляли флуоресцентные зонды D7, D1, 010, 060, PH7, PH1 и спустя один час проводили спектрофлуориметрические измерения на «Hitachi» F4010.

На втором этапе были изучены эффекты влияния ингаляций ацетона и уайт-спирита на клеточные мембраны структур мозга обонятельного анализатора у нелинейных лабораторных крыс самцов в остром (8 шт.) и хроническом (12 шт.) эксперименте. Предварительно на протяжении одного часа колбу емкостью 0,5 л ингалировали ацетоном (1-я колба) и уайт-спиритом (2-я колба) для насыщения парами этих растворителей, а затем крысу помещали на 10 мин в такую колбу (1-я группа – ацетон, 2-я – уайт-спирит). В хроническом эксперименте животных помещали в такие колбы на 10 мин ежедневно на протяжении 60 дней. Спектроскопические измерения проводили через один час после введения зондов в мембранные суспензии тканей разных структур мозга.

Результаты и их обсуждение. В предыдущих исследованиях нами было сделано предположение о локализации флуоресцентных зондов D7, D1, 010, 060, PH7, PH1 в билипидном слое мембраны [3, 4]. Оно возникло на основе результатов, полученных в ходе флуоресцентных измерений и структур-

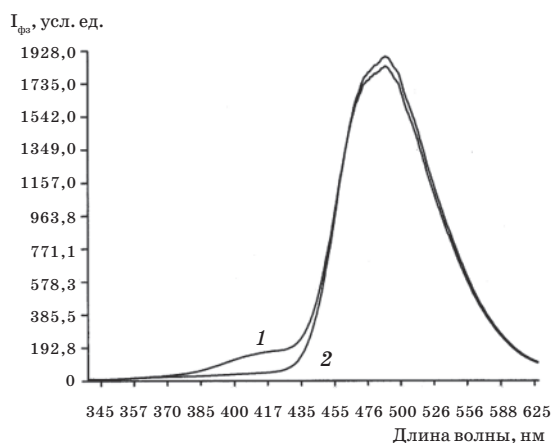
ного сходства с зондами, локализация которых уже известна [5, 6]. Так, положение полос флуоресценции зонда D7 отвечает полярности среды, равной полярности ацетонитрила [2], а маленькая интенсивность коротковолновой полосы флуоресценции нормальной формы зонда в случае соединений D1, 010, 060, PH7 свидетельствует о локализации этих зондов в апротонной среде. Форма полосы флуоресценции соединения PH1 свидетельствует о маленькой полярности среды в зоне ее локализации [2]. Кроме того, соединение D7 имеет структурное сходство с ДМХ (диметиламинохалкон), а соединения PH1 и PH7 – с фенантроном [1, 6]. С учетом сказанного можно говорить о том, что соединение D7 локализуется в зоне полярных головок – остатков ортофосфорной кислоты; D1, D7, 010 и 060 – в зоне глицериновых остатков; D1, 010, 060, PH1 и PH7 – в зоне жирнокислотных цепей; PH1 и PH7 – в области конечных метильных групп.

Исследования, проведенные на модельных мембранах, показали, что в случае влияния уайт-спирита интенсивность флуоресценции практически всех зондов не изменялась в сравнении с контролем (таблица).

Исключение составил лишь зонд 010. Под влиянием ацетона наблюдалось значительное возрастание интенсивности полосы его флуоресценции при длине волны 410 нм, в то время как интенсивность другой полосы флуоресценции зонда 010 при длине волны 490 нм оставалась неизменной в сравнении с контролем. Полоса флуоресценции в области длины волны 410 нм относится к излучению исходной формы, а в области длины волны 490 нм – к излучению фототаутомера [4] (рисунок). Возрастание интенсивности флуоресценции исходной формы свидетельствует об увеличении полярности и способности среды в области локализации зонда 010 в мембране к связыванию водорода. Такой под-

Флуоресцентные характеристики исследованных зондов в суспензии модельных мембран, подверженных влиянию ацетона и уайт-спирита

Зонд	Длина волны, нм	Интенсивность флуоресценции, усл. ед.		
		контроль	ацетон	уайт-спирит
D7	435	154,4	148,7	154,5
D1	500	69,2	67,4	65,5
010	410	44,3	155,2	42,2
	490	1890,4	1834,7	1925,1
060	490	879,0	882,5	928,7
PH7	390	51,8	52,2	52,7
	500	436,4	421,1	421,0
PH1	385	2389,7	2366,8	2354,8



Спектры флуоресценции зонда 010 в суспензиях-растворах модельных мембран, подвергнутых влиянию паров ацетона:
1 – ацетон; 2 – контроль

ем полярности и способность связывать водород среды в области локализации зонда 010, очевидно, есть следствием накопления ацетона в этой области (зона глицериновых остатков фосфолипида).

Увеличение интенсивности флуоресценции исходной формы (максимальная длина волны $\lambda = 410$ нм) зонда 010 в присутствии ацетона может быть обусловлено двумя факторами: некоторые молекулы исходной формы становятся неспособными к протеканию реакции ВМФПП (внутримолекулярный фотоперенос протона) вследствие образования межмолекулярных водородных связей с молекулами ацетона; накопление ацетона приводит к увеличению полярности среды в области локализации зонда 010, которое, в свою очередь, способствует возрастанию стабилизации более полярной, исходной формы в сравнении с фототаутомерной. Это становится причиной уменьшения скорости ВМФПП и повышения интенсивности флуоресценции исходной формы зонда ($I_n^i > I_{ft}^i$). Таким образом, зонд 010 является чувствительным к изменениям, происходящим в модельных мембранах в результате влияния ацетона. Установлено, что при влиянии на модельные мембраны ацетона происходит его накопление в мембране в области глицериновых остатков фосфолипида. При действии уайт-спирита билипидный слой мембраны ареактивный, что свидетельствует о разной чувствительности этих компонентов мембраны к ЛОС.

Были изучены *in vivo* эффекты влияния ацетона и уайт-спирита на билипидный слой мембран клеточных элементов периферического рецепторного звена медиальной обонятельной области, миндалевидного комплекса, гипоталамуса, гиппокампа и периформ-

ной коры мозга. Как показали результаты исследований острой интоксикации животных ЛОС, интенсивность флуоресценции зонда 010 при длинах волн 410 и 490 нм возрастает во всех исследуемых тканях и особенно в обонятельной луковице при ингаляции животных ацетоном и уайт-спиритом в сравнении с контролем. Это значит, что число мест связывания зонда 010 с мембранами клеток тканей мозга увеличивается при насыщении парами ацетона (I_{fl} контроль – 12 усл. ед. при $\lambda=410$ нм и 120 усл. ед. при $\lambda=490$ нм; опыт – 12 усл. ед. при $\lambda=410$ нм и 210 усл. ед. при $\lambda=490$ нм) и менее – парами уайт-спирита (I_{fl} контроль – 12 усл. ед. при $\lambda=410$ нм и 150 усл. ед. при $\lambda=490$ нм; опыт – 15 усл. ед. при $\lambda=410$ нм и 190 усл. ед. при $\lambda=490$ нм). Интенсивность флуоресценции зонда 060 при длинах волн 410 и 490 нм еще более повышалась, то есть происходила активация связывания флуоресцентного зонда с более глубоким уровнем мембран тканевой мозга. При этом она наиболее выражена при ингаляции животных насыщенными парами ацетона и менее – парами уайт-спирита. Особенно это было выражено в тканях обонятельной луковицы (I_{fl} контроль – 12 усл. ед. при $\lambda=410$ нм и 70 усл. ед. при $\lambda=490$ нм; опыт – 18 усл. ед. при $\lambda=410$ нм и 110 усл. ед. при $\lambda=490$ нм) и менее – парами уайт-спирита (I_{fl} контроль – 12 усл. ед. при $\lambda=410$ нм и 70 усл. ед. при $\lambda=490$ нм; опыт – 13 усл. ед. при $\lambda=410$ нм и 65 усл. ед. при $\lambda=490$ нм). При хронической ингаляции насыщенными парами ацетона и уайт-спирита также повышается интенсивность флуоресценции зонда 010 при длинах волн 410 и 490 нм, но достоверно это повышение выражается при насыщении парами ацетона тканей обонятельной луковицы и менее – парами уайт-спирита.

Интенсивность флуоресценции зонда 060 при длинах волн 410 и 490 нм также выше для тканей обонятельной луковицы, чем для других исследуемых тканей мозга. Наибольшая интенсивность флуоресценции была отмечена при зонде РН7, что локализуется в области конечных метильных групп. Этот зонд оказался наиболее чувствительным к изменениям, которые происходили в тканях обонятельной луковицы и миндалевидном комплексе при ацетоновой интоксикации, и менее – парами уайт-спирита.

Следует отметить, что связывание флуоресцентного зонда 010 с белками (без липосом) незначительно при влиянии ацетона и уайт-спирита и недостоверно в сравнении с контролем (вода). Остается неясным, почему белок мембраны тканей мозга слабо связывается с флуоресцентным зондом как при полярном, так и неполярном ЛОС.

Выводы

Наиболее реактивными на влияние насыщенных паров оказываются периферические обонятельные рецепторы и медиальная обонятельная область, ткани которых (билипидный слой и белки) связываются с летучими органическими соединениями, о чем свидетельствует повышение флуоресценции при разных флуоресцентных зондах. Затем, как показывает связывание флуоресцентных зондов с липидами и белками мембран,

включается миндалевидный комплекс, позднее – гиппокамп; незначительное и менее интенсивное связывание происходит с насыщенными парами ацетона и уайт-спирита тканей гипоталамуса и периформной коры. Можно допустить, что нейрогенные механизмы формирования влечения к летучим органическим соединениям опосредованы через мембранные рецепторные аппараты различной специфичности, как периферические, так и центральные обонятельного анализатора.

Список литературы

1. Дорошенко А.О., Посохов Е.А., Шершук В.М. и др. Реакция внутримолекулярного переноса в возбужденном состоянии в ряду ортооксипроизводных 2,5-диариллоксазола. Химия высоких энергий 1997; 31, 6: 395–402.
2. Дорошенко А.О., Посохов Е.А. Реакция фотопереноса протона в ряду ортогидроксипроизводных 2,5-диарил-1,3-оксазола и 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазола в полистерольных пленках. Теор. и эксперим. химия 1999; 35, 6: 357–361.
3. Посохов Е.А., Абманова Н.А., Бойко Т.П., Дорошенко А.О. Ортогидроксипроизводные 2,5-дифенил-1,3-оксазола и 2,5-дифенил-1,3,4-оксадиазола в качестве флуоресцентных зондов для медико-биологических исследований. Вестник Харьк. нац. ун-та 1999; 4 (27), 454: 188–189.
4. Посохов Е.А., Бойко Т.П., Бевзюк Д.А. Ортогидроксипроизводные 2,5-дифенил-1,3-оксазола и 2,5-дифенил-1,3,4-оксадиазола в качестве флуоресцентных зондов для токсикологических исследований модельных биомембран. Вестник Харьк. нац. ун-та 2001; Химия, 7 (30), 532: 192–194.
5. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М.: Наука, 1980. 320 с.
6. Люминесцентный анализ в медицине и биологии и его аппаратное обеспечение: Тез. докл. Всесоюз. совещания, г. Рига, 20–23 декабря 1981 г. Рига, 1981. Ч. 1. 93 с. Ч. 2. 45 с.

МЕМБРАННІ МЕХАНІЗМИ УЧАСТІ НЮХОВОГО АНАЛІЗАТОРА У ФОРМУВАННІ ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЛЕТЮЧИХ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК

Д.О. Бевзюк

В експерименті *in vitro* та *in vivo* з використанням оригінальних флуоресцентних зондів виявлено, що рецептори мембран виборчо реагують на пари летючих органічних сполук (ЛОС): ацетону (полярного) та уайт-спіриту (неполярного) при одноразовій та тривалій їх дії. Показано, що найбільш реактивними на їх вплив є периферичні нюхові рецептори та медіальна нюхова частина, а також мигдалеподібний комплекс, гіпокамп, структурно-молекулярні компоненти тканин яких (біліпідний пласт та білки) зв'язуються з ЛОС.

Ключові слова: мембрани структур мозку, флуоресцентні зонди, пари ацетону і уайт-спіриту.

MECHANISM OF MEMBRANIC INFLUENCE OF FLYING ORGANIC CONNECTIONS ON FUNCTION OF THE OLFACTORY ANALYZER

D.A. Bevziuk

In experiment *in vitro* and *in vivo* with use of original fluorescent probes it is shown, that receptors of membranes both *in vitro* and *in vivo* (membranes of structures of a brain entering into the olfactory analyzer) selectively react to pairs flying organic connections: acetone (polar) and white-spirit (not polar) at unitary and their long influence. It was found out, that the most jet on their influences appear peripheral olfactory receptors and medial olfactory area, and also amygdala a complex, hippocampus, structurally-molecular which membranar components contact with pairs flying organic connections.

Key words: membranes of structures of a brain, fluorescent probes, pairs acetone and white-spirit.

Поступила 19.04.05

ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В РАННИЕ СРОКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ

Т.И. Тамм, И.Н. Мамонтов

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлены результаты экспериментального исследования некоторых биохимических показателей, отображающих функциональное состояние печени у крыс с острой механической желтухой. Установлено, что уже в 1-е сутки происходит нарушение функции гепатоцитов, что подтверждается резким увеличением содержания билирубина, аммиака и активности ферментов и одновременным прогрессивным снижением концентрации альбумина в сыворотке крови. Данные эксперимента диктуют необходимость восстановления желчеоттока в первые 24–48 часов в целях предотвращения печеночной недостаточности при острой механической желтухе.

Ключевые слова: *механическая желтуха, биохимические показатели, печеночная недостаточность.*

Успех в диагностике и лечении механической желтухи достигнут благодаря развитию и внедрению современных диагностических методик и малоинвазивных вмешательств. Однако послеоперационная летальность среди больных этой группы остается достаточно высокой и достигает 2,0–4,5 % [1]. В случаях присоединения гнойного холангита летальность возрастает до 10–20 % [2]. Основной причиной неблагоприятных исходов у больных механической желтухой является прогрессирование печеночной недостаточности. В связи с этим больным такого рода, кроме восстановления оттока желчи, необходимо проводить адекватную терапию, на состав и объем которой влияют длительность непроходимости желчных путей и степень нарушения функции печени [3, 4].

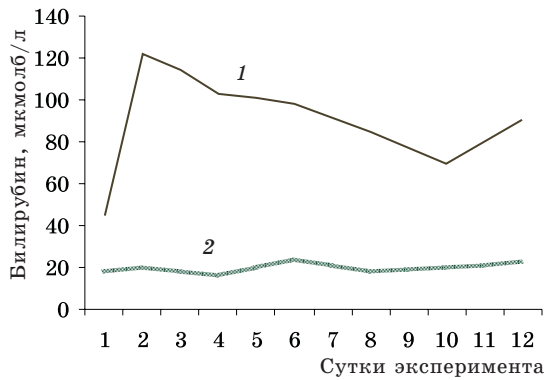
Целью данного исследования явилось изучение на модели непроходимости желчных путей некоторых биохимических показателей крови, которые отображают функциональное состояние печени, в динамике механической желтухи.

Материал и методы. Моделирование непроходимости желчных путей проводили на 20 белых беспородных крысах (10 самцов и 10 самок) массой (250±20) г, которым под общим обезболиванием с учетом всех правил асептики и антисептики производили лапаротомию с последующей двойной перевязкой общего желчного протока на уровне средней трети. В контрольную группу вошли 20 животных, которым выполняли лишь лапаротомию, без перевязки общего желчного протока. Биохимические исследования крови животных основной и контрольной групп про-

водили на 1, 2, 4, 6, 8, 10 и 12-е сутки эксперимента. Содержание общего билирубина, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание альбумина, а также мочевины и аммиака определяли стандартными биохимическими методиками.

Результаты и их обсуждение. На протяжении 12 суток после операции животные обеих групп оставались живыми и были активными. После 12 суток у крыс основной группы отмечены заторможенность и снижение аппетита по сравнению с крысами контрольной группы. При изучении пигментообразовательной функции печени установлено, что уже через сутки после операции уровень общего билирубина в сыворотке крови крыс основной группы вдвое превышает уровень общего билирубина животных контрольной группы. Затем прослеживается дальнейшая тенденция увеличения содержания общего билирубина в основной группе с максимальным значением на 2-е–4-е сутки [(122,1±4,5) мкмоль/л]. Последующее некоторое снижение уровня билирубина начиная с четвертых суток можно расценивать как проявление компенсаторных возможностей печени, срыв которых возникает на 10-е–12-е сутки, вследствие чего в эти же сроки наблюдается новое повышение содержания общего билирубина крови, достигающее (90,3±4,7) мкмоль/л. На протяжении эксперимента содержание билирубина крови животных контрольной группы оставалось без изменений (рисунок).

Изучение белковообразовательной функции печени показало, что с четвертых суток



Динамика содержания билирубина сыворотки крови крыс в различные сроки экспериментальной механической желтухи:
1 – основная группа; 2 – контрольная

в крови животных основной группы отмечается достоверное снижение уровня альбумина по сравнению с контрольной группой, в которой снижения уровня альбумина не наблюдается (табл. 1). Изменения такого рода можно расценивать как проявление гепатоцеллюлярной недостаточности. Увеличение продолжительности механической желтухи ведет к стойкому снижению содержания альбумина, что свидетельствует о выраженном нарушении функции гепатоцитов.

Таблица 1. Средние значения содержания альбумина в сыворотке крови крыс в различные сроки экспериментальной механической желтухи, ($\bar{x} \pm Sx$) г/л

Сутки эксперимента	Группа		p
	основная	контрольная	
1-е	39,1±0,5	38,8±0,6	>0,5
2-е	39,2±0,5	39,5±0,5	>0,5
4-е	34,7±0,6	37,5±0,7	<0,5
6-е	25,9±0,7	36,5±0,5	<0,5
8-е	29,4±0,7	39,4±0,7	<0,5
10-е	26,0±0,8	38,9±0,7	<0,5
12-е	26,2±0,6	39,5±0,7	<0,5

Уровень содержания мочевины на протяжении эксперимента у животных обеих групп достоверно не изменялся и колебался в пределах от (4,40±0,11) до (7,20±0,13) ммоль/л. В то же время уровень аммиака крови у животных основной группы прогрессивно увеличивался и уже на 6-е сутки достиг значения (505,7±20,0) мкг/100 мл, на порядок превышая показатель аммиака крови крыс контрольной группы, который составил (54,2±7,1) мкг/100 мл.

Активность аминотрансфераз в сыворотке крови резко увеличилась уже на 2-е сутки эксперимента у животных опытной группы по сравнению с животными контрольной группы. Так, средние значения АЛАТ и АсАТ у крыс основной группы составили (139,3±2,1) и (104,1±2,7) ед. соответственно; у крыс контрольной группы – (60,5±1,9) и (71,6±2,3) ед. соответственно. Начиная с четвертых суток активность АЛАТ и АсАТ в обеих группах падает. На 12-е сутки в опытной группе активность АЛАТ составила (41,8±1,4) ед., АсАТ – (45,2±0,9) ед.; в контрольной группе эти значения составили (34,5±0,9) и (37,5±1,1) ед. соответственно.

Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови животных опытной группы увеличивается с первых суток эксперимента, достигая на 2-е сутки (6,6±0,2) ед.; в контрольной группе в ходе эксперимента существенно не изменялась, оставаясь примерно на одном уровне (табл. 2).

Таблица 2. Средние значения активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс в различные сроки экспериментальной механической желтухи, ($\bar{x} \pm Sx$) ед.

Сутки эксперимента	Группа	
	основная	контрольная
1-е	4,8±0,2	1,5±0,2
2-е	6,80±0,25	1,7±0,2
4-е	7,90±0,25	1,20±0,15
6-е	6,40±0,25	1,6±0,2
8-е	6,80±0,25	1,4±0,2
10-е	6,50±0,25	1,10±0,15
12-е	4,6±0,2	1,10±0,15

Примечание. p<0,5.

Таким образом, на модели экспериментальной механической желтухи при сопоставлении показателей животных опытной и контрольной групп установлено, что уже со вторых суток после моделирования холестаза отмечаются признаки недостаточности функции гепатоцитов, которая проявляется повышением активности трансаминаз и щелочной фосфатазы, содержания общего билирубина и аммиака, а также снижением содержания альбумина в крови. На 4-е–9-е сутки отмечается относительная стабилизация исследуемых показателей в опытной группе, что свидетельствует о некотором улучшении функции печени. Можно предположить, что это связано с временной компенсацией функции органа, после которой на-

ступаєт декомпенсація процесу. При вивченні активності щелочної фосфатази встановлено її достовірне збільшення на протязі всього експерименту. Отримані дані збігаються з результатами інших авторів [3–5].

Висновки

1. Серед вивчених біохімічних показників прогностичне значення в розвитку печеночної недостатності мають рівень альбуміну та амміаку. Підвищення

активності щелочної фосфатази є достовірним ознакою холестази.

2. Тенденція до нормалізації деяких біохімічних показників в ранні терміни механічної жовтяниці може пояснюватися не відновленням жовчоттоку, а тимчасовим включенням компенсаторних реакцій печінки. Для запобігання розвитку печеночної недостатності при непрохідності жовчних шляхів необхідно відновлення жовчоттоку в перші 24–48 годин від моменту розвитку холестази.

Список літератури

1. Василюк М.Д., Черепенко І.В. Тактика лікування обтураційної жовтяниці. Наук. вісник Ужгородськ. ун-ту. Сер. Медицина; Вип. 20. Ужгород, 2003: 30–31.
2. Даценко Б.М., Крамаренко К.О., Кутєпов С.Б., Зєєв О.П. Сучасні можливості комплексної діагностики та інтенсивної терапії гострого гнійного холангіту. Там само: 34–36.
3. Гальперин Э.И., Семендяева Э.И., Жеклюкова И.А. Недостаточность печени. М., 1978. 328 с.
4. Мачулин Е.Г. Механическая желтуха неопухолевого генеза. Минск, 2000. 160 с.
5. Витлин В.И. Фазные колебания изменений печени при непроходимости желчных путей. Биологические ритмы в механизме компенсации нарушения функций: Тез. докл. Всесоюз. симпозиум. М., 1973: 212–217.

ДИНАМІКА ДЕЯКИХ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У РАННІ СТРОКИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕХАНІЧНОЇ ЖОВТЯНИЦІ

Т.І. Тамм, І.М. Мамонтов

Наведені результати експериментального дослідження деяких біохімічних показників, що відображають функціональний стан печінки у тварин з гострою механічною жовтяницею. Встановлено, що вже в перші дві доби відбувається порушення функції гепатоцитів, що підтверджується різким підвищенням вмісту білірубіну, амміаку та рівня ферментів з подальшим падінням концентрації альбуміну в сироватці крові. Дані експерименту диктують необхідність відтворення жовчестікання у хворих з гострою механічною жовтяницею у перші 48–72 години з метою попередження розвитку печінкової недостатності.

Ключові слова: механічна жовтяниця, біохімічні показники, печінкова недостатність.

THE DYNAMICS OF THE BIOCHEMICAL TESTS IN DIFFERENT TERM OF THE EXPERIMENTAL OBSTRUCTIVE JAUNDICE

T.I. Tamm, I.N. Mamontov

The results of the experimental research of some biochemical blood tests, showing dysfunctions of animals liver with acute obstructive jaundice are shown. Was established that in the term of two days hepatocyte disorders were happen. Hepatocyte disorders were proved by the biochemical blood tests. The experimental data shows the necessity of bile outflow making within 48–72 hours to avoid the hepatic failure.

Key words: obstructive jaundice, biochemical blood tests, hepatic failure.

Поступила 14.01.05

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОМЫ И ПАРЕНХИМЫ В СЕРОЗНЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКА

А.Е. Олейник

Харковская медицинская академия последипломного образования

Изучались морфологические характеристики стромы серозного рака яичника и особенности взаимодействия стромы и паренхимы опухоли с учетом гормонального профиля больных в системе гипоталамус–гипофиз–яичники.

Ключевые слова: рак яичника, строма, паренхима.

Согласно данным Международного агентства по изучению рака (Лион) в 2000 г. в мире зарегистрировано более 10 млн случаев заболевания злокачественными опухолями, а к 2020 г. число заболевших достигнет 16 млн человек [1]. Среди них большой процент злокачественных новообразований приходится на женское население с преимущественной патологией половых органов. Рак яичников занимает 7-е место, а смертность от него, по данным ряда авторов, выходит на 1-е место среди злокачественных новообразований женских половых органов [2].

Рак яичников является одним из самых сложных и прогностически неблагоприятных опухолей с многостадийным канцерогенезом и недостаточно изученной этиологией, а также довольно разнообразной морфологией, что в значительной мере осложняет своевременную диагностику и соответственно затрудняет проведение лечебных и оперативных мероприятий, направленных на полное выздоровление и социальную адаптацию больных. Причем наиболее распространенным среди злокачественных новообразований яичника является серозный рак, морфологическому изучению которого посвящено довольно много фундаментальных работ как отечественных, так и иностранных авторов, где с использованием современных методов выявлены различные аспекты явления, происходящих в опухоли, с характеристикой преимущественно эпителиального ее компонента, а также стромального [3, 4]. Однако вопросы взаимоотношения стромы и паренхимы изучены недостаточно, а их исследование важно для раскрытия основных механизмов прогрессии опухоли [5]. Поэтому основной целью данного исследования явилась морфологическая характеристика стромы серозного рака яичника и ее взаимосвязь с паренхимой.

Материал и методы. Верификация опухолей яичника проводилась с использовани-

ем гистологической классификации опухолей Международного справочного центра (1973 г.) [6] в модификации И.И. Яковцовой [7], в соответствии с которой серозный рак имеет три степени злокачественности.

Материалом для исследования послужили 20 оперативно удаленных злокачественных опухолей яичников, гистологически верифицированных как серозный рак яичника 1-й степени.

При анализе историй болезни женщин с опухолью традиционно учитывались такие параметры, как возраст и жалобы больных, стадия заболевания, анамнез больных с учетом возможных дисгормональных нарушений. Операционный материал подвергался макро- и микроскопическому исследованию. Парафиновые срезы толщиной 10–15 мкм были окрашены гематоксилин-эозином, пикрофуксином по ван Гизон, а также были использованы гистохимические методы исследования – определение дезоксирибонуклеопротеидов (ДНП) по Фельгену–Россенбеку (контроль – гидролиз с HCl), определение рибонуклеопротеидов (РНП) с помощью реакции Браше (контроль с кристаллической рибонуклеазой). Выявлялись также сульфатированные (pH 1,5) и несulfатированные (pH 3,5) гликозамионгликаны (ГАГ) методом Romhanyi (контроль – обработка срезов гиалуронидазой). Интенсивность гистохимических реакций учитывалась на цитоспектрофотометре фирмы «Ломо» (Санкт-Петербург).

Полученные данные были статистически обработаны.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст подвергшихся хирургическому лечению больных с серозным раком яичника, по нашим данным, составляет (45±13) лет. Воспалительные заболевания матки и придатков на протяжении 5–8 лет отмечены у 9 оперированных женщин. Из экстрагенитальных заболеваний у данной группы больных выявлены сахарный диабет 1-го типа у од-

ной женщины, желчекаменная болезнь, пиелонефрит и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки по одному случаю. У 7 пациенток (35 %) отмечен низкий рост и малая масса тела, у 5 женщин (25 %) в преморбидном статусе отмечены стрессорные воздействия. Практически у всех пациенток имели место гиперпластические процессы в эндометрии и опухоли матки в сочетании с гиперэстрогенией. Последнее, согласно данным [5], свидетельствует о нарушении взаимоотношений в системе гипоталамус–гипофиз–яичники. Восемь больных (40 %) имели дисгормональные доброкачественные заболевания молочных желез.

При макроскопическом исследовании удаленного яичника обнаружен выраженный полиморфизм опухолевидно измененного яичника, прежде всего большое количество мультицентрично расположенных бородавчатых образований на поверхности в виде конгломерата, спаянного с подлежащими тканями; поверхность разреза обычно пестрого вида с очажками распада и кровоизлияний. При микроскопическом исследовании обращает внимание преобладание стромы над паренхимой, что согласуется с данными [7]. В то же время микроскопически признаки злокачественности выражены и характеризуются многослойностью эпителия (3–5 слоев), покрывающего сосочки, с признаками выраженного атипизма – появлением эксцентрично расположенных полиморфных ядер, а также мелких и крупных, темных и светлых клеток.

Строма опухоли представлена в основном малодифференцированными фибробластами с овальным пикнотичным ядром и умеренно выраженной плотностью хроматина с соответствующей интенсивностью гистохимических реакций: ДНП в ядрах фибробластов составляет $(0,232 \pm 0,031)$ усл. ед. оптической

плотности, РНП в цитоплазме фибробластов – $(0,147 \pm 0,016)$ усл. ед. оптической плотности, а также слабой пиронинофилией, выраженной в цитоплазме клеток, с преимущественной локализацией вблизи ядра и соответствующей интенсивностью реакции.

При гистохимическом исследовании ГАГ в строме опухоли обнаруживается слабое окрашивание в нежный сиреневый цвет, что свидетельствует о довольно низких показателях несulfатированных и особенно sulfатированных ГАГ: несulfатированные (рН 3,5) – $(0,185 \pm 0,012)$ усл. ед. оптической плотности; sulfатированные (рН 1,5) – $(0,115 \pm 0,017)$ усл. ед. оптической плотности ($p < 0,05$).

Таким образом, появление в строме опухоли незрелых фибробластов со снижением обмена белка и нуклеиновых кислот может быть одним из показателей нарушения гормонального профиля больных, поскольку стероидные гормоны способствуют усилению белкового и углеводного обмена. О незрелости стромы позволяет судить и снижение количества sulfатированных ГАГ, которые, в свою очередь, способствуют процессу фибриллогенеза.

Выводы

В серозном папиллярном раке яичника формируется довольно незрелая строма, о чем свидетельствует появление малодифференцированных фибробластов и преобладание несulfатированных гликозаминогликанов. Возможно, такая выраженная незрелость стромы способствует дальнейшей опухолевой прогрессии. Поскольку созревание фибробластов контролируется прогестероном и эстрогенами, то появление малодифференцированных форм фибробластов может быть косвенным показателем нарушения гормонального профиля у женщин, больных серозным раком яичников.

Список литературы

1. Петров С.В. Фибробласты и морфогенез тканевого компонента стромы раковых опухолей. Архив патол. 1989; 3: 39–44.
2. Вихляева Е.Н. Руководство по эндокринной гинекологии. М., 1997. 768 с.
3. Ермилова В.Д., Смирнов А.В., Соколова В.К. и др. Злокачественная мезодермальная опухоль яичника: гистологическое, иммуногистохимическое и цитологическое исследование. Архив патол. 1998; 3: 48–52.
4. Хаит О.В., Краснова Ж.А. Состояние иммунной системы у больных с доброкачественными эпителиальными опухолями яичников после хирургического лечения. Акушерство и гинекология 1990; 11: 61–63.
5. Селезнева Н.Д., Железнов Б.И. Доброкачественные опухоли яичников. М.: Медицина, 1982. 287 с.
6. Серов В.В., Скалли Р.Е., Соббин Л.Г. Гистологическая классификация опухолей яичников. Пер. с англ. М.: Медицина, 1977: 33–34.
7. Яковцова І.І. Серозні пухлини яєчників (клініко-морфологічне дослідження): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Харків, 1995. 41 с.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СТРОМИ ТА ПАРЕНХІМИ В СЕРОЗНИХ ПУХЛИНАХ ЯЄЧНИКА**А.Є. Олійник**

Вивчалися морфологічні характеристики строми серозного раку яєчника та особливості взаємодії строми та паренхіми пухлини з урахуванням гормонального профілю хворих у системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчника.

Ключові слова: рак яєчника, строма, паренхіма.

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF A STROMA AND A PARENCHYMA IN SEROUS TUMORS OF AN OVARY**A.Ye. Oliynik**

Morphological characteristics of a stroma of a serous cancer of an ovary and feature of mutual relations of a stroma and parenchyma of a tumor were studied. Into account was taken a hormonal profile of patients in the hypothalamus – an ovary system – a pituitary body.

Key words: cancer of ovary, stroma, parenchyma.

Поступила 04.02.05

СОСТОЯНИЕ ОСТРОФАЗНЫХ БЕЛКОВ И МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМОЙ ПСОРИАЗА В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ И РЕМИССИИ БОЛЕЗНИ**Е.А. Броше***Харьковский государственный медицинский университет*

Установлено, что одним из патогенетических механизмов формирования псориаза является активация в сыворотке крови продукции острофазных белков – гаптоглобина, церулоплазмينا и молекул средней массы. Определено повышение содержания в сыворотке крови названной продукции, что служит объективным критерием оценки степени тяжести болезни и является прогностически значимым показателем эффективности проводимой патогенетической терапии.

Ключевые слова: псориаз, активация острофазных белков, накопление токсичных продуктов обмена, патогенетическая терапия.

Большая группа белков сыворотки крови с молекулярной массой 12 000–340 000 и различными функциями, объединенных по одному основному признаку – быстрое и значительное изменение концентрации при бактериальной, вирусной, паразитарной инфекции, физической или химической травме, токсической и аутоиммунной реакции, ишемическом некрозе, злокачественных новообразованиях, – относится к острофазным протеинам [1]. Эти белки представляют собой наиболее древнюю форму неспецифической защиты организма и являются важным звеном формирования иммунного и антиоксидантного гомеостаза.

Синтез белков острой фазы осуществляется в основном печенью, а также иммунокомпетентными клетками – моноцитами, лимфоцитами, нейтрофилами. Они относятся к защитной системе организма теплокровных животных, которая включается в экс-

тремальных ситуациях при патологических состояниях.

В условиях повреждения клеток различных органов и тканей при воспалительных реакциях или интоксикациях синтез приводит к следующим изменениям в плазме крови: возрастает в сотни и более раз концентрация С-реактивного белка в динамике до 12 ч; повышается в 2–5 раз содержание гаптоглобина, фибриногена, α_1 -антитрипсина, оромукоида, кислого α_1 -гликопротеина на протяжении первых суток; снижается на 30–60 % концентрация преальбумина, альбумина, трансферрина, α -липопротеина, амилоидного Р-белка и иммуноглобулинов в сыворотке крови в указанные сроки наблюдения. Острофазные белки принимают активное участие в обезвреживании вредных факторов и токсинов, восстановлении нарушенных структур и функций молекул и клеток. Они ограничивают участок воспаления и деструкции, сти-

мулируют репаративные процессы. Динамика содержания острофазных белков в сыворотке крови сопряжена с биохимическими и иммунологическими процессами, поведенческой реакцией и функционированием всех физиологических систем организма. Относительная стабильность процессов промежуточного обмена острофазных белков в нормальных физиологических условиях и достаточно быстрое отклонение их показателей при обострении патологических процессов считается надежным критерием при исследовании гомеостатической функции организма.

В настоящее время в качестве критерия метаболических нарушений при воспалительных реакциях, интоксикациях и многих других патологических состояниях используют также определение уровня в сыворотке крови среднемолекулярных пептидов (молекул средней массы – МСМ) [2–5]. МСМ – это различные по химической структуре компоненты, выделяемые из крови больных белковой природы с молекулярной массой 500–5000. Являясь продуктами распада белков, эти пептиды действуют как вторичные эндотоксины, вызывая расстройство различных физиологических процессов. Повышение уровня МСМ в крови обусловлено нарушением их элиминации из организма, усилением их образования в тканях, либо сочетанием обоих механизмов. Сдвиги в гомеостатическом равновесии сопровождаются увеличением концентрации МСМ и коррелируют с тяжестью состояния больных, что может служить критерием оценки степени патологических нарушений. По мнению авторов [2–5], исследование МСМ является достаточно чувствительным показателем оценки структурно-функционального состояния мембран и преморбидных патофизиологических состояний.

В патогенезе развития псориаза существенная роль принадлежит инфекционно-аллергическим, аутоиммунным, структурно-метаболическим, нервно-эмоциональным, токсическим, наследственным, иммунологическим и другим факторам, не раскрывающим, однако, в полной мере причинно-следственные связи механизмов формирования этого, часто рецидивирующего и тяжело протекающего кожного дерматоза.

В литературе не обнаружено сведений о динамике острофазных белков и МСМ сыворотки крови больных генерализованной формой псориаза в период обострения и ремиссии болезни.

В связи со сказанным целью работы являлось изучение состояния острофазных белков и МСМ в сыворотке крови больных с генерализованной формой псориаза в период

обострения и ремиссии болезни, а также использование этих показателей для контроля оптимизации патогенетической терапии.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 37 женщин, больных генерализованной формой псориаза, и 10 условно-здоровых, в возрасте от 20 до 40 лет. Программа исследований предусматривала изучение некоторых показателей белков острой фазы и МСМ у больных пациентов (в стадии обострения, ремиссии болезни) и группы сравнения, в которую были включены условно-здоровые женщины. Среди белков острой фазы определено содержание гаптоглобина и церулоплазмينا, которые выполняют важные метаболические и антиоксидантные функции в организме.

МСМ определяли с применением трихлоруксусной кислоты [4], для чего у обследованного контингента больных на стадии манифестации и ремиссии заболели и условно-здоровых пациентов брали 1,0 мл венозной крови. После этого к 0,5 мл цельной крови, взятой натощак, добавляли 10% -ный раствор трихлоруксусной кислоты (ТХУ) в соотношении 2 : 1. Осветление полученного раствора достигали путем центрифугирования его при скорости 50 с⁻¹ в течение 30 мин. Детекцию надосадка, освобожденного от грубодисперсных белков, осуществляли после предварительного разведения, при котором к 0,5 мл надосадочной жидкости добавляли 4,5 мл дистиллированной воды. Измерение концентрации МСМ проводили на спектрофотометре СФ-46 в УФ-свете при длине волны 254 нм и выражали в условных единицах.

Содержание гаптоглобина в сыворотке крови определяли по методу, основанному на осаждении риванолом образующегося комплекса гемоглобин–гаптоглобин. Избыток добавленного к сыворотке гемоглобина после осаждения риванолом определяли фотокolorиметрически [6]. Содержание церулоплазмينا определяли по методу Ravin в модификации К.А. Мошкова и соавт. [7], основанному на реакции ферментативного окисления парафенилендиамина церулоплазмином.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли по Стьюденту–Фишеру.

Результаты и их обсуждение. У больных генерализованной формой псориаза наблюдается активация свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов на фоне дисфункции антиоксидантной системы. Полученные результаты совпадали с данными [8].

Свободные радикалы, активные формы кислорода, представленные молекулами с не-

спаренным электроном на внешней орбите, обладают высокой реакционной способностью и могут взаимодействовать с липидами, белками или нуклеиновыми кислотами. В результате подобных взаимодействий (которые нередко дают начало автокаталитическим цепным реакциям) возникают деструктивные процессы и появляются гетерогенные продукты окисления и деградации биополимеров, известные как МСМ. Исследования показали, что у обследованной группы больных с генерализованной формой псориаза в стадии манифестации клинических признаков заболевания в сыворотке крови значительно возрастает содержание МСМ, а также гаптоглобина и церулоплазмينا (таблица). После патогенетической терапии отмечается прогрессирующее снижение этих показателей.

Показатели белков острой фазы и молекул средней массы (МСМ) у больных с генерализованной формой псориаза в разные периоды заболевания и в контрольной (условно-здоровые) группе

Стадия заболевания	МСМ, усл. ед.	Гаптоглобин, г/л	ЦП, мг/л
Манифестация	0,532±0,022*	2,70±0,12*	985,2±31,4*
После проведения терапии	0,31±0,01*	1,60±0,24*	702,80±0,20*
Контроль	0,180±0,016*	0,76±0,04*	456,2±12,7*

* p<0,05.

Наблюдалась прямая зависимость между накоплением МСМ в крови больных генерализованной формой псориаза и содержанием гаптоглобина и церулоплазмينا, которые могут быть фактором генерации МСМ. Известно, что синтез острофазных белков печени регулируется пирогенным интерлейкином, который является медиатором межклеточного взаимодействия при воспалительных реакциях. Отсюда очевидно, что содержание церулоплазмينا и гаптоглобина в сыворотке крови отражает степень воспалительной реакции кожных покровов при псориазе и тяжесть течения болезни.

Считают, что появление, накопление и нарастание в динамике наблюдения МСМ в крови при разных видах патологических состояний является прогностически неблагоприятным показателем (так как продукты деградации биополимеров и их комплексов могут оказывать выраженное мембранно-токсическое действие) и свидетельствует о нарастании тяжести болезни [2–5].

Таким образом, значительное повышение содержания МСМ, гаптоглобина и церулоплазмينا в сыворотке крови больных генерализованной формой псориаза в период

манифестации клинических признаков определяет степень патологических изменений в организме больного, тогда как снижение соответствует фазе ремиссии болезни.

После проведенной патогенетической терапии отмечалось значительное снижение содержания МСМ, гаптоглобина и церулоплазмينا (соответственно 0,31 против 0,532 усл. ед. на момент поступления больных в стационар; 1,6 против 2,7 г/л и 702,8 против 985,2 мг/л) на фоне затухания клинических симптомов болезни.

Исследованиями обнаружена прямая корреляционная зависимость между уровнем содержания в сыворотке крови МСМ, церулоплазмينا, гаптоглобина и тяжестью течения болезни, а также распространенностью кожных проявлений псориаза.

Выводы

1. Одним из ведущих патогенетических механизмов структурно-метаболических нарушений в организме больных псориазом является активация острофазных белков и накопление токсичных продуктов обмена, которые могут быть индукторами дифференцировки и пролиферации кератиноцитов эпидермиса и участвовать в развитии манифестных морфологических признаков псориазического процесса.

2. Динамика содержания в сыворотке крови острофазных белков – церулоплазмينا, гаптоглобина и молекул средней массы – служит объективным критерием оценки степени тяжести болезни и является прогностически значимым показателем эффективности проводимой патогенетической терапии.

3. Активация продукции острофазных белков свидетельствует о напряжении структурно-метаболической функции печени и участии данного органа в защитной реакции организма при псориазическом процессе. Снижение содержания белков острой фазы указывает на ингибирование прооксидантного гомеостаза и воспалительной реакции, которые сопряжены с фазой ремиссии болезни.

Список литературы

1. *Лифшиц В.М., Сидельникова В.И.* Биохимические анализы в клинике. М.: Триада-Х., 2002. 202 с.
2. *Шиманко И.И., Габриэлян Н.И., Милашенко А.П.* Оценка токсичности сред организма при острой эндогенной патологии. Тер. архив, 1982; 9: 8–11.
3. *Чаленко В.В.* Возможные причины повышения концентрации молекул средней массы при патологии. Патол. физиология 1991; 4: 13–14.
4. *Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А.* Определение средних молекул скрининг-методом. Клини. медицина 1981; 10: 38–42.
5. *Николайчук В.В., Кирковский В.В., Лобачева Г.А.* «Средние молекулы» – образование и способы определения. Лаб. дело 1989; 8: 31–33.
6. *Строев Е.А., Макарова В.Г.* Определение концентрации гаптоглобинов в сыворотке крови фотокориметрическим методом: Практикум по биохимии. М.: Высш. школа, 1986: 177–178.
7. *Мошков К.А., Бурмистров С.О., Усатенко М.С. и др.* Активность и содержание церулоплазмينا в крови людей при острой и хронической алкогольной интоксикации. Фармакол. и токсикол. 1986; 1: 92–96.
8. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 320 с.

СТАН ГОСТРОФАЗНИХ БІЛКІВ І МОЛЕКУЛ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЮ ФОРМОЮ ПСОРИАЗУ В ПЕРІОД ЗАГОСТРЕННЯ І РЕМІСІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ
Е.А. Броше

Встановлено, що одним із патогенетичних механізмів формування псоріазу є активація у сироватці крові продукції гострофазних білків – гаптоглобіну, церулоплазміну, і молекул середньої маси (МСМ). Визначено підвищення вмісту у сироватці крові вказаної продукції, що є об'єктивним критерієм оцінки ступеня тяжкості захворювання та прогностично значущим показником ефективності проведеної патогенетичної терапії.

Ключові слова: псоріаз, активація гострофазних білків, накопичення токсичних продуктів обміну, патогенетична терапія.

THE STATE OF BLOOD SERUM ACUTE-PHASE PROTEINS AND MEDIUM-MASS MOLECULES IN PATIENTS WITH GENERALIZED PSORIASIS DURING THE DISEASE EXACERBATION AND REMISSION*E.A. Brosche*

Activation of blood serum acute-phase proteins (haptoglobin, ceruloplasmin) and medium-mass molecules production was established to be one of pathogenetic mechanisms of psoriasis development. Increase of the above production in the blood serum was revealed, which can serve as an objective criterion for evaluation of the disease severity and is a prognostically significant parameter of the administered pathogenetic therapy efficacy.

Key words: psoriasis, activation of acute-phase proteins, accumulation of toxic products of metabolism, pathogenetic therapy.

Поступила 27.09.05

СТИМУЛЯЦІЯ РЕГЕНЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСОВ В ПОЛОСТІ РТА У ПАЦІЕНТОВ ЧЕРНОБЫЛЬСЬКОГО КОНТИНГЕНТА ПРИ АМБУЛАТОРНИХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

Е.В. Желнин

Харьковский государственный медицинский университет

Включение препарата «Мазь тиотриазолина 2 %» в комплекс мероприятий по хирургической санации амбулаторных стоматологических больных, подвергшихся облучению, стимулирует процессы заживления тканей полости рта. Эффективность лечения, помимо клинических критериев, подтверждается восстановлением биохимических маркеров повреждения (продуктов ПОЛ) и активацией антирадикальной защиты в слюне.

Ключевые слова: облучение, слизистая оболочка полости рта, регенерация.

В Украине и во всем мире растет количество стоматологических больных, получивших облучение низкими дозами ионизирующего излучения и нуждающихся в стоматологической помощи. Наиболее существенным из современных источников радиационного воздействия является надфоновое облучение населения при рентгенологических исследованиях. Кроме того, в Украине большая армия ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, эвакуированных, отселенных и лиц, проживающих на загрязненных радиацией территориях, и их потомков подверглась облучению низкими дозами.

При общем облучении, как однократном, так и фракционном, имеют место нарушения окислительно-антиоксидантного, иммунологического гомеостаза, подтверждаемые широким спектром биохимических, морфологических, гистохимических методов исследования [1, 2]. Особого внимания заслуживает факт активации ПОЛ и значительного угнетения антиоксидантных систем, нарушения иммунных реакций непосредственно в слизистой оболочке полости рта (СОПР) [3, 4]. Данное обстоятельство имеет принципиальное значение, поскольку может объяснить отклонения в процессах заживления после разнообразных стоматологических вмешательств у больных, подвергшихся действию ионизирующего излучения в прошлом. Многофакторные нарушения в тканях СОПР, извращающие процессы заживления, у получивших общее облучение экспериментальных животных и человека вызвали необходимость поиска лекарственного средства местного политропного действия для улучшения эффективности заживления лунки удаленного зуба. Был выбран отечественный препарат «Мазь тиотриазолина 2 %». Фармакотерапевтическое действие

тиотриазолина обусловлено мембраностабилизирующими свойствами, торможением процессов свободнорадикального окисления липидов и активацией ферментов антирадикальной защиты в поврежденных тканях кожи и слизистых оболочек [5]. Для стимуляции процессов заживления после амбулаторных хирургических вмешательств у лиц, подвергшихся действию ионизирующего излучения, мазь не применялась.

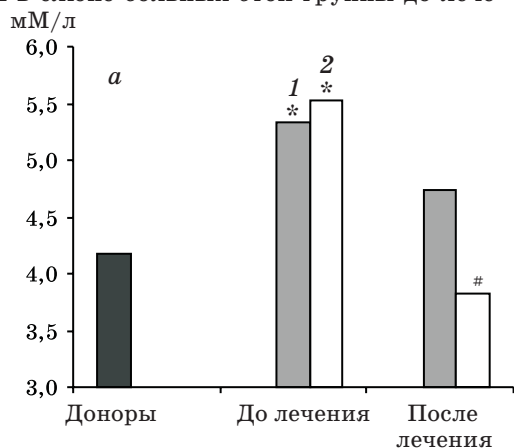
Целью исследования явилось изучение в клинике и обоснование применения препарата «Мазь тиотриазолина 2 %» для оптимизации регенеративных процессов поврежденных тканей полости рта у амбулаторных больных чернобыльского контингента.

Материал и методы. Под наблюдением находились две группы стоматологических больных Харьковского областного диспансера противорадиационной защиты населения, перенесших операцию удаления зуба: 1-я группа – 33 пациента, подвергшихся облучению при стандартных методах хирургической санации полости рта; 2-я – 22 пациента, которым в хирургическую санацию полости рта при облучении включали препарат «Мазь тиотриазолина 2 %». Препарат наносили на поверхность раны (после ее хирургической обработки, удаления некротических тканей и обработки поврежденной слизистой антисептиком) 1–2 раза в день на протяжении 7–10 дней. Отдельную группу составили доноры – 21 чел. Возраст пациентов во всех группах составлял от 32 до 56 лет. Больные контрольной группы проходили лечение на базе Харьковской областной стоматологической поликлиники. В анамнезе части больных контрольной группы были выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Среди пациентов чернобыльского континген-

та были те, кто брал участие в ликвидации аварии на ЧАЭС в 1986–1987 гг., переселенцы из 30-километровой зоны Житомирской, Ровенской областей, которые обследовались и лечились в Харьковском областном диспансере противорадиационной защиты населения. По документам дозы облучения у этих пациентов не превышали 25 бэр. У данных больных выявлены кардиocereбральные нарушения (нейроциркуляторная дистония, дисциркуляторная энцефалопатия, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, заболевания желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы). Особенности заживления лунки удаленного зуба во всех группах больных оценивали с использованием общеклинических методов. Для биохимического контроля эффективности регенерации под влиянием проводимых амбулаторных хирургических вмешательств исследовали состояние в слюне пациентов процессов ПОЛ по содержанию первичных – диеновые конъюгаты (ДК) и вторичных – ТБК-активных продуктов ПОЛ [6] и функционирование антиоксидантных систем по активности супероксиддисмутазы (СОД) [7], каталазы (К) и глутатионпероксидазы (ГП) [8] до и после лечения.

Результаты исследования были обработаны статистически с применением t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Процесс заживления постоперационной раны у больных 1-й группы протекал следующим образом: у 22 чел. рост грануляционной ткани наблюдался лишь на 8-е–12-е сутки, у 11 чел. эпителизация раны протекала крайне вяло, наблюдалась тенденция к развитию луночкового воспаления. Изучение показателей ПОЛ в слюне больных этой группы до лече-



ния показало, что у всех у них концентрации ДК превышали таковые доноров (рис. 1, а). Содержание ТБК-активных продуктов ПОЛ повышалось, но это увеличение не было достоверным (рис. 1, б). Исследование изменений АО-ферментов показало исходное снижение активности СОД на 15 %, ГП на 15,4 % в сравнении с группой доноров (рис. 2). После стандартного лечения было отмечено некоторое снижение активности ПОЛ, которая приближалась к таковой группы доноров (см. рис. 1). Активность же АО-ферментов в результате лечения практически не изменялась, оставаясь ниже нормы: СОД на 11,4 %; ГП на 10 % (рис. 2).

Таким образом, осложненный вариант течения заживления у облученных больных сопровождался низким АО-резервом тканей СОПР, что выразилось в снижении активности ключевых АО-ферментов в слюне пациентов. Следовательно, результаты клинических исследований подтверждают установленный в эксперименте факт значительного угнетения антиоксидантных систем в тканях слизистой полости рта при общем однократном и фракционном облучении [3]. Имела место обратно пропорциональная зависимость между угнетением антиоксидантной защиты ротовой полости и активностью процессов заживления.

Процесс заживления постоперационной раны у больных, подвергшихся облучению, с применением мази тиотриазолина протекал следующим образом: у 11 пациентов в результате лечения четкий рост чистой грануляционной ткани наблюдался на 5-е–6-е сутки. Еще 11 пациентов были взяты из предыдущей группы с плохим прогнозом в отношении успешного заживления при применении стандартных методов хирургической

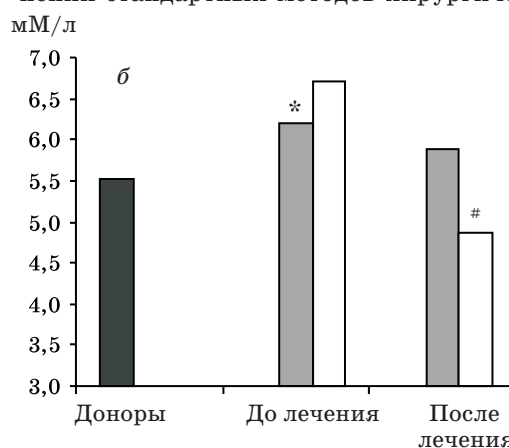


Рис. 1. Содержание ДК (а) и ТБК-активных продуктов ПОЛ (б) в слюне пациентов черномыльського контингента, перенесших операцию удаления зуба:

1 – стандартные методы хирургической санации; 2 – с включением тиотриазолина.

Здесь и на рис. 2. * $p < 0,05$; достоверность различий относительно группы доноров;

достоверность различий до и после лечения.

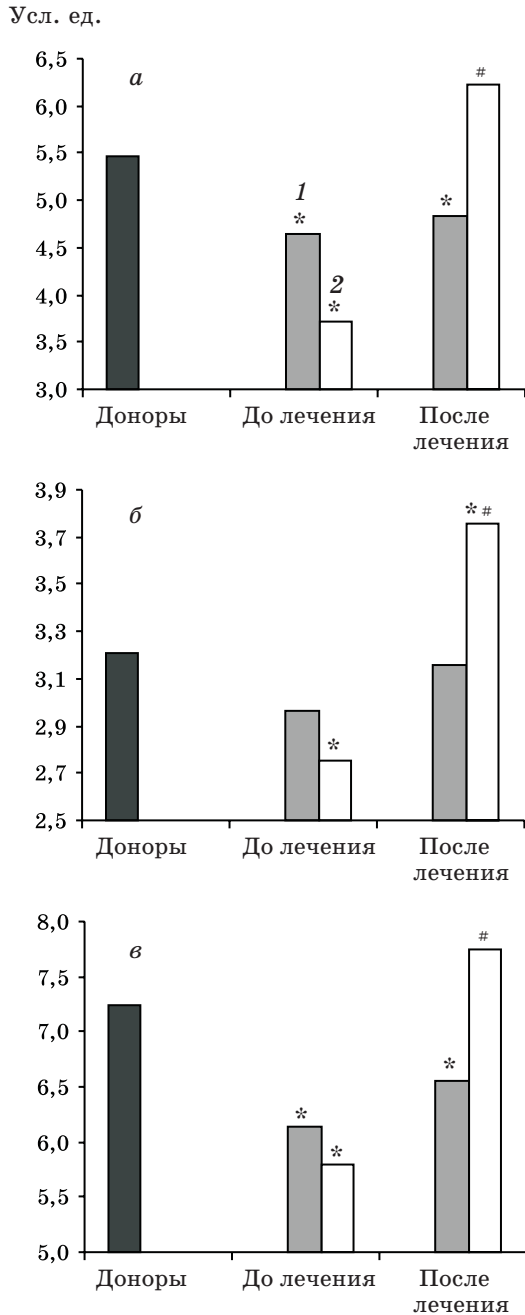


Рис. 2. Активность супероксиддисмутазы (а), каталазы (б) и глутатионпероксидазы (в) в слюне пациентов чернобыльского контингента, перенесших операцию удаления зуба: 1 – стандартные методы хирургической санации; 2 – с включением тиотриазолина

санации полости рта. В этой группе активный рост свежей грануляционной ткани наблюдался уже на 6-е–7-е сутки после начала лечения. Дальнейшее наблюдение за больными показало, что заживление постоперационной раны протекало без каких-либо осложнений.

Изучение исходных показателей ПОЛ во 2-й группе больных показало, что так же, как и в 1-й, происходила активация процессов свободнорадикального окисления, что проявилось в достоверном увеличении ДК и ТБК-активных продуктов ПОЛ в слюне (см. рис. 1). Как и у больных 1-й группы, у больных 2-й группы обнаружены значительные сдвиги в активности ферментов антирадикальной защиты (рис. 2). При этом активность СОД была сниженной на 32,1 %; К – на 17,3 %; ГП – на 20 %.

Результатом хирургической санации полости рта с применением мази тиотриазолина стало значительное снижение активности ПОЛ, что выразилось в достоверном снижении концентрации ДК и ТБК-активных продуктов при сравнении этих показателей до и после лечения (см. рис. 1). При этом содержание ДК снизилось на 31 %, ТБК-активных продуктов ПОЛ – на 62 %, не отличаясь от их содержания в группе доноров.

Активность всех ключевых антирадикальных ферментов значительно повысилась (рис. 2) в сравнении с показателями до лечения. Активность СОД увеличилась на 67,9 %; К – на 36,7 %; ГП – на 33,6 %. Обращает на себя внимание достоверное увеличение активности ферментов не только с наблюдаемой до лечения, но и с показателями активности соответствующих АО-ферментов в группе доноров.

Таким образом, включение мази тиотриазолина в комплекс мероприятий по хирургической санации полости рта у лиц, подвергшихся облучению, приводит к стимуляции процессов заживления лунки удаленного зуба, быстрому восстановлению поврежденных тканей слизистой оболочки полости рта. Мазь тиотриазолина практически не всасывается при аппликации и не поступает в системный кровоток [5]. Это ограничивает количество побочных осложнений, характерных для системного применения лекарственных средств. Отрицательных побочных реакций при аппликации мази тиотриазолина на слизистую не наблюдалось.

Эффективность предлагаемого метода лечения, помимо клинических критериев, подтверждается восстановлением биохимических маркеров повреждения – продуктов ПОЛ, первичных и вторичных. Одним из самых убедительных биохимических показателей эффективности лечения явилось восстановление и повышение активности антирадикальной защиты. Это проявилось в отношении всех ключевых антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы.

Список литературы

1. Комиссаренко С.В., Зак К.П., Мельников О.Ф. и др. Радиация и иммунитет человека. К.: Наук. думка, 1994. 112 с.
2. Куцевляк В.Ф., Мамотюк Е.М., Волков С.Н. и др. Стоматологические аспекты последствий Чернобыльской аварии. Харьков: Прапор, 2005. 272 с.
3. Звягинцева Т.В., Рузин Г.П., Желнин Е.В. Окислительно-антиоксидантные процессы в слизистой полости рта и периферической крови при общем фракционном облучении. Эксперим. і клін. медицина 2003; 2: 160–162.
4. Рузин Г.П., Желнин Е.В., Горголь Н.И. Сравнительная морфология слизистой оболочки полости рта крыс, подвергшихся общему однократному и фракционному облучению. Эксперим. і клін. медицина 2005; 1: 34–39.
5. Компедіум 2004 – лікарські препарати. За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. К.: МОРІОН, 2004: 948.
6. Спектрофотометрическое определение продуктов перекисного окисления липидов. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Под ред. проф. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1997: 48–52.
7. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кварцетина. Вопр. мед. химии 1990; 2: 88–91.
8. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Методические особенности исследования перекисного окисления. Перекисное окисление и радиация. К.: Наук. думка, 1991: 52–76.

СТИМУЛЯЦІЯ РЕГЕНЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У ПОРОЖНИНІ РОТА У ПАЦІЄНТІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОГО КОНТИНГЕНТУ ПРИ АМБУЛАТОРНИХ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАННЯХ**Є.В. Желнін**

Включення препарату «Мазь тіотриазоліну 2 %» до комплексу лікувальних заходів з хірургічної санації амбулаторних стоматологічних хворих, які зазнали дію опромінення, стимулює процеси загоювання тканин порожнини рота. Ефективність лікування, крім клінічних критеріїв, підтверджується поновленням біохімічних маркерів ушкодження (продуктів ПОЛ) та активацією антирадикального захисту у слині.

Ключові слова: опромінення, слизова оболонка порожнини рота, регенерація.

REGENERATIVE PROCESSES STIMULATION IN MOUTH CAVITY AT CHERNOBYL CONTINGENT PATIENTS UNDER OUT-PATIENT SURGICAL INTERVENTION**Ye.V. Zhelnin**

The including of the «Мазь тіотриазоліна 2 %» medicine to the arrangements complex of surgical sanitation of the out-patient stomatology patients, which were undergone by ionizing irradiation, stimulates the mouth cavity regenerative processes. The treatment efficacy is demonstrated both by clinical criteria and biochemical injury markers restoration, such as lipid peroxydation products, and antiradical protection activation in saliva.

Key words: irradiation, mucous membrane of mouth cavity, regeneration.

Поступила 20.09.05

ТЕРАПІЯ

РОЛЬ ГУМОРАЛЬНИХ ФАКТОРІВ
У ФОРМУВАННІ ТЯЖКОСТІ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПОРУШЕНЬ
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ

О.С. Шевченко

Харківський державний медичний університет

Показано, що головна патогенетична роль у формуванні важкості гемодинамічних порушень при ХСН належить чотирьом показникам: внутрішньоклітинному вмісту Ca^{++} , ФНО- α , альдостерону і норадреналіну, тобто чим більше рівень альдостерону, внутрішньоклітинного Ca^{++} , ФНО- α та норадреналіну, тим серйозніше прояви систолічної та діастолічної дисфункції, гіпертрофії лівого шлуночка і дилатації порожнин серця. Встановлено, що головними точками патогенетичного прикладання гуморальних факторів для ФНО- α є діастолічна функція, для норадреналіну і внутрішньоклітинного Ca^{++} – систолічна функція, для альдостерону – дилатація порожнин серця.

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, цитокіни, норадреналін, внутрішньоклітинний кальцій.*

Ремоделювання в патогенезі серцевої недостатності визначається як комплекс процесів, що включають гіпертрофію кардіоміоцитів, зміну форми і збільшення об'єму камер як компенсаторну реакцію для підтримання серцевого викиду [1].

Ведучими патофізіологічними компонентами ремоделювання міокарда лівого шлуночка є некроз і/або апоптоз кардіоміоцитів. У розвитку некрозу важливу роль відіграють нейрогуморальні механізми: надмірна β -адренергічна стимуляція, а також надлишок експозиції ангіотензину II і альдостерону [2]. Важливим наслідком некрозу є зміни функції фібробластів з гіперпродукцією колагенових волокон і розвитком фіброзу, що індукуються гормональними факторами. Апоптоз – це запрограмована загибель клітин, яка відбувається без ознак запального процесу, але асоціюється з підвищенням рівня фактора некрозу пухлин (ФНП- α). Тобто ремоделювання відбувається за умов гіперактивації симпатико-адреналової системи (САС) і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), запальних процесів, які вносять суттєвий вклад в прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН).

Проблема полягає в тому, що механізм гіперактивації нейрогормонів, який «запускається», є необоротним фізіологічним процесом. З часом короткочасна компенсаторна активація тканинних нейрогормональних систем пе-

реходить у свою протилежність – хронічну гіперактивацію, що призводить до прогресування дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) [2].

Відомо, що під впливом надмірної кількості ангіотензину II і альдостерону набуває розвитку фіброз міокарда, погіршуються еластичні властивості серцевого м'яза. Крім того, гіперактивація РААС активує процес апоптозу кардіоміоцитів [3]. Втрата скоротливих елементів знижує пропульсивні здібності міокарда. Фіброз міокарда є основною детермінантою змін його жорсткості і призводить до розвитку як систолічної, так і діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

Метою роботи було прослідити патогенетичну значущість гуморальних чинників у формуванні тяжкості гемодинамічних порушень у хворих на ХСН.

Матеріал і методи. Проведено комплексне обстеження 94 пацієнтів з ХСН II–IV ФК (за класифікацією NYHA), із них ХСН II ФК була у 44 хворих, III ФК – у 32, IV ФК – у 28. Середній вік хворих становив $(66,4 \pm 3,5)$ років. Чоловіки склали 69 % від числа обстежених. Артеріальна гіпертензія в анамнезі була у 92 % хворих, інфаркт міокарда, перенесений більш ніж півроку тому, – у 40 % хворих (серед них Q-інфаркт – 31 %, не Q-інфаркт – 8 %), постійна форма миготливої аритмії – у 19 % хворих. У контрольну групу увійшли 20 практично здорових осіб віком від 38 до 68 років, у середньому $(54,3 \pm 4,4)$ рока.

Ехокардіографію проводили за стандартною методикою, оцінювали кінцево-систолічний об'єм (КСО), кінцево-діастолічний об'єм (КДО) та їх індекси, кінцево-систолічний розмір ЛШ (КСР ЛШ), кінцево-діастолічний розмір ЛШ (КДР ЛШ) та його індекс (КДР ЛШ), фракцію викиду (ФВ), ступінь скорочення передньозаднього розміру в систолу (% Δ S), масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ), відносну товщину стінки (ВТС). Діастолічну функцію оцінювали за допомогою методу доплер-ехокардіографії в імпульсному режимі, датчиком в 3,5 МГц, по показниках трансмітрального діастолічного кровотоку (ТМДК). Визначали максимальну швидкість раннього піку діастолічного наповнення (Е, см/с), максимальну швидкість трансмітрального кровотоку у фазу систоли лівого передсердя (А, см/с), співвідношення максимальних швидкостей раннього і пізнього наповнення (Е/А), час ізвольомічного розслаблення ЛШ (IVRT, с), тривалість уповільнення піку раннього діастолічного наповнення (DT, с). Інтерпретацію показників здійснювали за рекомендаціями Європейської дослідницької групи по діастолічній серцевій недостатності [4].

Концентрації ендотеліну (ЕТ-1), альдостерону, ангіотензину II (АТ-II), норадреналіну визначали методом імуноферментного аналізу за загальноприйнятими методиками. Активність ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), калікреїну і калікреїногену в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом. Рецепторзалежний транспорт кальцію в цитоплазмі тромбоцитів досліджували флюорометричним методом. Серед імунозапальних показників визначали ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-4 імуноферментним методом з використанням наборів «ProCup» (Санкт-Петербург).

Концентрацію дієнових кон'югат (ДК) та малонового діальдегід (МДА) в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом [5]. Для оцінки ступеня окисної модифікації білкових молекул визначали кількість в їх складі карбонільних груп, таких як 2,4-динітрофенілкетогідразони та 2,4-динітрофенілальдогідразони [5]. Вміст даних груп в циркулюючих і тканинних білках вважається раннім, чутливим і доволі стабільним маркером вільнорадикального ушкодження.

Активність супероксиддисмутази визначали спектрофотометричним методом; позаклітинний антиоксидант – церулоплазмін (ЦП) і гаптоглобін – загальноприйнятими методами. Вміст вітамінів А, Е в плазмі крові визначали спектрофотометричним методом.

Досліджували ліпідний спектр крові: загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої, дуже низької та

низької щільності (ЛПВЩ, ЛПДНЩ, ЛПНЩ) сироватки крові ензиматичним методом [6]. Активність ферментів креатинфосфокінази, лактатдегідрогенази, аланінової та аспарагінової амінотрансфераз, лужної фосфатази, γ -глутаматтрансферази визначали уніфікованими клінічними методами на полуавтоматичному аналізаторі PF-901 фірми «Labsystem» (Фінляндія).

Результати клініко-лабораторних досліджень обробили з використанням методів параметричної та непараметричної статистики. Системний аналіз та кількісне моделювання стану функціональних систем, сукупностей досліджуваних ознак проводили методом кореляційних структур [7]. Ступінь лабілізації (синхронізації) зв'язків ознак структури – коефіцієнт лабілізації (K_n) визначали за формулою

$$K_n = \frac{n}{N(N-1)} \times 100\%,$$

де n – сума зв'язків, що утворені кожним елементом структури; N – кількість ознак структури.

Результати та їх обговорення. Для виявлення зв'язків між значеннями гуморальних і гемодинамічних показників у всіх досліджуваних хворих ($n=94$) був проведений кореляційний аналіз. З матриці інтеркореляцій випливає, що між показниками гомеостазу організму хворих і гемодинамічними параметрами є багаточисельні достовірні ($p<0,05$) зв'язки, які свідчать про те, що гуморальні фактори гомеостазу задіяні в патогенезі порушень гемодинаміки у хворих на ХСН.

Перше місце в підсистемі гомеостазу зайняли показники регуляції судинного тонуусу ($K_n=60\%$). В розвитку гемодинамічних порушень у хворих на ХСН роль ендотеліальної дисфункції є значущою [8, 9]. Відомо, що тривала гіперактивація РААС і ендотеліну-1 призводить до вазоконстрикції, підвищення загального периферичного опору судин, гіперперфузії органів і тканин, затримки рідини зі збільшенням об'єму циркулюючої крові, підвищення чутливості міокарда до токсичного впливу катехоламінів. Збільшення перед- і постнавантаження приводить до ремоделювання міокарда і судин, розвитку міокардіального і периваскулярного фіброзу.

Друге місце за значущістю зайняли прозапальні цитокіни ($K_n=38\%$). Їх вплив складається з негативної інотропної дії, ремоделювання серця у вигляді незворотної дилатації порожнин і гіпертрофії кардіоміоцитів, порушення ендотеліалізалежної дилатації артеріол і посилення процесу апоптозу кардіоміоцитів і клітин периферичної мускулатури [10].

Третє місце зайняли ліпіди ($K_n=24,8\%$), вплив яких на гемодинаміку доволі різнома-

нітний. Якщо говорити про ХСН, яка розвилася на фоні ІХС, то роль ліпідів полягає, головним чином, в атерогенних змінах судин. Відомо, що без атерогенних ліпопротеїдів немає атеросклерозу, бо накопичення ЛПНЩ в інтимі артерій та їх модифікація при окисненні приводять до створення антигенів, які активують макрофагальну систему. Тобто відбувається запальна та імунна активація ендотелію з підвищенням експресії молекул адгезії на поверхні клітин, які контактують з кров'ю. Відомо, що модифіковані ЛПНЩ мають високу токсичність, призводять до апоптозу судинних клітин, викликають вазоконстрикторні реакції, тобто сприяють розвитку дисфункції ендотелію. При цьому ендотелій виділяє хемоатрактанти і різні цитокіни, які, як відомо, впливають на ремоделювання міокарда [11].

Гіперхолестеринемія призводить до включення в мембрани клітин холестерину, який пригнічує Na^- , K^- -АТФазу і Ca^- -АТФазу, недостатньо видаляє з клітин іони Ca^{2+} і Na^+ , а також порушує її структуру внаслідок змін складу фосфоліпідів мембрани. Підвищення в крові рівня тригліцеридів, що майже завжди супроводжує гіпертонічну хворобу, відбувається у зв'язку з блокадою активного транспорту ЛПДНЩ через мембрану. Накопичення ЛПДНЩ в крові активує їх гідроліз з вивільненням жирних кислот. Вільні жирні кислоти здатні потрапити в клітину, тільки укорінюючись у мембрану клітин. У мембрані вони створюють локальні ділянки, через які відбувається пасивна дифузія катіонів за градієнтом концентрації. В клітинах зростає рівень Ca^{2+} та Na^+ і зменшується рівень K^+ , і цей дисбаланс катіонів порушує функцію клітин [12]. Кальцієве переобтяження на фоні дефіциту енергії та кисню, тахікардії та підвищеної діастолічної жорсткості міокарда вважається головною причиною прискореної загибелі кардіоміоцитів, зменшення кількості скоротливих елементів і прогресування ХСН.

Що стосується ролі ВРО ліпідів і функції печінки в міжсистемних взаємозв'язках, то вона виявилася незначною та склала 17,0 та 12,7 %. Тобто процеси ПОЛ відіграють одну з головних ролей в первинних механізмах розвитку, але не прогресування захворювання. Відомо, що при гіперхолестеринемії активуються ферментні системи ПОЛ у мікросомах печінки, у мембранах клітин накопичуються гідроперекиси, які знижують мікророзчинність мембран, підвищену холестерином, тобто це компенсаторна реакція організму. Але за умов виснаження антиоксидантної системи і порушення функції печінки цей процес набуває руйнівний характер.

Для виявлення найбільш значущих гуморальних впливів на тяжкість гемодинамічних порушень враховували лише сильні або середньої сили кореляції. З великої кількості гуморальних показників ($n=42$) таких було враховано вісім: альдостерон – 13 кореляцій ($K_{\text{л}}=76,5\%$); ендотелін-1 – 2 ($K_{\text{л}}=11,8\%$); вміст Ca^{++} у тромбоцитах – 15 ($K_{\text{л}}=88,2\%$); ФНП- α – 15 ($K_{\text{л}}=88,2\%$), нор-адреналін – 14 ($K_{\text{л}}=82,4\%$), гаптоглобін – 1 ($K_{\text{л}}=5,9\%$) та церулоплазмін (ЦП-1) – 1 ($K_{\text{л}}=5,9\%$). Фактично головна патогенетична значущість у формуванні тяжкості гемодинамічних порушень у хворих на ХСН належить чотирьом показникам: внутрішньоклітинному вмісту Ca^{++} , ФНП- α , альдостерону та нор-адреналіну. При цьому ці параметри виявили майже тотальну ($K_{\text{л}}=76,5-88,2\%$) взаємодію з гемодинамічними показниками. Виходячи з характеру зв'язків, можна зробити висновок, що чим більшим є рівень альдостерону, Ca^{++} , ФНП- α та нор-адреналіну, тим більші проявлення відмічаються у хворих на систолічну та діастолічну дисфункції, гіпертрофію ЛШ та дилатацію порожнин серця. Отже, серед багатьох гуморальних показників вперше були виявлені найбільш значущі з них в плані патогенезу розвитку тяжкості гемодинамічних порушень.

Встановлена патогенетична роль ФНП- α , яка не уступає ролі альдостерону, внутрішньоклітинного Ca^{++} та нор-адреналіну. Це пояснюється тим, що ФНП- α має функціональне значення при ремоделюванні міокарда. Його довготривалі ефекти проявляються руйнуванням позаклітинного матриксу міокарда, дилатацією шлуночків і гіпертрофією кардіоміоцитів [9].

Слід відзначити, що серед виявлених гуморальних показників три з них (вміст Ca^{++} , нор-адреналін і альдостерон) є у рівній мірі як першопричиною розвитку ХСН, так і наслідком вторинних механізмів ХСН, тобто її тяжкості. І лише ФНП- α в більшому ступені (65,4 %) пов'язаний з вторинними, ніж з первинними (34,6 %), механізмами.

Отже, з використанням методологічного підходу [7] вперше була визначена направленість причинно-слідчих зв'язків розглянутих показників.

Щодо альдостерону, найсильніші зв'язки у нього з КСР ЛШ ($r=0,66$; $p<0,05$), КСО ($r=0,65$; $p<0,05$) та ІКСО ($r=0,65$; $p<0,05$), ФВ ($r=-0,62$; $p<0,05$), тобто альдостерон у найбільшому ступені впливає на дилатацію порожнини і скоротливу діяльність лівого шлуночка. Цей ефект можна пояснити декількома механізмами дії альдостерону: по-перше, збільшенням об'єму циркулюючої крові, по-друге, збільшенням чутливості

м'язових клітин стінок артеріол до вазоактивних сполук, а це вазоконстрикція з підвищенням переднавантаження, по-третє, активацією фібробластів зі значним збільшенням продукції колагену [14]. Отже, фіброз міокарда і його переобтяження об'ємом і тиском призводять до дилатації порожнин серця.

Щодо ФНП- α , то найбільш тісні кореляції встановлено з Е ($r=0,78$; $p<0,05$) та Е/А ($r=0,74$; $p<0,05$), КДО ЛШ і КДР ЛШ ($r=0,70$; $p<0,05$), КСО ЛШ ($r=0,68$; $p<0,05$), тобто з показниками діастолічної дисфункції, а саме з рестриктивним типом, розвиток якого зумовлений дилатацією порожнин серця, наявністю відносної мітральної недостатності і зниженням скоротливої функції міокарда. Механізм реалізації гемодинамічного впливу ФНП- α є предметом спеціальних досліджень. В експерименті [15] встановлено, що гіперекспресія ФНП- α руйнує позаклітинний колагеновий матрикс міокарда, супроводжується дилатацією порожнин серця, гіпертрофією кардіоміоцитів, інтерстиціальною інфільтрацією, фіброзом, зниженням фракції викиду, зменшенням відповіді на β_1 -адренергічні стимули. ФНП- α , збільшуючи виробку вільних радикалів, оксидантів, NO та стимулюючи синтез ангіотензину II, може викликати апоптоз КМЦ. Цей процес вважають основною причиною ремоделювання серцевого м'яза. Встановлений також вплив ФНП- α на серцевий м'яз через активацію металопротеїназ, які відповідні за ремоделювання екстрацелюлярного матриксу [9]. Підвищений синтез колагену може приводити до ремоделювання екстрацелюлярного матриксу і сприяти серцевій недостатності через розвиток гіпертрофії, а потім і дилатації шлуночків. Відбувається зниження показників скоротливої функції міокарда, яке проявляється діастолічною дисфункцією.

Нами встановлено, що рівень норадреналіну, а також внутрішньоклітинного Ca^{++} мав сильний негативний кореляційний зв'язок з ФВ ($r=-0,78$, $p<0,05$ і $r=-0,83$, $p<0,05$) та $\% \Delta S$ ($r=-0,77$, $p<0,05$ і $r=-0,82$, $p<0,05$), тобто зі скорочувальною здатністю міокарда лівого шлуночка. Ці кореляції, можливо, пов'язані з тим, що надмірний рівень норадреналіну зумовлює значну перебудову рецепторного апарату міокарда. Так, кількість β_1 -рецепторів суттєво зменшується через зв'язок

рецепторів з молекулами норадреналіну. При цьому розвивається парадоксальна ситуація: на фоні надлишків норадреналіну знижується скоротлива функція міокарда. До того ж хронічна β -адренергічна стимуляція викликає викид цитокінів, у тому числі і ФНП- α , що в нашому дослідженні підтверджується позитивним кореляційним зв'язком між норадреналіном і ФНП- α ($r=0,59$; $p<0,05$), а цитокіни також викликають зниження фракції викиду.

Довготривала активація САС зумовлює переобтяження мітохондрій кардіоміоцитів кальцієм, що приводить до уповільнення процесів рефосфорилування АДФ, виснаження запасів креатинфосфату і аденозинтрифосфату з подальшим порушенням процесів скорочення.

Отже, нами встановлено, що головними точками патогенетичного впливу гуморальних факторів для ФНП- α є діастолічна функція та дилатація порожнин серця; для норадреналіну та внутрішньоклітинного Ca^{++} – систолічна, а для альдостерону – дилатація порожнин серця.

Отримані дані розширюють наші уявлення про патогенез ХСН і відкривають нові перспективи для корекції цього тяжкого і розповсюдженого захворювання.

Висновки

1. За ступенем інтеграції з гемодинамічними показниками окремі підсистеми гомеостазу організму розподілилися наступним чином: на першому місці показники ендотеліальної функції, потім цитокіни, ліпіди, ПОЛ і останньою є функція печінки.

2. Головна патогенетична значущість у формуванні тяжкості гемодинамічних порушень у хворих на ХСН належить чотирьом показникам: внутрішньоклітинному вмісту Ca^{++} , ФНП- α , альдостерону та норадреналіну. Чим більшим є рівень цих показників, тим суттєвішими є прояви систолічної та діастолічної дисфункції, гіпертрофії лівого шлуночка та дилатації порожнин серця.

3. Встановлено, що головними точками патогенетичного впливу гуморальних факторів для ФНП- α є діастолічна функція та дилатація порожнин серця; для норадреналіну та внутрішньоклітинного Ca^{++} – систолічна функція, а для альдостерону – дилатація порожнин серця.

Список літератури

1. Leri A., Kajstura J., Anversa P. Myocyte proliferation and ventricular remodelling. J. Card. Fail. 2002; 8: 518–525.
2. Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью. Consilium Medicum 1999; 1, 3: 4–12.

3. De Angri N., Fiordaliso F., Latini R. et al. Appraisal of the role of angiotensin II and aldosterone in ventricular myocyte apoptosis in adult normotensive rat. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2002; 34: 1655–65.
4. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Europ. Heart J.* 1998; 19: 990–1003.
5. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекомендации. Под ред. проф. В.Х. Хавинсона. СПб., 2000. 102 с.
6. Шевченко О.С. Хронічна серцева недостатність: антиокисні механізми захисту на етапах декомпенсації захворювання. *Експерим. і клін. медицина* 2005; 3: 65–70.
7. Зосімов А.М., Голік В.П. Системный анализ в медицине. Харьков: Торнадо, 2004. 78 с.
8. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. *Кардиология* 2001; 5: 100–104.
9. Bohm M. Pathophysiology of heart failure today. *Herz* 2002 Mar; 27 (2): 75–91.
10. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов. *Кардиология* 1999; 3: 66–73.
11. Амосова Е.Н. Гиполипидемическая терапия при ишемической болезни сердца. *Укр. кардіол. журн.* 2002; 6: 13–18.
12. Титов В.Н. Нарушение транспорта в клетки насыщенных жирных кислот в патогенезе эссенциальной гипертонии. *Клин. лаб. диагностика* 1999; 2: 3–9.
13. Rauchhaus M., Dohner W., Koloczek V. et al. Systemically measured cytokines are independently predictive for increased mortality in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35, Suppl. A: 1183.
14. Duprez D. Aldosterone and cardiovascular diseases, more than water and salt retention. *Acad. Gen. Belg.* 2002; 64 (3): 225–232.
15. Feuerstein G.Z., Young P.R. Apoptosis in cardiac diseases: stress- and mitogen-activated signaling pathways. *Cardiovasc. Res.* 2000; 87: 560–569.

РОЛЬ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ТЯЖЕСТИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

О.С. Шевченко

Показано, что главная патогенетическая роль в формировании тяжести гемодинамических нарушений при ХСН принадлежит четырем показателям: внутриклеточному содержанию Ca^{++} , ФНО- α , альдостерону и норадреналину, то есть чем выше уровень альдостерона, внутриклеточного Ca^{++} , ФНО- α и норадреналина, тем серьезнее проявления систолической и диастолической дисфункции, гипертрофии левого желудочка и дилатации полостей сердца. Установлено, что главными точками патогенетического приложения гуморальных факторов для ФНО- α является диастолическая функция; для норадреналина и внутриклеточного Ca^{++} – систолическая, для альдостерона – дилатация полостей сердца.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, цитокины, норадреналин, внутриклеточный кальций.

ROLE HUMORAL FACTORS IN FORMATION OF HEMODYNAMICS DYSFUNCTION AT PATIENTS OF CHRONIC HEART FAILURE

O.S. Shevchenko

The aim of research was the study dysfunction of hemodynamics and role humeral factors in formation these changes at the patients with a chronic heart failure. On a degree of integration with hemodynamics parameters separate subsystems of a homeostasis of an organism were divided as follows: on the first place parameters endothelium functions, then cytokines, lipids, the lipid peroxidation, and last function of a liver. The main pathogenetic role in formation of degree hemodynamics infringements at HF belongs to four parameters: to intracellular Ca^{++} , TNF- α , aldosterone and norepinephrine. That is, the more level norepinephrine, intracellular Ca^{++} , TNF- α and aldosterone is more serious than display systolic and diastolic functions, LVH and dilation cavities of heart. It is established, that the main points of the influence pathogenetic humoral factors are for TNF- α – diastolic function, for norepinephrine and intracellular Ca^{++} – systolic function and for aldosterone – dilation cavities of heart.

Key words: heart failure, cytokines, norepinephrine, intracellular calcium.

Поступила 05.09.05

КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ВИРАЖЕНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

С.М. Коваль, І.О. Снігурська, Д.К. Милославський, В.В. Божко

ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», м. Харків

Визначали стан гемодинаміки, вуглеводний та ліпідний обмін у 126 хворих на артеріальну гіпертензію з ознаками метаболічного синдрому і у 44 хворих на артеріальну гіпертензію без проявів метаболічного синдрому. Встановили, що у хворих на повний метаболічний синдром переважають гіпокінетичний тип кровообігу та ексцентричне ремоделювання серця, несприятливі типи добового профілю артеріального тиску. Встановлено також патогенетичний взаємозв'язок як між окремими компонентами синдрому (артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, вираженість інсулінорезистентності, дисліпідемія, активація неспецифічних маркерів запалення), так і їх кількістю. Показано, що хворі з багатокомпонентними формами метаболічного синдрому відносяться до групи надвисокого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, потребують ранньої діагностики і корекції складових метаболічного синдрому.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія.

Метаболічний синдром (МС) – це асоціація таких патологічних станів, як інсулінорезистентність (ІР), ожиріння абдомінального типу, дисліпідемія (ДЛП), артеріальна гіпертензія (АГ), що зумовлені генетично-гормональними факторами та особливостями способу життя людини [1, 2]. Розповсюдженість повного МС перевищує 5 %, неповного, за даними різних авторів, складає від 10 до 20 % [3]. Це захворювання частіше зустрічається у чоловіків, у жінок його частота зростає в період менопаузи [4, 5]. В літературі [6–8] є значна кількість даних про несприятливий прогноз МС: значне підвищення ризику важких серцево-судинних катастроф і смертності. Одним з найважливіших факторів, який зумовлює негативний перебіг у цих хворих, є АГ. Однак клініко-гемодинамічні особливості АГ на тлі МС залишаються недостатньо вивченими, а характер змін добового профілю артеріального тиску (АТ), структурно-функціональна перебудова серця у хворих на АГ в поєднанні з МС різного ступеня вираженості до кінця не з'ясованими.

У зв'язку зі сказаним метою дослідження було вивчення клініко-гемодинамічних і метаболічних особливостей хворих на АГ з різною кількістю компонентів МС.

Матеріал і методи. В умовах спеціалізованого відділення гіпертензій та захворювань нирок Інституту терапії ім. Л.Т. Малої обстежено 126 хворих на АГ II стадії з проявами МС. Контрольну групу склали 44 хво-

рих на АГ II стадії без проявів МС (за класифікацією ВООЗ та рекомендаціями Міжнародного товариства з гіпертензії, 1999 р.) [9]. Середній вік хворих в групі з МС становив (49±6) років, у групі контролю – (44±5) років. У групі з МС чоловіків було 69, жінок – 57, у групі контролю – відповідно 23 та 21. Тривалість гіпертензії серед хворих з МС склала (7,7±0,7) років, серед хворих на АГ – (7,9±0,9) років. Діагноз МС встановлювали згідно з рекомендаціями Національного інституту здоров'я США, 2001 р. [10]. Обов'язковим компонентом МС була наявність АГ. З обстеження були виключені хворі на цукровий діабет.

Хворим здійснювали загальноприйняте клінічне обстеження, проводили спеціальні антропометричні виміри, оцінювали ступінь надлишкової маси тіла або ожиріння за індексом Кетле. Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда оцінювали ехокардіографічним методом за стандартною методикою на апараті «Aloka SSD 280 LS» (Японія) [11]. Добове моніторування АТ проводили з використанням системи АВМР Meditech (Угорщина). Визначали розгорнутий ліпідний профіль: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХСЛПДНЩ), тригліцериди (ТГ) фермента-

тивним методом на апараті «Stat Fax» 303+ (США). Сечову кислоту визначали за допомогою фотометричного урикозного методу на аналізаторі «Humalyzer-2000» (ФРГ), фібриноген – за допомогою уніфікованого гравіметричного методу [12].

Стан вуглеводного обміну оцінювали у хворих за рівнем глюкози крові та інсуліну [13] натще і в умовах перорального глюкозотолерантного тесту. Глюкозу крові визначали фотометричним методом на апараті КФК-2 (Україна). Коефіцієнти інсулінорезистентності розраховували за допомогою алгоритму НОМА (Homeostatic Model Assessment) [14].

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Серед обстежених хворих надлишкова маса тіла спостерігалася у 19 осіб (15 %); абдомінальне ожиріння – у 107 (85 %) хворих з групи МС. В залежності від індексу Кетле ці особи розподілилися за ступенем ожиріння: I ст. – у 32 пацієнтів, II ст. – у 44, III ст. – у 23, IV ст. – у 8 (рекомендації FDA, 2001).

У 59 хворих були виявлені наступні варіанти неповного 3-компонентного МС: АГ+ абдомінальне ожиріння + гіпертригліцеридемія / чи гіпоальфа-холестеринемія або АГ+ абдомінальне ожиріння + гіперглікемія натще; у 37 – по 4 компоненти МС: АГ + абдомінальне ожиріння + гіпертригліцеридемія + гіпоальфа-холестеринемія або АГ + абдомінальне ожиріння + гіпертригліцеридемія + гіперглікемія натще; повний (5-компонентний) МС (АГ + абдомінальне ожиріння + гіпертригліцеридемія + гіпоальфа-холестеринемія + гіперглікемія натще) діагностовано у 11 хворих.

Ознаки ішемічної хвороби серця (ІХС) були виявлені у 38 % хворих з неповним МС та у 51 % – з повним. Порушення ритму та провідності спостерігалася у 27 % хворих при неповному МС і у 34 % – при повному. Ознаки гіперурикемії спостерігались у 15 % при неповному 3-компонентному МС, у 33 % – при 4-компонентному, у 40 % – при повному (5-компонентному).

При аналізі загальноклінічних показників гемодинаміки у хворих групи контролю та АГ з проявами МС вірогідних розбіжностей в показниках систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) встановлено не було: у хворих на АГ без МС – (175±4) та (98±9) мм рт. ст., у групі з МС – (169±9) та (97±5) мм рт. ст. відповідно. Однак хворі на МС, особливо на його багатокомпонентні варіанти, характеризувались значно вищою ЧСС – (89±4) та (76±3) с⁻¹, p<0,05, що слід пов'язувати з активацією ренін-ангіотензинової та

симптоадреналової систем і надлишковою масою тіла або ожирінням.

Отже, серед обстежених хворих на МС найчастіше зустрічались наступні його компоненти: АГ в рамках м'якої та помірної форми, абдомінальне ожиріння (переважно I–II ступеня), ДЛП (гіпертригліцеридемія, гіпоальфа-холестеринемія), гіперглікемія натще.

За даними ультразвукового дослідження, у хворих на повний МС були достовірно більшими товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) на 21,6 % (p<0,01), міжшлуночкової перетинки (ТМШП) на 26,7 % (p<0,01) та діаметр лівого передсердя (ЛП) на 12,1 % (p<0,05), ніж у групі хворих на АГ без МС. Вірогідною була різниця цих показників у хворих на 3- та 5-компонентний МС (p<0,05), табл. 1. Хворі на АГ в рамках 5-компонентного МС мали вірогідно більші кінцево-систолічний та кінцево-діастолічний розміри (КСР, КДР), ніж хворі контрольної групи (p<0,05), табл. 1.

При аналізі типів гемодинаміки у хворих на МС було виявлено гіперкінетичний тип кровообігу у 27 % хворих, гіпокінетичний – у 43 %. Останній тип гемодинаміки зустрічався переважно у хворих на АГ в рамках 4- та 5-компонентного МС (75 % гіпокінетичного типу гемодинаміки було виявлено у цих хворих). При цьому ремоделювання серця у 55 % хворих на МС формувалося за ексцентричним типом (переважно у осіб з 4- та 5-компонентним МС), у 45 % – за концентричним типом.

Фракція викиду (ФВ), яка характеризує насосну функцію міокарда, у осіб з повним синдромом була нижче, ніж у хворих контрольної групи (табл. 1).

Отримані дані відображають ранню несприятливу перебудову геометрії та функції серця у осіб з МС та її взаємозв'язок із компонентністю синдрому.

За даними добового моніторингування АТ, у обстежених хворих на АГ з МС виявлено несприятливі типи добового профілю АТ: «non-dipper» – у 42 % осіб, «night-peakers» – у 12 %; добовий профіль «over-dipper» зареєстровано у 8 % хворих. Аналізуючи результати добового моніторингування АТ в залежності від ступеня вираженості МС, виявили, що у хворих на АГ в рамках 4- та 5-компонентного МС несприятливі добові профілі АТ зустрічались значно частіше, так, «non-dipper» – у 53 % осіб, «night-peakers» – у 21 %, що супроводжувалось значно підвищеною варіабельністю АТ, навантаженням «гіпертензивними величинами» у ранкові часи.

Серед хворих на АГ без проявів МС 73 % мали профіль «dipper», лише 27 % – тип «non-dipper», тобто більш сприятливу ситуацію.

Таблиця 1. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на АГ з різним ступенем вираженості метаболічного синдрому ($M \pm t$)

Показник	Хворі на АГ			
	з 5-компонентним МС (n=11)	з 4-компонентним МС (n=37)	з 3-компонентним МС (n=59)	без МС (контроль) (n=44)
КСР ЛШ, см	3,72±0,06*	3,65±0,11	3,61±0,12	3,58±0,08
КДР ЛШ, см	5,69±0,04*	5,66±0,11	5,59±0,10	5,47±0,06
ЛШ, см	3,89±0,08*	3,64±0,10	3,56±0,09	3,42±0,04
ФВ, %	0,53±0,05*	0,61±0,06	0,62±0,09	0,63±0,08
ТЗСЛЖ, см	1,36±0,07* [#]	1,29±0,10	1,15±0,06	1,08±0,04
ТМПП, см	1,25±0,03* [#]	1,18±0,10	1,07±0,04	1,03±0,02

Примітки. Тут і в табл. 2. $p < 0,05$; * вірогідність різниці показників у порівнянні з контролем; [#] у порівнянні з хворими на 3- та 5-компонентний МС.

Враховуючи той факт, що порушення циркадного ритму з недостатнім зниженням АТ вночі асоціюється з більшою частотою уражень органів-мішеней – перенесених інсультів, більш частим розвитком гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, мікроальбумінурії, більш тяжкий перебіг та несприятливий прогноз у осіб з МС можна вважати частково пов'язаним з порушенням циркадності АТ [4, 6, 15].

Визначення комплексу метаболічних порушень (ліпідний спектр, показники вуглеводного обміну натще та після навантаження глюкозою, НОМА-IR) у хворих на АГ і у осіб з МС дозволило виявити суттєві порушення, особливо серед пацієнтів з багатокомпонентними варіантами синдрому (табл. 2).

Отримані дані свідчать про поглиблення порушень ліпідно-вуглеводного гомеостазу із зростанням кількості компонентів МС. У хворих на 5-компонентний МС, у порівнянні з групою хворих на АГ без МС, значно ви-

щий НОМА-IR, частіше зустрічаються глікемія натще, порушення толерантності до глюкози, дисліпідемія виявляється в порушенні балансу між проатерогенними й антиатерогенними фракціями ліпідів (гіпертригліцеридемія та гіпоальфа-холестеринемія).

За отриманими даними, хворі на 4- та 5-компонентний МС мали підвищений рівень маркерів системного запалення, тобто значні прояви, гіперфібриногенемії, погіршення коагуляційного потенціалу крові у порівнянні з хворими на АГ без МС та з 3-компонентним МС. Так, рівень фібриногену при повному МС був (4,22±0,09) г/л, при 4-компонентному – (3,99±0,10) г/л, при 3-компонентному – (2,77±0,39) г/л, а у хворих на АГ за відсутності МС він складав (2,65±0,48) г/л.

Рівень сечової кислоти, яку вважають одним із проявів МС, зростає із збільшенням кількості компонентів МС і був максимальним у хворих на АГ в рамках повного МС – (595±48) мкмоль/л, достовірно вищим, ніж

Таблиця 2. Ліпідно-вуглеводний метаболізм у хворих на АГ з різним ступенем вираженості метаболічного синдрому ($M \pm t$)

Показник	Хворі на АГ			
	з 5-компонентним МС (n=11)	з 4-компонентним МС (n=37)	з 3-компонентним МС (n=59)	без МС (контроль) (n=44)
ЗХС, ммоль/л	6,12±0,71	6,03±0,65	5,95±0,51	5,78±0,63
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,87±0,14*	0,95±0,18	1,12±0,16	1,23±0,29
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,39±0,05*	3,21±0,13	3,06±0,10	2,92±0,13
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,03±0,12	1,00±0,09	0,85±0,08	0,76±0,11
ТГ, ммоль/л	2,15±0,07* [#]	1,89±0,14	1,65±0,05	1,56±0,14
Глюкоза натще, ммоль/л	6,15±0,04* [#]	5,85±0,07	5,54±0,03	5,35±0,55
Глюкоза через 1 год після ПГТТ, ммоль/л	8,11±0,07 [#]	6,75±0,06	6,42±0,06	6,28±0,71
Глюкоза через 2 год після ПГТТ, ммоль/л	7,71±0,11* [#]	6,92±0,05	5,34±0,07	4,48±0,52
НОМА-IR	5,90±0,05* [#]	5,10±0,12	4,20±0,04	3,10±0,10

у хворих на АГ без МС – (304 ± 21) мкмоль/л ($p < 0,05$), а у хворих на 3-компонентний МС – (357 ± 18) мкмоль/л ($p < 0,05$).

Таким чином, формування МС характеризується активацією симпатико-адреналової системи, ранньою та несприятливою перебуваючою геометрією серця, наявністю прогностично загрозливих добових профілів АТ, низкою гуморальних і метаболічних зрушень (ІР, поглиблення дисбалансу між проатерогенними й антиатерогенними фракціями ліпідів, порушення толерантності до глюкози, активація системного запалення), які замикають хибне коло цього «смертельного квартету». А кожний з компонентів МС, у свою чергу, служить додатковим фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [16].

Висновки

1. Для обстежених хворих, як з повним, так і неповним метаболічним синдромом, були найбільш характерні наявність артеріальної гіпертензії в рамках м'якої та помірної форми і абдомінального ожиріння, переважно І–ІІ ступеня.

Список літератури

1. *Hauner H.* Insulin resistance and the metabolic syndrome—a challenge of the new millennium. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002; 56. Suppl. 1, 3: 25–29.
2. *Мамедов М.Н.* Алгоритмы диагностики и лечения метаболического синдрома в клинико-амбулаторных условиях: Обзор. *Кардиология* 2005; 5: 92–100.
3. *Никитин Ю.П., Казека Г.Р., Симонова Г.И.* Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование). *Кардиология* 2001; 9: 37–40.
4. *Аничков Д.А., Шостак Н.А.* Гипертрофия левого желудочка у женщин с метаболическим синдромом: взаимосвязь с показателями суточного мониторирования артериального давления и уровнем инсулинемии. *Кардиология* 2004; 6: 49–51.
5. *Мясников Г.В.* Структурно-геометрическое и функциональное состояние левого желудочка сердца у больных с метаболическим синдромом. *Врач. дело* 2005; 3: 33–38.
6. *Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т.* Метаболический синдром X. Харьков: Гриф, 2002. 250 с.
7. *Ройтберг Г.Е., Ушакова Т.И., Дорош Ж.В.* Роль инсулинорезистентности в диагностике метаболического синдрома: обзор. *Кардиология* 2004; 3: 94–101.
8. *Антоненко Л.П.* Систолічна і діастолічна функція міокарда та особливості порушень ендотеліальної функції судин у пацієнтів з метаболічним синдромом. *Укр. ревматол. журн.* 2004; 3: 61–64.
9. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J. Hypertens* 1999; 17: 151–185.
10. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285, 19: 2486–97.
11. *Мухарлямов Н.М., Беленков Ю.И.* Ультразвуковая диагностика в кардиологии. М.: Медицина, 1981. 157 с.
12. *Балуда В.П., Баркаган З.С.* Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980: 212–216.
13. Инструкция по применению набора реактивов для определения инсулина в сыворотке крови человека радио-ИНС-ПГ-¹²⁵I. Минск, 2004: 6.
14. *Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28, 4: 412–419.
15. *Перцева Т.О., Осетрова М.С.* Аналіз показників добового моніторингу артеріального тиску та метаболічних змін у хворих на аліментарно-конституційне ожиріння. *Мед. перспективи* 2003; 1: 73–75.
16. European guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in clinical practice. Executive summary. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1601–10.

2. Для хворих на повний метаболічний синдром характерними є гіпокінетичний тип кровообігу та ремоделювання серця за ексцентричним типом (55 % хворих), значна розповсюдженість несприятливих типів добового профілю артеріального тиску (non-dipper і night-peakers), підвищена варіабельність артеріального тиску, навантаження «гіпертензивними величинами» у ранкові часи.

3. Встановлено патогенетичний взаємозв'язок як між окремими компонентами метаболічного синдрому (абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю, порушеннями вуглеводного обміну, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, активацією неспецифічних маркерів запалення), так і їх кількістю.

4. Отримані результати дозволяють віднести осіб з багатокомпонентними формами метаболічного синдрому до групи надвисокого ризику розвитку ішемічної хвороби серця, атеросклерозу, серцево-судинних ускладнень, що потребує ранньої діагностики та корекції складових синдрому.

КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ВЫРАЖЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**С.Н. Коваль, И.А. Снегурская, Д.К. Милославский, В.В. Божко**

Проанализированы состояние гемодинамики, углеводный и липидный обмен у 126 больных артериальной гипертензией с признаками метаболического синдрома и у 44 больных артериальной гипертензией без проявлений метаболического синдрома. Выявлено, что для больных с полным метаболическим синдромом характерны гипокINETический тип кровообращения и эксцентрическое ремоделирование сердца, неблагоприятные типы суточного профиля артериального давления. Установлена патогенетическая взаимосвязь как между отдельными компонентами синдрома (артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, выраженность инсулинорезистентности, дислипидемия, активация неспецифических маркеров воспаления), так и их количеством. Показано, что больные с многокомпонентными формами метаболического синдрома относятся к группе сверхвысокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, требуют ранней диагностики и коррекции составляющих метаболического синдрома.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия

CLINICAL, HAEMODYNAMIC AND METABOLIC INFRINGEMENTS AT PATIENTS WITH THE ARTERIAL HYPERTENSION WITH VARIOUS DEGREE OF EVIDENCE OF THE METABOLIC SYNDROME**S.N. Koval, I.A. Snegurskaya, D.K. Myloslavsky, V.V. Bozhko**

The condition of the haemodynamic, glucose and lipid exchanges at 126 patients with an arterial hypertension with attributes of a metabolic syndrome and at 44 patients with an arterial hypertension without displays of a metabolic syndrome is analyzed. It is revealed, that for patients with a full metabolic syndrome adverse types daily structures of arterial pressure are characteristic hypokinetic type of blood circulation and excentric hearts remodelling. The pathogenetic interrelation as between separate components of a syndrome (an arterial hypertension, abdominal adiposity, expressiveness insulin resistance, dyslipidaemia, activation of nonspecific markers of an inflammation), and their quantity is established. It is shown, that patients with multicomponent forms of a metabolic syndrome concern to group of ultrahigh risk of development of cardiovascular complications, demand early diagnostics and correction of components of a metabolic syndrome.

Key words: arterial hypertension, a metabolic syndrome, abdominal adiposity, insulin resistance, dyslipidaemia.

Поступила 31.08.05

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК И ИНТЕРЛЕЙКИН-6 У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Е.В. Герасименко

Харьковский государственный медицинский университет

Обследовано 65 больных гипертонической болезнью и 14 здоровых лиц. Установлена взаимосвязь между ИЛ-6, С-реактивным белком и возрастом, уровнем артериального давления, абдоминальным ожирением, дислипидемией, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией натощак и после перорального теста толерантности к глюкозе у больных гипертонической болезнью. Уровень ИЛ-6 и С-реактивного белка у больных гипертонической болезнью достоверно выше, чем у здоровых.

Ключевые слова: интерлейкин-6, С-реактивный белок, гипертоническая болезнь, абдоминальное ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность.

Повышение уровня неспецифических маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистой заболеваемости [1–4] и смертности [5].

Интерлейкин-6 относится к классу провоспалительных цитокинов. Он синтезируется, в основном, жировой тканью, стимулирует выработку СРБ [6]. С-реактивный белок относится к пептидам, его молекулярная масса составляет 118 000. Период полувыведения – 19 ч [7]. Последние исследования свидетельствуют, что СРБ может продуцироваться не только печенью, но и атеросклеротическими бляшками в стенке сосудов (особенно мышечными клетками и макрофагами), почками, нейронами, альвеолярными клетками [8–10]. По данным American Heart Association and Centers for Disease Control and Prevention, если СРБ < 1,0 мг/л, то риск развития сердечно-сосудистых заболеваний низкий, при СРБ от 1,0 до 3,0 мг/л – средний, при СРБ > 3 мг/л – высокий [4]. Если СРБ > 10 мг/л, то необходимо исключить наличие активного воспалительного процесса.

В последнее время появляются данные зарубежных авторов [11–13] о том, что СРБ и ИЛ-6 играют большую роль в патогенезе артериальной гипертензии. Повышение артериального давления (АД) наблюдается при уровне СРБ > 1,5 мг/л у пациентов, впервые перенесших ишемический инсульт [14]. Уровни СРБ и ИЛ-6 коррелируют не только с уровнем АД, но и с другими компонентами метаболического синдрома, которые часто сопутствуют артериальной гипертензии, такими как инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия, микроальбуминурия, гиперкоагуляция и др. [15–20]. Одни исследователи считают, что первичными в

этой цепи патогенетических изменений являются гиперлипидемия, инсулинорезистентность и адаптивная гиперинсулинемия, которые влияют на клетки иммунной системы и способствуют развитию метаболической иммунодепрессии [18]. Другие – что именно гипертензия приводит к эндотелиальной экспрессии цитокинов [21] и стимулирует воспаление [22]. Некоторые доказывают, что цепь патогенетических событий начинается с изменений в генотипах СРБ, ИЛ-6, а также других биологически активных веществ [23].

Целью данного исследования было определение корреляционных взаимосвязей между СРБ, ИЛ-6 и возрастом, уровнем систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), индексом массы тела (ИМТ), отношением талии к бедрам (Т/Б), дислипидемией и инсулинорезистентностью у больных ГБ.

Материал и методы. Обследовано 65 больных ГБ и 14 здоровых лиц на базе Центра диагностики и лечения артериальной гипертензии в ГКБ № 11 г. Харькова. Всем пациентам определяли ИМТ, Т/Б для установления наличия и типа ожирения измеряли уровень САД и ДАД, вычисляли среднее и пульсовое артериальное давление (СрАД и PsАД), изучали липидный спектр крови: уровень общего холестерина (ХС_{общ}), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), триглицеридов (ТГ), вычисляли коэффициент атерогенности (КА). Обследуемым проводили пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ, 70 г) с забором крови натощак и после нагрузки для определения уровня глюкозы биохимическим методом и инсулина радиоизотопным методом, вычисляли индекс чувствительности к инсулину (ИЧИ). Для определения маркеров неспецифического воспаления – ИЛ-6 и СРБ – использовали

иммуноферментный анализ с количественной оценкой.

Больные ГБ были разделены на тертили по уровню ИЛ-6 и уровню СРБ. Для ИЛ-6 нижний тертиль составил (9,18–16,83) пг/мл, средний – (16,83–24,48) пг/мл, верхний – (24,48–42,86) пг/мл. Для СРБ нижний тертиль составил (1,19–6,25) мг/л, средний – (6,25–11,32) мг/л, верхний – (11,32–16,38) мг/л.

Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Уровень ИЛ-6 и СРБ у больных артериальной гипертензией достоверно выше, чем у здоровых волонтеров. Так, ИЛ-6 у здоровых составил (4,41±0,52) пг/мл, у больных ГБ – (21,29±0,90) пг/мл ($p_{\text{ИЛ-6}} < 0,0001$); СРБ – (1,86±0,32) и (7,46±0,52) мг/л ($p_{\text{СРБ}} < 0,0001$) соответственно.

Нами получена четкая взаимосвязь провоспалительного цитокина ИЛ-6 и СРБ с возрастом ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$) у больных ГБ (табл. 1 и 2), что имеет подтверждение и в исследованиях авторов [3, 16, 24].

Уровень СРБ был выше в верхней тертили ИЛ-6, чем в средней и нижней ($p_1 < 0,001$), а уровень ИЛ-6 выше в верхней тертили СРБ,

чем в средней и нижней ($p_2 < 0,05$). Это объясняется тем, что ИЛ-6 напрямую стимулирует выработку СРБ печенью. Уровень САД, ДАД, СрАД и РсАД, по нашим данным, был достоверно выше в верхних тертилях ИЛ-6 и СРБ, чем в средних и нижних ($p_{1 \text{ САД, ДАД, СрАД}} < 0,001$; $p_{1 \text{ РсАД}} < 0,05$), ($p_{2 \text{ САД, ДАД, РсАД}} < 0,001$), табл. 1 и 2. Это также находит подтверждение в ряде других исследований. Например, в работе [12] установлена статистически значимая положительная корреляция уровня ИЛ-6 с САД, ДАД, СрАД и РсАД у здоровых. В исследовании [14] у больных первичным острым инсультом выявлена тесная корреляционная связь между уровнем СРБ и САД, но не ДАД, СрАД и РсАД. Достоверное повышение САД и РсАД при увеличении уровня СРБ установлено у больных ГБ авторами [25]. Тем не менее в работе [24] положительная корреляция между СРБ и САД и РсАД у гипертензивных пациентов не имела статистической значимости.

Факт взаимосвязи факторов неспецифического воспаления и уровня артериального давления разные ученые объясняют по-своему. Так, авторы [26] утверждают, что ИЛ-6 индуцирует чрезмерную регуляцию экспрессии гена ангиотензин-1-рецепторов у мышей.

Таблица 1. Динамика клинических и лабораторных показателей у больных гипертонической болезнью в зависимости от уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6)

Клинические и лабораторные показатели	Тертили ИЛ-6, ($M \pm m$) пг/мл			ANOVA p_1	p
	9,18–16,83	16,83–24,48	24,48–42,86		
Возраст, лет	55,83±1,56	56,63±1,30	61,00±1,77	0,0490	<0,05
СРБ, мг/л	4,66±0,48	7,39±0,79	7,66±0,79	0,0098	<0,001
САД, мм рт. ст.	149,10±2,34	156,91±1,44	161,36±2,89	0,0011	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	90,41±1,37	95,63±0,92	97,50±1,91	0,0023	<0,001
СрАД, мм рт. ст.	109,43±1,40	115,92±1,08	116,02±1,69	0,0012	<0,001
Пульс АД, мм рт. ст.	56,89±1,88	61,56±1,43	62,71±1,75	0,0470	<0,05
ИМТ, см/кг ²	27,72±0,90	29,36±0,63	32,06±1,31	0,0124	<0,05
Т/Б, усл. ед.	0,91±0,01	0,92±0,01	0,94±0,02	0,3967	
ТГ, ммоль/л	1,17±0,08	1,79±0,14	1,80±0,16	0,0031	<0,001
ХС _{общ} , ммоль/л	4,94±0,22	5,35±0,21	5,37±0,20	0,3010	
ХСЛПВП, ммоль/л	1,55±0,12	1,17±0,11	1,03±0,10	0,0067	<0,001
КА, усл. ед.	3,13±0,40	4,86±0,45	4,91±0,55	0,0114	<0,05
Базальная глюкоза, ммоль/л	4,98±0,20	5,05±0,15	4,73±0,12	0,3100	
Базальный инсулин, мкЕд/мл	10,37±1,41	12,80±0,85	16,16±0,87	0,0012	<0,001
Базальный ИЧИ, усл. ед.	10,34±1,30	6,21±0,72	5,27±0,42	0,0006	<0,001
Глюкоза после ПТТГ, ммоль/л	6,00±1,12	5,64±0,27	5,92±0,33	0,6600	
Инсулин после ПТТГ, мкЕд/мл	48,08±6,23	59,07±7,87	73,92±6,36	0,0430	<0,05
ИЧИ после ПТТГ, усл. ед.	3,09±0,40	1,76±0,24	1,67±0,20	0,0025	<0,001

Таблица 2. Динамика клинических и лабораторных показателей у больных гипертонической болезнью в зависимости от уровня С-реактивного белка (СРБ)

Клинические и лабораторные показатели	Тертили СРБ, ($M \pm m$) мг/л			ANOVA p_2	p
	1,19–6,25	6,25–11,32	11,32–16,38		
Возраст, лет	56,77±1,12	61,07±1,70	61,50±2,19	0,0465	<0,05
ИЛ-6, пг/мл	17,13±0,98	19,40±1,44	22,78±1,22	0,0128	<0,05
САД, мм рт. ст.	148,58±1,88	153,19±2,28	157,17±2,48	0,0310	<0,05
ДАД, мм рт. ст.	91,79±0,94	94,61±1,11	94,67±1,43	0,1091	
СрАД, мм рт. ст.	110,83±1,11	112,69±1,21	115,71±1,47	0,0489	<0,05
Пульс АД, мм рт. ст.	56,96±1,30	59,00±1,90	62,69±1,74	0,0455	<0,05
ИМТ, см/кг ²	27,61±0,77	28,82±0,87	31,71±1,39	0,0170	<0,05
Т/Б, усл. ед.	0,91±0,01	0,93±0,01	0,96±0,01	0,0334	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,71±0,12	1,67±0,21	1,72±0,15	0,9806	
ХС _{общ} , ммоль/л	5,06±0,17	5,34±0,26	6,27±0,27	0,0007	<0,001
ХСЛПВП, ммоль/л	1,37±0,13	1,31±0,15	1,19±0,10	0,6318	
КА, усл. ед.	3,25±0,29	3,31±0,45	4,89±0,49	0,0077	<0,001
Базальная глюкоза, ммоль/л	4,95±0,12	4,93±0,17	4,94±0,22	0,9965	
Базальный инсулин, мкЕд/мл	13,55±0,92	12,56±0,93	12,78±0,80	0,7120	
Базальный ИЧИ, усл. ед.	5,70±0,48	5,71±0,82	6,65±0,59	0,4044	
Глюкоза после ПТТГ, ммоль/л	7,02±0,54	7,11±0,73	6,77±0,46	0,9400	
Инсулин после ПТТГ, мкЕд/мл	53,48±5,26	69,84±8,58	91,32±15,62	0,0221	<0,05
ИЧИ после ПТТГ, усл. ед.	2,38±0,28	2,00±0,34	1,81±0,22	0,3640	

Это ведет к повышению ангиотензин-II-стимулированной вазоконстрикции, высвобождению свободных радикалов *in vitro* и *in vivo* и развитию эндотелиальной дисфункции. Тем не менее есть данные, что инфузия ИЛ-6 не вызывает вазоконстрикции или гипертензии [27]. Авторы [28] доказали, что СРБ значительно снижает активность эндотелиальной синтазы оксида азота, что приводит к нарушению NO-зависимой вазодилатации. Результаты других экспериментальных исследований свидетельствуют, что повышение АД приводит к активации эндотелия и экспрессии цитокинов [21].

В результате проведенного нами исследования установлена взаимосвязь между маркерами неспецифического воспаления (ИЛ-6 и СРБ) и абдоминальным ожирением и дислипотеидемией. Индекс массы тела в верхних тертилях ИЛ-6 и СРБ был достоверно выше, чем в средних и нижних ($p_{1,2} < 0,05$), табл. 1, 2. Показатель абдоминального типа строения подкожно-жировой клетчатки (отношение Т/Б) был выше в верхней тертиль ИЛ-6, чем в средней и нижней, однако различие недостоверно ($p_1 > 0,05$), и был достоверно выше в верхней тертиль СРБ, чем в средней и нижней ($p_2 < 0,05$). Уровень триглице-

ридов статистически значимо отличался в верхней тертиль ИЛ-6 (положительная взаимосвязь) по сравнению со средней и нижней тертилями ($p_1 < 0,001$). Уровень общего холестерина статистически значимо был выше в верхней тертиль СРБ по сравнению со средней и нижней ($p_2 < 0,001$). Уровень ХСЛПВП был максимальным в нижней тертиль ИЛ-6 ($p_1 < 0,001$). Коэффициент атерогенности имел статистически значимую положительную корреляцию с ИЛ-6 ($p_1 < 0,05$) и СРБ ($p_2 < 0,001$), табл. 1 и 2. Взаимосвязь ожирения и СРБ была также установлена в исследовании [17]. В исследовании [16] доказана статистически значимая ($p < 0,0001$) положительная корреляция между СРБ и ИМТ, объемом талии и уровнем ХС_{общ}. Авторы [20, 29] указывают на четкую корреляцию между ИЛ-6 и ожирением. Авторы [24] также получили статистически значимую ($p < 0,05$) отрицательную корреляционную взаимосвязь между уровнем СРБ и ХСЛПВП.

Что же касается взаимосвязи маркеров воспаления и углеводного обмена, нами были получены следующие результаты: базальный инсулин и инсулин после ПТТГ был выше в верхней тертиль ИЛ-6, чем в средней и нижней ($p_{1\text{ базал инс}} < 0,001$; $p_{1\text{ инс после ПТТГ}} < 0,05$).

Индекс чувствительности к инсулину базальный и после ПТТГ был меньше в верхней тертили ИЛ-6, чем в средней и нижней ($p_{1 \text{ базал ИЧИ}} < 0,001$; $p_{1 \text{ ИЧИ после ПТТГ}} < 0,001$). СРБ имел достоверную корреляцию с уровнем инсулина после ПТТГ ($p_{2 \text{ инс после ПТТГ}} < 0,05$). Наши данные согласуются с данными литературы. Авторы [24] указывают, что СРБ положительно коррелирует даже с уровнем базальной глюкозы ($p < 0,05$). В многоцентровом популяционном исследовании IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) установлена тесная взаимосвязь между СРБ и ожирением (ИМТ, объемом талии), чувствительностью тканей к инсулину, базальным инсулином и проинсулином [30].

ИЛ-6, по мнению авторов [31], стимулирует работу гипоталамо-гипофизарно-адренальной системы, что приводит к повышению уровня кортикостероидов в крови и впоследствии к инсулинорезистентности. Автором [32] высказано предположение, что инсулинорезистентность является связующим звеном между воспалением и развитием всех компонентов метаболического синдрома,

в том числе гипертензии, абдоминального ожирения, дислипидемии, гиперинсулинемии.

Выводы

У больных гипертонической болезнью повышен уровень ИЛ-6 и СРБ по сравнению со здоровыми. Уровень ИЛ-6 тесно коррелирует с уровнем СРБ. Маркеры неспецифического воспаления, а именно ИЛ-6 и СРБ, имеют статистически значимую взаимосвязь с возрастом, уровнем артериального давления, абдоминальным ожирением, дислипидемией, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией натощак и после перорального теста толерантности к глюкозе у больных гипертонической болезнью, что подтверждает основные положения взаимосвязи воспаления и артериальной гипертензии, ее формирования и сопутствующих метаболических проявлений. Необходимо проведение многоцентровых рандомизированных исследований С-реактивного белка и интерлейкина-6 у больных гипертонической болезнью для разработки новых методов патогенетического лечения артериальной гипертензии.

Список литературы

1. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 836–843.
2. Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J., Hennekens C.H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767–72.
3. Koenig W., Sund M., Frohlich M. et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONIKA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237–242.
4. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363–369.
5. Harris T.B., Ferrucci L., Tracy R.P. et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am. J. Med.* 1999; 106: 506–512.
6. Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A. et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 4196–200.
7. Thomsson D., Pepys M.B., Wood S.P. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 1999; 7: 169–177.
8. Calabro P., Willerson J.T., Yeh E.T. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003; 108: 1930–1932.
9. Jabs W.J., Logering B.A., Gerke P. et al. The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. *Eur. J. Immunol.* 2003; 33: 152–161.
10. Dong Q., Wright J.R. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *J. Immunol.* 1996; 156: 4815–20.
11. Sesso H.D., Buring J.E., Rifai N. et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945–2951.
12. Chae C.U., Lee R.T., Rifai N., Ridker P.M. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001; 38: 399–403.
13. Lee D.L., Leite R., Fleming C. et al. Hypertensive response to acute stress is attenuated in Interleukin-6 Knockout Mice. *Hypertension* 2004; 44, 3: 259–263.
14. Napoli M.D., Papa F. Association between blood pressure and C-reactive protein levels in acute ischemic stroke. *Hypertension* 2003; 42, 6: 1117–23.
15. Fernandez-Real J.M., Vayreda M., Richart C. et al. Circulating Interleukin-6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1154–59.
16. Staveling E.M., Bakker S.J.L., Hillege H.L. et al. C-reactive Protein modifies the relationship between blood pressure and microalbuminuria. *Hypertension* 2004; 43, 4: 791–796.
17. Visser M., Bouter L.M., Meguillan G.M. et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131–35.

18. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Нарушения иммунологических показателей у больных с синдромом инсулинорезистентности. Кардиология 2001; 8: 54–58.
19. Талаева Т.В., Братусь В.В. Системное воспаление как причина нарушений обмена липопротеидов и развития инсулинорезистентности. Эксперим. кардиология 2001; 69–74.
20. Ковалева О.Н., Герасименко Е.В. Ожирение как один из компонентов метаболического синдрома. Врач. практика 2004; 4: 57–63.
21. Liu Y., Liu T., Mc. Carron R.M. et al. Evidence for activation of endothelium and monocytes in hypertensive rats. Am. J. Physiol. 1996; 270, 2: 2125–31.
22. Kranzhofer R., Schmidt J., Pfeiffer C.A.H. et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999; 19: 1623–29.
23. Flex A., Gaetani E., Papaleo P. et al. Proinflammatory genetic profiles in subjects with history of ischemic stroke. Stroke 2004; 35, 10: 2270–75.
24. Hashimoto H., Kitagawa K., Hougaku H. et al. Relationship between C-reactive protein and progression of early carotid atherosclerosis in Hypertensive Subjects. Stroke 2004; 35, 7: 1625–30.
25. Engstrom G., Janzon L., Berglund G. et al. Blood pressure increase and incidence of hypertension in relation to inflammation – sensitive plasma protein. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002; 22: 2054–58.
26. Wassmann S., Stumpf M., Strehlow K. et al. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. Circ. Res. 2004; 94, 4: 534–541.
27. Preiser S.C., Schmartz D., Van der Linden P. et al. Interleukin-6 administration has no acute hemodynamic or hematologic effect in the dog. Cytokine 1991; 3: 1–4.
28. Venugopal S.K., Devaraj S., Yuhanna I., Shaul P., Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. Circulation 2002; 106: 1439–41.
29. Bastard J.P., Jardel C., Delattre J. et al. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. Circulation 1999; 99: 2221–22.
30. Festa A., D'Agostino R.Jr., Howard G. et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000; 102: 42–47.
31. D'Avio A., Angeli A. Cytokines and type II diabetes mellitus. J. Am. Med. Assoc. 2001; 286: 2233.
32. Das U.N. Is Metabolic Syndrome X an inflammatory condition? Exp. Biol. Med. 2002; 227: 989–997.

С-РЕАКТИВНИЙ БІЛОК ТА ІНТЕРЛЕЙКІН-6 У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

О.В. Герасименко

Обстежено 65 хворих на гіпертонічну хворобу та 14 здорових осіб. Установлений взаємозв'язок між ІЛ-6, С-реактивним білком і віком, рівнем артеріального тиску, абдомінальним ожирінням, дисліпідемією, інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією натще та після перорального тесту толерантності до глюкози у хворих на гіпертонічну хворобу. Рівень ІЛ-6 і С-реактивного білка у хворих на гіпертонічну хворобу достовірно вищий, ніж у здорових.

Ключові слова: інтерлейкін-6, С-реактивний білок, гіпертонічна хвороба, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, інсулінорезистентність.

C-REACTIVE PROTEIN AND INTERLEUKIN-6 IN HYPERTENSIVE PATIENTS

О.В. Gerasymenko

65 hypertensive patients and 14 healthy persons have been examined. Obtained data show strong correlation between IL-6, CRP and age, blood pressure, abdominal obesity, dyslipidemia, insulin resistance, fasting hyperinsulinemia and after OTTG in hypertensive patients. IL-6 and CRP levels was higher at patients as compare to healthy persons.

Key words: interleukin-6, C-reactive protein, hypertension, abdominal obesity, dyslipidemia, insulin resistance.

Поступила 07.09.05

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ БІСОПРОЛОЛУ-РАТІОФАРМУ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ

*Н.К. Александрова, О.В. Сокруто, Л.О. Лісунова**

Харківський державний медичний університет

**Харківська обласна клінічна лікарня*

Вивчена клінічна ефективність використання бісопрололу-ратіофарму при ГХ за допомогою аналізу показників добового профілю АТ, даних ЕхоКГ (вивчені функціональні показники лівого шлуночка, показники системної гемодинаміки). Доведено, що бісопролол-ратіофарм ефективно цілодобово понижує АТ у хворих на гіпертонічну хворобу похилого віку. Препарат не змінює природного циркадного ритму коливань АТ і зменшує його варіабельність. Зниження АТ відбувається за рахунок зменшення серцевого викиду. При 8-тижневому лікуванні не відмічалось негативного впливу бісопрололу-ратіофарму на вуглеводний та ліпідний спектр крові. Прийом препарату 1 раз на добу підвищує піддатливість до лікування пацієнтів похилого віку.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, похилий вік, лікування, бісопролол-ратіофарм.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є одним з найпоширеніших захворювань, незважаючи на всі зусилля, спрямовані на поліпшення її діагностики та лікування [1, 2]. Лікування хворих на ГХ має на меті не тільки зниження та стабілізацію артеріального тиску (АТ), але й збільшення виживаності та поліпшення якості життя внаслідок усунення клінічної симптоматики та розвитку побічних ефектів терапії. У більшості пацієнтів антигіпертензивна терапія повинна проводитись ступінчасто, нормалізація рівня АТ повинна досягатися поступово, протягом декількох тижнів, антигіпертензивне лікування призначається переважно пожиттєво [3]. Антигіпертензивна терапія знижує ризик серцево-судинної захворюваності та смертності у хворих похилого віку незалежно від того, мають вони систолодіастолічну чи ізольовану систолічну артеріальну гіпертензію (АГ). В Рекомендаціях Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ЄТГ-ЄТК) 2003 р. щодо терапевтичної тактики АГ у хворих похилого віку β -адреноблокатори (β -АБ) розглядаються як препарати першої лінії, поряд з діуретиками [3, 4]. При старінні через зменшення вмісту ферментів печінки та їх активності значно порушується метаболізм лікарських препаратів, у тому числі і β -АБ, внаслідок чого подовжується період їх напіввиведення і збільшується ризик розвитку побічних негативних реакцій [4]. Із урахуванням цього хворим АГ похилого віку доцільно вводити невеликі дози антигіпертензивних препаратів. Вказані положення перекликаються з Рекомендаціями ЄТГ-ЄТК (2003), в яких пропонується починати лікування АГ з низьких доз одного або комбінації двох препаратів [3, 5].

Між представниками класу β -АБ існують певні відмінності, тому до їхнього призначення необхідно підходити диференційовано, з урахуванням наступних характеристик: кардіоселективності, ліпофільності, наявності внутрішньої симпатичної активності (ВСА), мембраностабілізуючих і вазодилатуючих властивостей, а також тривалості дії та кратності прийому. В нашому дослідженні використовувався кардіоселективний β -АБ – бісопролол-ратіофарм, що не має ВСА [6, 7].

Бісопролол є препаратом з унікальною фармакокінетикою, визначальними рисами якої є високий рівень всмоктування у травному каналі (90 %), що не залежить від прийому їжі, практична відсутність ефекту «першого проходження» (менше 10 %), тривалий період напіввиведення (10–12 год) і збалансований кліренс (50 % препарату виводиться в незмінному вигляді, 50 % – у метаболізованому). Ці властивості дозволяють призначати бісопролол 1 раз на добу, застосовувати його незалежно від прийому їжі. Збалансований кліренс і низький рівень зв'язування з білками сироватки крові (до 30 %) забезпечують низьку варіабельність концентрації препарату у пацієнтів і задовільне перенесення хворими різного віку. Бісопролол не має ВСА, не належить виключно до гідрофільних чи ліпофільних β -АБ, у ньому поєднані кращі характеристики обох груп [8, 9].

Метою роботи було підвищення ефективності лікування ГХ у хворих похилого віку з використанням бісопрололу-ратіофарму (Ratiopharm, Німеччина) шляхом вивчення його впливу на рівень АТ і ЧСС, показники центральної гемодинаміки, толерантності до фізичного навантаження, показники вуглеводного та ліпідного обміну.

Матеріал і методи. Під спостереженням в кардіологічному відділенні Харківської обласної клінічної лікарні протягом 8 тижнів знаходилось 32 пацієнти похилого віку (11 жінок і 21 чоловік) з ГХ II стадії (за класифікацією ВООЗ). Середній вік хворих – $(63,1 \pm 1,53)$ роки, тривалість захворювання – $(17,4 \pm 1,33)$ роки. Критеріями виключення зі спостереження були симптоматична АГ, клапанні вади серця, ендокринні захворювання, бронхіальна астма, атріовентрикулярна блокада II–III ступеня, брадикардія (ЧСС < 50 уд/хв), недостатність кровообігу III–IV класу (NYHA). Контрольну групу склали 10 здорових осіб того ж віку.

Дослідження включало збір скарг і анамнезу, фізикальне обстеження, ЕКГ – в 12 стандартних відведеннях, загальний та біохімічний (глюкоза та ліпідний спектр) аналізи крові та сечі, добуве моніторування АТ на апараті «АВРМ-04» (фірма «Meditech», Угорщина), ЕхоКГ на апараті «Acuson» (фірма Secuioa, США), Холтеровське моніторування ЕКГ на апараті ЕС-ГО (фірма «Meditech», Угорщина) [10–14].

Бісопролол призначали 1 раз на добу в дозі 5 мг протягом 4 тижнів; якщо АТ адекватно не знижувався, дозу підвищували до 10 мг протягом ще 4 тижнів.

Аналізували такі показники добового профілю АТ: середній АТ за добу, день, ніч, «навантаження тиском» за індексом часу АГ (відсотка вимірювань, що перевищує вдень 140/90 мм рт. ст., вночі 120/80 мм рт. ст.), варіабельності АТ, стандартне відхилення та амплітуду за день, ніч, добу. Систолічну функцію міокарда визначали за кінцево-систолическим індексом скорочення (ІС) та швидкості зростання тиску в лівому шлуночку (ЛШ) – dp/dt : $ІС = КСТ/КСО$, де КСТ – кінцево-систолический тиск в ЛШ.

Для оцінки систолічної та діастолічної функції серця виміряли період ізовольомічного скорочення (IVCT), період ізовольомічного розслаблення (IVRT) і час викиду крові із ЛШ (ЕТ); розраховували індекс функції міокарда (ІФМ), а також внутрішньосистолический показник (ВСП): $ВСП = E/S_m \cdot 100$ (%), де S_m – механічна систола = $IVCT + E$ та індекс напруги міокарда (ІНМ) = $IVCT/(IVCT + E) \cdot 100$ (%). Масу міокарда (ММ) та індекс маси міокарда (ІММ) розраховували за стандартними формулами.

Обстеження проводили до та після 8-тижневого курсу лікування. Протягом цього часу хворі знаходились під наглядом лікаря, самостійно вели щоденник, у якому відмічали рівень АТ, пульс і самовідчуття.

Результати та їх обговорення. При надходженні до клініки хворі скаржились на го-

ловний біль (21 особа), запаморочення (9), шум у вухах (5), серцебиття та перебої в роботі серця (23), біль у ділянці серця (16), пастозність гомілок і стоп наприкінці дня (4), слабкість і втоми (13), порушення сну (4).

Параметри добового моніторування АТ свідчили про підвищення середніх показників САТ, ДАТ та ЧСС за добу, день, ніч. Відмічалось збільшення стандартного відхилення, що відображало варіабельність АТ. Ступінь нічного зниження АТ був у межах 10–20 % (15,2 % для САТ і 12,2 % для ДАТ), що дозволило віднести цю групу хворих до «dipper» – хворих з нормальним циркадним ритмом.

На початку дослідження був виявлений гіперкінетичний тип центральної гемодинаміки з вірогідним (у порівнянні з контролем) збільшенням серцевого індексу (СІ), ударного індексу (УІ) та ЧСС. За даними ЕхоКГ, було відмічено вірогідне збільшення розмірів і об'ємів ЛШ (КСР, КДР, КСО та КДО) у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$), а також збільшення СІ на 24 % ($p < 0,05$). Збільшення КДО направлено на підтримку ударного об'єму (УО). В результаті фракція викиду (ФВ) була достовірно нижчою за аналогічний показник у контролі на 11 % ($p < 0,05$), а УІ вищий на 7,5 % ($p < 0,05$). Спостерігалось незначне збільшення загального периферійного опору судин (ЗПОС), однак останні дані були статистично невірогідні ($p > 0,01$). Відмічено збільшення ІНМ, що свідчило про збільшення фази напруги. Показники скорочувальної функції міокарда – КСТ/КДО та dp/dt – відображали її зниження. Величина ІФМ вірогідно підвищувалась, що свідчило про порушення як систолічної, так і діастолічної функції ЛШ. У обстежених хворих на тлі підвищеної ЧСС відмічена вірогідно більш виражена дилатація ЛШ у порівнянні з контрольною групою (КСР, КДР), що супроводжувалось подальшим збільшенням КДО (табл. 1). Збільшення розміру порожнини, поряд з підсиленням скорочень міокарда, згідно з законом Франка–Старлінга зумовлює зростання навантаження на міокард.

Після закінчення курсу монотерапії бісопрололом у більшості хворих (85 % випадків) відмічалось поліпшення загального самовідчуття та зникнення ряду клінічних симптомів. Скарги на перебої в роботі серця та серцебиття зникли повністю у всіх хворих, кардіалгії регресували у 82 % випадків, головний біль – у 83 %, запаморочення зникли або зменшились у 83,1 % пацієнтів.

Препарат добре переносили всі хворі, нових скарг не з'явилося, не було випадків відміни ліків.

Таблиця 1. Показники центральної гемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) похилого віку до та після курсу лікування бісопрололом

Показник	Контрольна група (n=10)	Хворі на ГХ (n=32)	
		до лікування	після лікування
КСР, см	2,27±0,01	3,52±0,04*	2,52±0,03**
КДР, см	4,32±0,02	5,32±0,07*	4,98±0,05**
КСО, мл	43,70±2,60	52,09±1,77*	47,04±1,63**
КДО, мл	99,70±2,40	135,41±4,64*	113,39±3,61**
УО, мл	57,80±3,20	83,30±3,38*	76,29±3,18**
КСТ/КСО, ум. од.	2,80±0,11	2,21±0,90*	2,64±0,20**
ФВ, %	65,00±2,50	61,08±2,34	63,30±2,22**
ІФМ, ум. од.	0,38±0,01	0,50±0,02*	0,41±0,02**
ВСП, %	83,50±0,70	80,77±1,46*	82,00±0,60**
ІНМ, %	16,10±0,40	19,77±1,46*	17,30±0,9**
Товщина міжшлунк. перетинки, см	0,79±0,01	1,08±0,03*	0,86±0,04**
Товщина задньої стінки ЛШ, см	0,94±0,02	1,050±0,015*	0,980±0,011**
ММ ЛШ, г	128,50±4,90	253,77±11,46*	192,00±3,60**
ІММ ЛШ, г/м ²	115,60±2,41	133,70±4,37*	121,20±2,90**
УІ, мл/м ²	41,20±1,10	42,90±2,38*	39,70±2,47**
СІ, л/хв·м ²	2,79±0,04	3,31±0,23*	2,67±0,20**
ЗПОС, дин/с·см ⁻⁵	1255,9±103,4	1043,4±82,0	1137,7±57,8
АТ середній (доба), мм рт. ст.	82,30±0,50	108,20±1,20*	97,70±1,60**
Середньодобове ЧСС, уд/хв	66,90±1,20	80,38±0,83*	67,90±1,07**

Примітка. $p < 0,05$; * вірогідність різниці порівняно з контролем; ** вірогідність різниці до та після лікування.

В процесі лікування було виявлено вірогідну антигіпертензивну дію бісопрололу: препарат впливав на показники як САТ, так і ДАТ. Середньодобовий САТ знизився на 16,6 %; середньодобовий ДАТ – на 13,1 %, при цьому найбільш знижувався середньоденний САТ – на 17,1 %. Відмічалось також достовірне зменшення показників стандартного відхилення та амплітуди коливань САТ і ДАТ, що свідчить про нормалізацію варіабельності АТ (табл. 2).

Однією з вимог до сучасних антигіпертензивних препаратів є збереження нормального добового ритму коливань АТ. При лікуванні бісопрололом циркадний ритм САТ і ДАТ не вийшов за межі групи «dipper» (добовий індекс склав 12,2 та 12,8 % відповідно). Це є важливою особливістю препарату, який на тлі вираженої антигіпертензивної дії не змінює нормальний добовий ритм коливань АТ. В процесі лікування бісопрололом вірогідно зменшилось «навантаження тиском» (за індексом часу). Так, частка вимірювань денного САТ, що перевищував норму, зменшилась з 79 до 41 %, вночі – з 59,2 до

21,5 % ($p < 0,05$), за добу – з 69,5 до 34,9 % ($p < 0,05$). Аналогічною була динаміка зміни ДАТ вдень, вночі та за добу (табл. 3).

За даними ЕхоКГ, після лікування бісопрололом було відмічено вірогідне зниження розмірів і об'ємів ЛШ (КСР, КДР, КСО, КДО; $p < 0,05$), СІ – на 24 % ($p < 0,05$), УІ – на 7,5 % ($p < 0,05$) та збільшення ФВ ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

Також в ході дослідження було виявлено вірогідне ($p < 0,05$) зниження ЧСС: середньодобова зменшилась на 15,5 %, середньоденна – на 15,9 %, середньонічна – на 11,6 %. При Холтеровському моніторингу виявлено значне зменшення (на 51 %) частоти надшлуночкових екстрасистол.

Біохімічні дослідження не виявили вірогідного збільшення рівня холестерину, тригліцеридів і глюкози крові після лікування, що свідчило про відсутність впливу бісопрололу на ліпідний та вуглеводний обмін (табл. 4).

Монотерапія бісопрололом у дозі 5 мг на добу була ефективною у 75 % хворих. Щоб досягти ДАТ 85 мм рт. ст., у 25 % випадків підвищували дозу препарату до 10 мг на до-

Таблиця 2. Дані добового моніторування до та після лікування бісопрололом

Період часу	ЧСС, уд/хв		САТ, мм рт. ст.		ДАТ, мм рт. ст.	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
День	84,00±1,04	70,65±0,93*	164,2±2,05	136,1±1,84*	91,80±1,44	80,26±1,45*
Ніч	69,80±1,40	61,69±1,30*	139,0±2,74	119,0±2,15*	78,00±1,95	67,80±1,59*
Доба	80,38±0,83	67,90±1,07*	157,8±2,01	131,6±1,84*	87,78±1,37	76,26±1,46*
<i>Стандартне відхилення</i>						
День	13,93±0,71	11,68±0,68*	20,77±1,58	16,47±0,72*	13,62±0,45	11,50±0,43*
Ніч	9,59±0,63	8,37±0,54*	16,21±1,72	11,84±0,82*	12,11±0,69	10,47±0,44*
Доба	14,87±0,54	12,35±0,53*	22,59±1,46	16,52±0,58*	14,8±0,4	12,51±0,38*
<i>Амплітуда</i>						
День	45,80±3,91	31,11±2,69*	50,3±2,1*	38,8±2,1*	52,57±2,46	43,96±2,27*
Ніч	34,0±2,3	30,19±2,27	35,9±3,2	23,46±2,80*	39,00±1,71	35,03±1,06*
Доба	41,8±3,4	39,57±2,78	59,76±4,80	46,07±4,38	58,20±2,01	53,3±2,1*
<i>Індекс варіабельності</i>						
День	5,0	4,6	10,5	8,60	7,10	6,40
Ніч	1,9	1,5	2,7	2,10	2,50	2,01
Доба	4,1	3,2	6,6	5,15	5,02	4,28

Примітка. Тут і в табл. 3 * p<0,05.

Таблиця 3. Частка вимірювань, що перевищують норму при добовому моніторуванні, %

Показник	До лікування	Після лікування
День САТ>140 мм рт. ст.	79,01±2,52	40,98±3,24*
Ніч САТ>120 мм рт. ст.	59,23±4,32	21,52±4,19*
Доба	69,53±3,43	39,94±3,28*
ДАТ>90 мм рт. ст.	62,30±3,39	21,64±2,36*
ДАТ>80 мм рт. ст.	35,76±4,08	7,47±2,31*
Доба	47,78±3,76	15,03±1,96*

Таблиця 4. Показники ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) похилого віку в динаміці лікування

Показник	Контрольна група (n=10)	Хворі на ГХ (n=32)	
		до лікування	після лікування
ОХ, ммоль/л	4,83±0,07	5,57±0,40	5,59±0,30
ТГ, ммоль/л	0,94±0,04	1,53±0,03	1,47±0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,35±0,06	1,55±0,04	1,41±0,02
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,86±0,11	3,16±0,20	2,85±0,12
Індекс атерогенності	2,60±0,29	2,83±1,10	2,93±0,90
Глюкоза, ммоль/л	4,62±0,09	3,93±0,04	4,12±0,02

бу, що дозволило збільшити рівень відповіді на лікування до 91 %.

Гіпертрофія міокарда та коронарна мікроангіопатія є основними показниками ураження серця при АГ. Застосування бісопро-

лолу не тільки сприяло регресу гіпертрофії лівого шлуночка, а й поліпшувало коронарний резерв. На тлі вірогідного зниження АТ відмічалось зменшення ступеня гіпертрофії лівого шлуночка, що підтверджено даними

ЕхоКГ: зменшення ММЛШ та ІММЛШ, товщини міжшлуночкової перетинки та товщини задньої стінки ЛШ ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

Отже, вивчення ефективності бісопрололу-ратіофарму при ГХ у пацієнтів похилого віку показало, що препарат добре переноситься хворими, має незначні побічні ефекти, впливає переважно на середньоденний САТ, не змінює природного циркадного ритму коливань АТ і має стійкий вплив на АТ цілодобово як у спокої, так і при навантаженнях. Прийом препарату 1 раз на добу підвищує піддатливість до лікування пацієнтів.

Висновки

1. Бісопролол-ратіофарм в дозі 5 мг на добу ефективно цілодобово знижує артеріаль-

ний тиск у хворих на гіпертонічну хворобу похилого віку.

2. Препарат не змінює природного циркадного ритму коливань артеріального тиску і зменшує його варіабельність.

3. Зниження артеріального тиску відбувається через зменшення серцевого викиду, при цьому спостерігається незначне та невірогідне збільшення загального периферійного опору судин.

4. При 8-тижневому лікуванні не відмічалось негативного впливу бісопрололу-ратіофарму на вуглеводний та ліпідний спектр крові.

5. При 8-тижневому лікуванні препаратом не відмічалось появи побічних ефектів.

Список літератури

1. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. К., 2001. 54 с.
2. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертонии. Под ред. В.Н. Коваленко. К.: Либідь, 2002. 504 с.
3. European Society of Hypertension European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens. 2003; 21: 1011–53.
4. Свищенко Е.П. Сравнительная характеристика антигипертензивных перепатов по данным многоцентровых исследований 1999–2002 гг. Доказова медицина та огляд міжнародних консенсусів в лікуванні хвороб органів кровообігу: Вибрані лекції Укр. кардіол. школи ім. М.Д. Стражеска. К., 2003: 19–22.
5. Сиренко Ю. Лечение специальных групп пациентов с артериальной гипертензией. Ліки України 2004; 6 (83): 7–13.
6. Moser M. Beta-blockers in the management of cardiovascular disease. John Hopkins University School of Medicine СМЕ, 2000. 15 р.
7. Дыкун Я.В. Современные бета-адреноблокаторы в кардиологии. Словакофарма ревю: Сб. науч.-метод. статей. К., 2002: 28–32.
8. Стаднюк Л.А., Лапшин О.В. Кардіоселективний β -адреноблокатор бісопролол-ратіофарм: Огляд основних фактів. Здоров'я України 2003; 11: 10–11.
9. Жарінов О.Й., Кітура О.Є. Переносність та клініко-фармакодинамічні ефекти бісопрололу у хворих з хронічною серцевою недостатністю. Укр. кардіол. журн. 2004; 3: 54–59.
10. Жарінов О.Й., Черняга-Ройно У.П., Сороківський М.С. Стандарти клінічного застосування Холтеровського моніторингу ЕКГ. Мистецтво лікування 2003; 1: 6–12.
11. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1997. 43 с.
12. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. М., 1998. 100 с.
13. Файгенбаум Х. Эхокардиография. Пер. с англ. Под ред В.В. Митькова. М.: Видар, 1999. 512 с.
14. Zoghbi W.A., Enriques-Sarano M., Foster E. et al. American Society of Echocardiography: recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Dopplerechocardiography: A report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and The Task Force on Valvular Regurgitation, developed in conjunction with the American College of Cardiology Echocardiography Committee, The Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, The American Heart Association, and the European Society of Cardiology Working Group on Echocardiography. Eur. J. Echocardiogr. 2003; 4 (4): 237–261.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИСОПРОЛОЛА-РАТИОФАРМА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Н.К. Александрова, О.В. Сокруто, Л.А. Лесунова

Изучена клиническая эффективность использования бисопролола-ратіофарма при ГБ с помощью анализа показателей суточного профиля АД, данных ЭхоКГ (изучены функциональные показатели левого желудочка, показатели системной гемодинамики). Доказано, что бисопролол-ратіофарм эффективно круглосуточно снижает АД у больных гипертонической болезнью пожилого возраста. Препарат не меняет природного циркадного ритма колебаний АД и уменьшает его вариабельность. Снижение АД происходит за счет уменьшения сердечного выброса. При 8-недельном лечении не отмечалось отрицательного влияния бисопролола-ратіофарма на углеводный и липидный спектр крови. Прием препарата 1 раз в сутки повышает податливость к лечению пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, пожилой возраст, лечение, бисопролол-ратіофарм.

CLINICAL EFFICACY OF BISOPROLOL-RATIOPHARM FOR ELDERLY PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE

N.K. Alexandrova, O.V. Sokruto, L.A. Leesunova

Clinical efficacy of Bisoprolol-Ratiopharm in HTD with the help of analysis of indices of the daily pattern of BP, EhoCG data (functional indices of the left ventricle and systemic haemodynamics) were studied. It was proved that Bisoprolol-Ratiopharm effectively reduced BP in the above elderly patients with HTD. The drug did not change the natural circadian rhythm of BP changes and decreased its variability. Reduction of BP was owing to a decrease in the cardiac output. No negative effect of Bisoprolol-Ratiopharm on blood carbohydrate and lipid spectra during 8 weeks of treatment was observed.

Key words: hypertension, elderly patients, treatment, Bisoprolol-Ratiopharm.

Поступила 10.01.05

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ СИМВАСТАТИНУ (ВАЗИЛІПУ) В ЛІКУВАННІ РЕНОПАРЕНХІМАТОЗНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТОНІЇ

М.А. Власенко, Н.В. Ромасько

Харківська медична академія післядипломної освіти

Наведено результати використання симвастатину (вазиліпу) в комплексному лікуванні ренопаренхіматозної артеріальної гіпертонії, які демонструють, що його ефективність обумовлена не тільки гіполіпідемічною дією, але і плеотропними властивостями.

Ключові слова: ренопаренхіматозна артеріальна гіпертонія, симвастатин (вазиліп), плеотропні властивості, ліпідний обмін, ліпопротеїдні імунні комплекси, цитокіни.

Підвищена увага до вивчення вторинної ренопаренхіматозної артеріальної гіпертонії (РАГ) пов'язана з тим, що вона є другою за частотою причиною підвищення артеріального тиску (АТ) після есенціальної [1], її поширеність серед пацієнтів з хронічними нирковими захворюваннями складає близько 60 % [2], а найчастішою причиною РАГ (60–70 %) серед дифузних паренхіматозних захворювань нирок є хронічний гломерулонефрит (ХГН) [3]. Розвиток АГ на ранніх стадіях хронічних прогресуючих захворювань нирок є однією з ознак активності патологічного процесу в нирках, а також необоротного погіршення їх функції [4]. Стійке підвищення АТ значною мірою визначає високу частоту серцево-судинних ускладнень в популяції нефрологічних хворих, які зустрічаються частіше, ніж хронічна ниркова недостатність [5]. Незважаючи на досягнення в галузі раціонального застосування гіпотензивних препаратів, не завжди вдається досягти і підтримати цільовий рівень АТ у нефрологічних хворих. Оскільки в основу нефропротективної стратегії, направленої на запобігання та/або уповільнення втрати ниркової функції, разом із корекцією АТ і зниженням протеїнурії входить боротьба з порушеннями ліпідного обміну [6], то включення гіполіпідемічних препаратів у програму лікування хворих РАГ буде достатньо актуальним. Перевага у виборі гіполіпідемічних засобів віддається статинам, оскільки

вони мають не тільки антигіперліпідемічну дію, а й протизапальні та імуноактивні (плеотропні) властивості [7–9].

Метою даної роботи було показати не тільки гіполіпідемічний ефект статинів, але й можливість використання їх плеотропних властивостей в лікуванні РАГ.

Матеріал і методи. Обстежено 96 хворих на ХГН з достатньою видільною функцією нирок, із них 50 (52,1 %) чоловіків і 46 (47,9 %) жінок віком від 15 до 63 років (медіана склала 44 роки) і тривалістю захворювання від 6 місяців до 23 років. У 50 (52,1 %) з обстежених пацієнтів була виявлена РАГ II стадії.

Усім хворим, окрім загальноклінічних методів обстеження, проводилось кількісне визначення рівня прозапального цитокіну (ЦТ) ІЛ- β та протизапального – ІЛ-10 твердофазним імуноферментним методом із застосуванням наборів реагентів ProCon IL-1 β (Санкт-Петербург) та IL-10 ELISA (IBL, Hamburg). Досліджувались також показники ліпідного обміну: кількісне визначення загального холестерину (ЗХС) і загальних тригліцеридів (ЗТГ) проводилось ензиматичним колориметричним методом (набір реагентів фірми «Ольвекс діагностикум» (Санкт-Петербург)). Кількісне визначення холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) проводилось методом осадження фосфовольфрамовою кислотою в присутності хлористого магнію. Розрахунок холестерину

ну ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) проводили за формулою W. Friedewald [10]

$$\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - [(\text{ТГ} / 2,2) + \text{ХС ЛПВЩ}], \text{ ммоль/л.}$$

Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою О.М. Клімова [10]

$$\text{КА} = \frac{(\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ})}{\text{ХС ЛПВЩ}}$$

Визначали також вміст у сироватці крові ліпопротеїдівмісних імунних комплексів, які складаються з ЛПНЩ – в якості антигена, та імуноглобулінів класів А, М або G – в якості антитіл, імуноферментним «сендвіч-методом».

Результати обробили з використанням методів непараметричної статистики.

Після обстеження всі хворі залежно від наявності або відсутності РАГ і порушень ліпідного обміну були розподілені на групи: 1-ша – 22 (47,8 %) особи з нормоліпідемією (НЛП) та нормальним рівнем АТ; 2-га – 24 особи з нормальним рівнем АТ і дисліпопротеїдемією (ДЛП), з них 18 (39,1 %) хворих з гіперхолестеринемією і 6 (13,1 %) – з гіпоальфа-холестеринемією; 3-тя – 24 (25 %) особи з НЛП та РАГ; 4-та – 26 осіб з ДЛП та РАГ: 18 (36 %) хворих з гіперхолестеринемією і 8 (16 %) – з гіпоальфа-холестеринемією.

Лікування пацієнтів проводилося за двома схемами. Кожна з груп хворих була розподілена на дві частини, які одержували лікування за схемою 1 або 2. Схема 1 складалась з антиагрегантів (курантил 225 мг/добу або агапурин-ретард 400 мг/добу); антикоагулянтів: гепарин по 20 тис. ОД/добу п/ш одержували 77 (80,2 %) хворих або клексан 0,2 мг/добу п/ш, який одержували 10

(19,8 %) пацієнтів; антиоксидантів – вітамін Е в добовій дозі 400 мг і гіпотензивних препаратів: інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) лізиноприлу (диротон, «Gedeon Richter») та антагоніста іонів кальцію (АК) дилтіазему (діакордин, «Lesciva»). Хворі з нормальним АТ одержували нефропротекторну дозу лізиноприлу (2,5 мг/добу). Хворі з симптоматичною артеріальною гіпертензією (САГ) I ступеня одержували монотерапію диротоном 10–20 мг/добу, при САГ II і III ступеня хворі одержували комбіновану терапію лізиноприлом у дозі 10 мг/добу та дилтіаземом 90 мг/добу. Схема 2, крім перелічених препаратів в аналогічних дозуваннях, включала гіполіпідемічний препарат з групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) «Симвастатин» (вазіліп, «КРКА», Словенія). В групах хворих з НЛП вазіліп призначався в дозі 10 мг/добу, у хворих з ДЛП добова доза становила 20 мг.

Результати та їх обговорення. Результати лікування обстежених хворих, наведені в таблиці, свідчать, що статистично вірогідне зниження рівня добової протеїнурії (ДП) було досягнуто по всіх групах хворих, при цьому відсоток зниження був вищим у хворих, до схеми лікування яких був включений вазіліп, що може бути зумовлено протизапальною дією статинів. Необхідно відзначити, що у хворих з нормальним АТ ступінь зниження ДП після лікування за обома схемами був вищим, ніж у хворих з РАГ.

Зниження рівня САТ і ДАТ у хворих з нормальним АТ після застосування обох схем лікування мало характер тенденції, де-що більшої після лікування за схемою 2. Зниження рівня і САТ, і ДАТ у хворих з РАГ

Динаміка досліджуваних показників хворих після лікування, %

Показник	Схема лікування хворих груп							
	1-ша		2-га		3-тя		4-та	
	1	2	1	2	1	2	1	2
ДП, г/л	19,2*	32,3*	17,7*	31,2*	16,4*	22,4*	13,1*	23,4*
САД, мм рт. ст.	0,8	5,6	2,5	3,7	24,6*	21,8*	23,7*	22,1*
ДАД, мм рт. ст.	1,2	4,2	1,6	3,2	19,7*	20,2*	23,5*	16,6*
ЗХС, ммоль/л	1,9	14*	3,0	20,1*	1,8	13,9*	1,5	19,8*
ЗТГ, ммоль/л	6,7	10,2*	1,8	17,3*	2,5	12,2*	2,0	15,9*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	+0,8	+1,7	+0,5	+5,9	+2,5	+4,3	+3,5	+5,8
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,0	21,9*	3,9	24,7*	5,4	21,0*	4,1	25,1*
КА, од.	4,1	20,1*	1,8	28,5*	8,2	21,5*	5,1	27,5*
ІЛ-1β, пкг/мл	16,2*	25,0*	15,8*	29,2*	17,3*	28,0*	18,5*	28,8*
ІЛ-10, пкг/мл	9,3	15,2	9,7	15,4	10,8	12,6*	9,5	14,6*
ЛПНЩ-IgA, ум. од.	1,1	14,2*	2,1	17,3*	1,7	11,7*	1,4	17,5*
ЛПНЩ-IgM, ум. од.	1,1	1,5	1,4	2,2	1,1	1,0	1,1	2,1
ЛПНЩ-IgG, ум. од.	+0,5	+2,1	+1,2	+5,1	+2,2	+3,9	+2,1	+2,6

* p<0,05 – вірогідність різниці показників до та після лікування.

було статистично вірогідним після застосування обох схем лікування, при цьому цільовий рівень АТ був досягнутий у 15 (60 %) хворих після лікування за схемою 1 і у 18 (72 %) – після лікування за схемою 2, у решти 17 хворих рівень АТ не перевищував 140/90 мм рт. ст. Термін нормалізації АТ був коротшим у разі використання в схемі лікування вазиліпу. Проте вірогідної різниці в ступені зниження АТ між звичайною гіпотензивною терапією і при додаванні до неї вазиліпу встановлено не було. Більш швидке зниження рівня АТ при використанні статинів може бути пов'язано з їх здатністю інгібувати ангіотензинперетворюючий фермент, що підсилює дію ІАПФ.

Динаміка всіх показників ліпідного обміну після застосування в лікуванні схеми 1 у хворих усіх груп мала характер тенденції, що свідчить про відсутність у антиагрегантів, антикоагулянтів, ІАПФ і АК, які входили у цю схему, значної гіполіпідемічної дії. В усіх хворих, які лікувалися за схемою 2, незалежно від початкового стану ліпідного обміну і рівня АТ, відмічено статистично вірогідне зниження рівня ЗХС, ЗТГ, ХС ЛПНЩ та КА. Підвищення вмісту ХС ЛПВЩ було статистично вірогідним тільки у хворих з ДЛП, незалежно від рівня АТ, після лікування за схемою 2. Вміст ЛПНЩ-IgA статистично вірогідно знизився у всіх хворих, незалежно від рівня АТ і стану ліпідного обміну.

Зміна рівня ЛПНЩ-IgM не мала статистичної вірогідності після лікування як за схемою 1, так і за схемою 2. Вміст ЛПНЩ-IgG у сироватці крові хворих усіх груп мав тенденцію до підвищення після лікування за обома схемами, проте після лікування за схемою 2 тенденція була більш вираженою. Характер зміни ЛПНЩ-IgG може відображати тенденцію до поліпшення імунного статусу обстежених хворих з підвищенням утворення IgG до нормального рівня.

Статистично вірогідно знижувався рівень ІЛ-1 β у хворих усіх груп після застосування обох схем лікування, але більш вираженим рівень зниження ІЛ-1 β був після лікування за схемою 2. При цьому у хворих з нормальним АТ, незалежно від стану ліпідного обміну, рівень ІЛ-1 β після лікування став зіставленим з контрольними значеннями. Це може бути пов'язано зі здатністю статинів блокувати утворення NF-kB-чинника, який контролює транскрипцію генів ДНК, відповідальних за синтез ЦТ [11]. Аналогічну дію, зумовлену блокадою ангіотензину II, який стимулює NF-kB-чинник, мають ІАПФ. Але при комбінованому застосуванні ІАПФ і статинів, мабуть, ця властивість потенціюється і відбувається більш значне зниження про-

запальних ЦТ. Крім того, статини здатні пригнічувати активність макрофагів, які синтезують прозапальний ЦТ – ІЛ-1 β . Зниження рівня ІЛ-10 було більш вираженим після застосування схеми лікування 2 і мало статистичну вірогідність тільки у хворих з РАГ. Зменшення рівня протизапального ІЛ-10 характеризує зниження активності запального процесу в ниркових клубочках. Крім того, статини пригнічують активність Т-лімфоцитів – основного джерела ІЛ-10. Важливо відзначити, що після лікування зменшився коефіцієнт співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10 зі збереженням переважання протизапального ІЛ-10 у хворих з нормальним АТ, а у хворих з РАГ цей коефіцієнт зменшився із-за більш вираженого зниження ІЛ-1 β , що сприяє зниженню ушкоджувальної дії ІЛ-1 β на нирковий клубочок і зменшенню активності запального процесу в ньому.

Висновки

1. Включення симвастатину (вазиліпу) до схеми лікування ренопаренхіматозної артеріальної гіпертонії дозволяє:

прискорити терміни зниження цифр артеріального тиску і збільшити кількість пацієнтів з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертонією, що досягли цільового рівня артеріального тиску, а також більш значно зменшити вираженість запального процесу і пошкодження ниркового клубочка, яке виявилось в зниженні рівня добової протеїнурії;

отримати більш виражене зниження ЗХС, ЗТГ, ХС ЛПНЩ, КА і підвищення ХС ЛПВЩ, незалежно від початкового стану ліпідного обміну і рівня АТ, ніж при лікуванні комбінацією гіпотензивних препаратів з антиагрегантами, антикоагулянтами, антиоксидантами;

зменшити утворення ліпопротеїдвмісних імунних комплексів у хворих як з нормальним, так і з порушеним ліпідним обміном, впливаючи таким чином на імунологічний компонент запалення ниркових клубочків при ХГН, який є безпосередньою причиною розвитку симптоматичної артеріальної гіпертензії, що відображує не тільки їх гіполіпідемічну дію, але й плеотропні властивості; знизити не тільки рівні ІЛ-1 β та ІЛ-10, а й дисбаланс між про- і протизапальними цитокінами на користь протизапального ІЛ-10, що може бути зумовлено тільки їх плеотропними властивостями;

2. Подальше вивчення плеотропних властивостей статинів й можливість їх використання в лікуванні артеріальної гіпертонії різного походження допоможе розробити нові додаткові методи ефективної корекції рівня артеріального тиску.

Список літератури

1. Сіренко Ю.С., Радченко Г.І. Вплив антигіпертензивних препаратів різних груп на функцію нирок у пацієнтів з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією. Ліки України 2005; 96–97, 7–8: 118–122.
2. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. К.: Віпол, 2004. 83 с.
3. Кутырина И.М. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертонии. Нефрология 2000; 4, 1: 112–115.
4. Зоніс Б.Я., Волкова Н.И., Мартиросов В.Ю., Харахамян А.В. Метаболические эффекты квинаприла (аккупро) у больных с артериальной гипертонией. Тер. архив 2000; 1: 45–47.
5. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Executive summary. New York, 2002. 94 p.
6. Колина И.Б., Ставеровская Е.В., Шилов Е.М. Дислипидемия и хронические прогрессирующие заболевания почек. Тер. архив 2004; 9: 75–78.
7. Blanco-Colio L.M., Tunon J., Martin-Ventura J.L., Egido J. Antiinflammatory and immunomodulatory effects of statins. Kidney Int. 2002; 62: 1379–84.
8. Callahan A.S. Vascular pleotropy of statins: clinical evidence and biochemical mechanisms. Curr. Atherosclerosis Rep. 2003; 5: 33–37.
9. Farmer J.A. Pleotropic effects of statins. Curr. Atherosclerosis Rep. 2000; 2: 208–217.
10. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер-Ком. 1999. 512 с.
11. Musial J., Undas A., Gaewsky P. et al. Antiinflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia. Int. J. Cardiol. 2001; 77: 247–253.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СИМВАСТАТИНА (ВАЗИЛИПА) В ЛЕЧЕНИИ РЕНОПАРЕНХИМАТОЗНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

М.А. Власенко, Н.В. Ромасько

Представлены результаты использования в комплексном лечении ренопаренхиматозной артериальной гипертонии симвастатина (вазилипа), которые демонстрируют, что его эффективность обусловлена не только гиполипидемическим действием, но и плеотропными свойствами.

Ключевые слова: ренопаренхиматозная артериальная гипертония, симвастатин (вазилп), плеотропные свойства, липопротеидсодержащие иммунные комплексы, цитокины.

EFFICIENCY OF THE SIMVASTATIN (VAZILIP) APPLICATION IN TREATMENT OF RENOPARENCHYMATOUS ARTERIAL HIGH-BLOOD PRESSURE

M.A. Vlasenko, N.V. Romasko

In the article the results of the use in complex medical treatment of secondary renoparenchymatous arterial high-blood pressure of simvastatin (vazilip) are presented, which demonstrate that his efficiency is conditioned by not only gypolipidemic action but also pleotropic properties.

Key words: renoparenchymatous arterial high-blood pressure, simvastatin (vazilip), pleotropic properties, lipoprotein, metabolism, immune complexes, cytokines.

Поступила 15.04.05

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТИОТРИАЗОЛИНОМ ХРОНИЧЕСКОГО ФАРИНГИТА У ЛИКВИДАТОРОВ ЧАЭС

Н.О. Шушляпина

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены результаты лечения хронического фарингита у лиц, принимавших участие в ликвидации аварии на ЧАЭС. Лечение заключалось в местном применении 2%-ной мазевой формы тиотриазолина путем смазывания задней стенки глотки. Установлено, что используемый метод является более эффективным по сравнению с традиционной тактикой лечения для данной категории больных. В качестве критериев эффективности лечения использованы некоторые клинико-иммунологические показатели.

Ключевые слова: хронический фарингит, ионизирующее излучение, тиотриазолин, лечение.

Разнообразие этиологических факторов, сложная цепь патогенетических механизмов, а также особенности клинического течения определяют трудности в лечении хронических фарингитов [1–4].

Среди множества причин, способных вызвать хронический фарингит, одним из основных является воздействие радиации. Это объясняется тем, что повышенный уровень радиации влечет за собой угнетение факторов функционального состояния иммунной системы, а также способствует нарушению показателей клеточного иммунитета и факторов неспецифической резистентности [5–7].

В связи со сказанным требуется поиск новых методов лечения хронического фарингита у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Принципиально новым лекарственным препаратом является тиотриазолин [8].

Тиотриазолин – это серосодержащее вещество из группы азагетероциклических соединений, которое обладает мембранокорректирующими, регенеративными свойствами, что обусловило его применение в качестве гепато- и кардиопротективного препарата [9], а также комбинированным этиопатогенетическим действием. В последние годы опубликованы данные об иммуномодулирующих свойствах этого препарата [10], поэтому он используется при коррекции отдельных нарушений в системе иммунитета при ЛОР-заболеваниях различного генеза [11]. Тиотриазолин как иммуномодулятор не уступает известным во всем мире препаратам, нормализующим иммунный ответ, – дибазолу и тимогену [12].

Целью исследования явилось изучение эффективности лечения больных хроническим фарингитом, подвергшихся повышен-

ному радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС, с использованием локальной фармакотерапии – иммуномодулятора тиотриазолина.

Материал и методы. Обследовано 110 мужчин в возрасте от 37,5 до 60 лет, которые принимали участие в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих хроническим фарингитом, с давностью заболевания 9–18 лет. Суммарная доза ионизирующего излучения составила от 0,25–0,95 Гр (официально зарегистрированные дозы внешнего облучения). Из общего числа обследуемых сформированы две группы по 55 чел. в каждой. Больные 1-й группы получали ежедневные аппликации и смазывания глотки 2%-ной мазевой формой тиотриазолина 3 раза в день в течение 10 дней, 2-й группы – лечение в соответствии с традиционной методикой (ежедневное смазывание задней стенки глотки масляным раствором Люголя, ингаляции с йоддицирином). В ходе исследования больные обеих групп согласно классификации [13] были распределены на три категории в зависимости от формы заболевания: 1) гипертрофическая, 2) атрофическая и 3) катаральная.

При клиническом анализе учитывали жалобы на боли в области глотки, кашель, першение и ощущение дискомфорта в глотке [14]. Кроме того, принимали во внимание современные взгляды на роль структур лимфоглоточного кольца в развитии патологических процессов [15]. С учетом фарингоскопии определяли состояние небных миндалин: атрофированные, гипертрофированные, а также наличие признаков хронического тонзиллита, отсутствие миндалин у данной категории больных.

Иммунологическая оценка проводилась по состоянию гуморальных факторов местного иммунитета путем определения уровня секреторной и мономерной формы IgA в ротоглоточном секрете методом радиальной иммунодиффузии в геле по Manchini, в модификации P. Simmons [16].

Результаты. Установлено, что у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, страдающих хроническим фарингитом и получавших тиотриазолин, атрофическая форма поражения слизистой оболочки глотки отмечена у 45 чел., гипертрофическая – у 7 и катаральная – у 3; у ликвидаторов, получавших традиционное лечение, распределение было аналогичным.

В ходе исследований во внимание принималось состояние небных миндалин у страдающих хроническим фарингитом ликвидаторов ЧАЭС: отсутствовали – у 22 %, без изменений – у 22 %, атрофия – у 61 %, хронический тонзиллит – у 5 %.

На фоне проводимого лечения в обеих группах обследуемых наблюдалась положительная динамика, однако темп обратного развития патологических проявлений различался. Заслуживают внимания результаты динамики субъективных признаков заболевания. Так, на 3-й день от начала лечения жалобы на чувство инородного тела в глотке, боль при глотании отмечали 85 % пациентов 1-й группы и 97 % – 2-й. На 5-й день от начала лечения интенсивность субъективных проявлений начинала снижаться. Сухость в горле отмечали 50 % больных 1-й группы и 86,7 % – 2-й; жалобы на боль в горле при глотании – соответственно 53,5 и

и 2-й группах не различалась, однако в процессе лечения изменялась неодинаково. На 5-й день лечения выраженность признаков атрофии в виде тускло-синюшной окраски, истончение рельефа слизистой, а также наличие корок в области задней стенки глотки уменьшились в 1-й группе на 65 %, на 8-й день на 86 % от исходного; во 2-й группе – на 27,0 и 49,5 % соответственно. Инъекция сосудов и инфильтрация слизистой оболочки глотки у больных с хроническим гипертрофическим и катаральным фарингитом в 1-й группе уменьшилась на 8-й день лечения на 57 %, на 10-й день на 83 % от исходного; во 2-й группе – на 25 и 57 % соответственно. Динамика объективных симптомов в группе больных, получавших тиотриазолин, была более высокой, чем у лиц, которых лечили по традиционной методике.

Эффективность выбранной лечебной тактики оценивалась на основе анализа средних сроков лечения. Средний срок лечения при хроническом фарингите составлял 8–9 дней при применении 2%-ной мазевой формы тиотриазолина и 11–12 дней при лечении по традиционной методике, то есть при применении тиотриазолина средняя продолжительность лечения была на 3 дня меньше, чем при использовании традиционной тактики лечения.

Содержание секреторного и мономерного IgA в ротоглоточном секрете у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, страдающих хроническим фарингитом, в зависимости от особенностей клинического течения приведено в таблице.

Содержание IgA в ротоглоточном секрете ликвидаторов с хроническим фарингитом до и после лечения, ($M \pm m$) усл. ед.

Группа больных	До лечения		Через 10 дней после лечения	
	sIgA	mIgA	SigA	mIgA
1-я (лечение тиотриазолином)	0,55±0,07*	0,32±0,05	0,95±0,09*	0,29±0,05
2-я (традиц. лечение)	0,52±0,04*	0,38±0,10	0,58±0,06*	0,28±0,02

* $p < 0,05$.

70,2 %; чувство инородного тела в глотке – 51,4 и 70,1 %. На 7-й день лечения сухость в глотке отмечали 14,5 % пациентов 1-й группы и 32,2 % – 2-й. Наконец, на 9-й день пациенты 1-й группы жалоб на сухость в области глотки не предъявляли, сухость беспокоила 12,2 % больных 2-й группы; симптом инородного тела в глотке при глотании у пациентов 1-й группы не отмечался и имел место у 6,5 % пациентов 2-й группы.

При проведении параллельного анализа объективных исследований установлено, что выраженность фарингоскопических признаков заболевания перед началом лечения в 1-й

Сравнительная характеристика результатов показала, что наиболее эффективной была терапия тиотриазолином, после лечения которым увеличивалось содержание в ротоглоточном секрете секреторной формы IgA. Однако концентрация малоэффективной мономерной формы IgA в 1-й группе обследуемых характеризовалась статистически достоверной тенденцией к снижению ($p < 0,05$).

Практически не выявлено изменений в показателях секреторной и мономерной форм IgA в группе больных, получавших традиционное лечение.

Таким образом, местное применение 2%-ной мазевой формы тиотриазолина показано при любых формах фарингита, однако максимальный эффект при лечении препаратом достигался при атрофической фор-

ме хронического фарингита. Полученные клинико-иммунологические данные дают основание считать тиотриазолин эффективным средством лечения хронического фарингита у ликвидаторов аварии на ЧАЭС.

Список литературы

1. Овчинников А.Ю. Острый и хронический фарингит. Вестник оториноларингологии 1991; 4: 8–10.
2. Шерешкова З.М. Хронический фарингит и патология желудочно-кишечного тракта. Журн. ушных, носовых и горловых болезней 1990; 5: 52–53.
3. Кот Л.В., Трофименко Н.П. Взаимосвязь хронического неспецифического эпифарингита с патологией нижних дыхательных путей. Журн. ушных, носовых и горловых хвороб 1998; 3: 94–97.
4. Хмелевский Ю.В. Клинико-экспериментальное обоснование лазерной терапии больных хроническими тонзиллитами и фарингитами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1988. 15 с.
5. Гофман В.Р., Поваров Ю.В. Поражение верхних дыхательных путей у лиц, участвующих в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Сучасні проблеми отоларингології. К., 1993: 342–344.
6. Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., Волощук М.М. и др. Клинико-иммунологическое обоснование и эффективность иммунотерапии больных хроническим фарингитом, постоянно проживающих в зоне повышенной радиации. Сучасні проблеми отоларингології. К., 1993: 338–342.
7. Волков О.Р. Вплив підвищених рівнів променевої енергії на верхні дихальні шляхи шахтарів – «ліквідаторів» наслідків аварії на Чернобыльській АЕС: Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 1994. 21 с.
8. Журавлев А.С., Шушляпина Н.О., Горголь Н.И. Морфология воспалительных и репаративных процессов в глотке экспериментальных животных, подвергшихся общему ионизирующему облучению, на фоне местного лечения тиотриазолином. Эксперим. і кліні. медицина 2005; 3: 122–127.
9. Визир А.Д., Визир В.А., Дунаев В.В., Мазур И.А. Тиотриазолин: создание, механизм действия, достижение и применение в медицине. 36. наук. ст. «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики». Запоріжжя: ЗДМУ, 2002; 8: 3–12.
10. Волошин Н.А., Малышев В.А., Мазур И.А. Перспективы применения нового иммуностимулирующего препарата – тиотриазолина. Тр. I Нац. конгресса иммунологов и аллергологов. Алушта, 1998: 42–43.
11. Троян В.И., Мельников О.Ф., Морозова Н.А. Обоснование иммунопрофилактики тиотриазолином в отоларингологии. Журн. ушных, носовых и горловых хвороб 1999; 5 (дод. 2): 110–112.
12. Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., Александрова М.Г. Экспериментальное обоснование применения тиотриазолина при аллергическом рините у лиц, профессионально контактирующих с угольной пылью. Журн. ушных, носовых и горловых хвороб 2004; 2: 18–23.
13. Козлова И.Г. Клинические формы хронического фарингита, их дифференцирование, симптоматика и течение: Избр. вопросы клин. отоларингологии. М., 1959: 18–34.
14. Евчев Ф.Д. Комплексный способ лечения хронического фарингита в амбулаторных условиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1990. 21 с.
15. Заболотный Д.И., Мельников О.Ф. Теоретические основы генеза и терапии хронического тонзиллита. К.: Здоров'я, 1999. 145 с.
16. Simmons P. Quantitation of plasma proteins in low concentrations using RID. Clin. Chim. Acta. 1971; 35: 53–57.

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ ХРОНІЧНОГО ФАРИНГІТУ У ЛІКВІДАТОРІВ ЧАЕС

Н.О. Шушляпіна

Наведені результати лікування хронічного фарингіту в осіб, що приймали участь у ліквідації аварії на ЧАЕС. Лікування, що проводилось у хворих, полягало в місцевому застосуванні 2%-вої мазевої форми тиотриазоліну шляхом змазування задньої стінки глотки. Встановлено, що метод, який використовувався, є більш ефективним у порівнянні з традиційною тактикою лікування у даної категорії хворих. Як критерії ефективності лікування використані деякі клініко-імунологічні показники.

Ключові слова: хронічний фарингіт, іонізуюче опромінювання, тиотриазолін, лікування.

CLINICAL IMMUNOLOGICAL ESTIMATION OF EFFICACY OF MEDICAL TREATMENT FOR CHRONIC PHARYNGITIS IN LIQUIDATORS OF CHORNOBYL ACCIDENT USING TIOTRIAZOLIN

N.O. Shushlyapina

The results of treatment for chronic pharyngitis in participants of Chornobyl accident clean-up is represented. The administered treatment consisted in application of 2% tiotriazolin ointment to the posterior wall of the pharynx. It was established that the used method is more effective when compared with the traditional treatment in the above group of patients. Some clinical immunological parameters were used as the criteria for treatment efficacy.

Key word: chronic pharyngitis, ionizing radiation, thiotriazolin, treatment.

Поступила 08.09.05

ВЛИЯНИЕ ГЕЛИЙ-НЕОНОВОГО ЛАЗЕРА НА УРОВЕНЬ ГАСТРИНА И СЕРОТОНИНА ПРИ ЯЗВЕННОМ ДЕФЕКТЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

М.К. Адейшвили-Сыромятникова

Харьковский государственный медицинский университет

При использовании гелий-неонового лазера в комплексном лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки отмечалось более быстрое (на 14–15 дней) заживление язвенного дефекта и сокращение (на 25–30 %) сроков проявления болевого и диспептического синдромов. Курс лазеротерапии в непрерывном режиме способствовал быстрому и полному восстановлению уровней гастрин и серотонина в крови, что указывало на более раннюю нормализацию гормональной регуляции желудочной секреции.

Ключевые слова: язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрин, серотонин, лазерное облучение.

Язвенная болезнь (ЯБ) – наиболее распространенное заболевание органов пищеварения [1]. Патологическую основу нарушения трофики наиболее уязвимых отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – желудка и двенадцатиперстной кишки составляет дисбаланс между агрессивными и защитными факторами организма вообще и органов пищеварительного тракта в частности, что может выражаться в изменении в крови больных концентрации гормонов гипофиза, щитовидной железы, поджелудочной железы, пищеварительного тракта и половой системы [2].

Наиболее значимым гормоном ЖКТ является гастрин-полипептидный гормон. Он стимулирует секрецию соляной кислоты (НСI) и пепсина в желудке, а также различных желудочных и кишечных ферментов, повышает поступление крови к желудку, тормозит эвакуацию содержимого желудка в кишечник, влияет на тонус ЖКТ

Важным звеном гормональной регуляции желудочной секреции является и серотонин (5-гидрокситриптамин), который может прямо и опосредованно (благодаря выбросу катехоламинов надпочечников) влиять на функции ЖКТ. Серотонин уменьшает выделение НСI, усиливает секрецию слизи в желудке, стимулирует сократительную функцию тонкого кишечника и немного угнетает сокращения пилорического отдела желудка.

Сложность патогенеза определяет бесчисленное количество медикаментозных средств и способов лечения ЯБ [3, 4]. В случаях, когда имеют место непереносимость лекарственных средств, малая их эффективность, побочные действия, необходимо использовать немедикаментозные способы лечения, в частности лазеротерапию, которая

даже при воздействии на строго ограниченную область оказывает не только местный, но и общеорганизменный эффект [5]. В этой связи целью данной работы было изучение влияния гелий-неонового лазера в сочетании с медикаментозной терапией на скорость заживления язвенного дефекта и динамику содержания гастрин и серотонина в крови пациентов с ЯБ.

Материал и методы. Было обследовано и пролечено 53 больных обоего пола с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки в возрасте от 35 до 62 лет. Диагноз устанавливали на основании данных клинико-биохимических и инструментальных методов исследования. Согласно данным инструментального исследования язвы локализовались в области тела желудка, на передней и задней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки. Диаметр дефекта в слизистой колебался от 0,4 до 1,0 см, глубина зоны деструкции варьировала в пределах 0,2–0,5 см.

Все больные получали под эндоскопическим контролем курс базисной фармакотерапии с использованием жидких антацидов и блокаторов H_2 -рецепторов гистамина. Из общего числа 19 больных (основная группа) на фоне базисной терапии облучали с помощью гелий-неонового лазера ЛГ-75, работающего в непрерывном режиме при длине волны 632,8 нм. Сеансы чрескожной (местной) лазеротерапии на зону проекции язвы проводились ежедневно по 20 мин в течение 12–15 дней. Контрольную группу больных, получавших базисную терапию, составили 34 чел. В группу сравнения (с нормальным уровнем гастрин и серотонина) вошли 22 чел.

Критериями эффективности комплексной терапии служили улучшение клиниче-

ских параметров, положительная динамика эндоскопической картины, а также нормализация в крови уровней основных пищевых гормонов – гастрин и серотонин. Лечение считалось завершенным со времени перехода язвы в стадию рубца.

Уровень гастрин в плазме крови больных определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов фирмы CIS (Франция) [6]. Содержание серотонин в сыворотке крови определяли спектрофлуорометрическим методом [7]. Исследования проводили перед началом лечения (исходный уровень), а также на 10-е (середина курса) и 20-е сутки (после завершения сеансов лазеротерапии).

Полученные результаты статистически обработали с использованием t-критерия Стьюдента [8].

Результаты и их обсуждение. Перед началом лечения в плазме крови всех пациентов с ЯБ было достоверно повышено содержание гастрин и серотонин. Так, исходный уровень гастрин превышал норму на 67–71 % и составлял $(39,63 \pm 6,38)$ пк/мл. У больных, получавших базисную медикаментозную терапию (контрольная группа), в ходе лечения отмечалось постепенное снижение уровня гастрин в плазме крови, однако даже к 20-м суткам нормализации показателя не наблюдалось – содержание гормона оставалось достоверно выше нормального уровня.

В группе пациентов с ЯБ, которые на фоне базисного лечения получали сеансы лазеротерапии, содержание гастрин в плазме крови снижалось более интенсивно: уже в середине курса (10-е сутки) оно было достоверно ниже, чем в контрольной группе, а через 20 суток приближалось к норме и было достоверно ниже, чем в контроле (таблица).

Динамика уровня серотонин в сыворотке крови больных с ЯБ в целом была аналогичной: исходный уровень у всех больных

был повышен на 49–52 % относительно нормальных значений и составлял $(0,358 \pm 0,026)$ мкмоль/л. Через 10 дней после начала базисного медикаментозного лечения в контрольной группе наблюдалась тенденция к снижению исследуемого показателя, хотя его уровень все еще достоверно превышал нормальные значения; к 20-м суткам лечения – почти полностью нормализовался.

В группе больных, получавших лазеротерапию, картина изменений концентрации серотонин практически соответствовала таковой в контрольной группе. Однако на 10-е сутки у этих больных отмечалось более существенное снижение показателя, и к концу наблюдений (20-е сутки) значения показателя были достоверно ниже, чем в контроле (таблица).

В ходе наблюдения у больных, получавших лазерную терапию, отмечена более быстрая клиническая ремиссия. Заживление в основной группе протекало активно, без заметной деформации, заканчивалось образованием зрелого рубца или даже безрубцовой эпителизацией ниши. Язвы к 20-м суткам, то есть через 10–15 сеансов транскутанной фотообработки гелий-неоновым лазером, зарубцовывались у 81,8 % больных, в то время как в контрольной группе полное рубцевание отмечалось лишь в 40 % случаев. При лазеротерапии продолжительности других важных общеклинических симптомов, таких как тошнота, болевой и диспептический синдромы, сокращалась по сравнению с контрольной группой на 25–30 %.

Повышенное содержание гастрин при ЯБ желудка может не только усиливать гиперацидную реакцию, но и вызывать усиление пролиферации клеток слизистой, стимулируя ее гиперплазию и провоцируя образование опухолей [3]. Поэтому нормализация уровня гастрин при ЯБ представляет собой важный прогностический показатель эффективности проводимых лечебных мероприятий.

Динамика уровня гастрин и серотонин в плазме крови пациентов с язвенной болезнью ($M \pm m$)

Группа	Перед началом лечения	10-е сутки	20-е сутки
	<i>Гастрин, пк/мл</i>		
Базисная терапия (n=34)	$66,25 \pm 10,47^*$	$62,84 \pm 8,36^*$	$54,76 \pm 6,73^*$
Базисная терапия с применением лазера (n=19)	$67,94 \pm 8,68^*$	$56,28 \pm 4,21^{*#}$	$41,58 \pm 3,96^{\#}$
	<i>Серотонин, мкмоль/л</i>		
Базисная терапия (n=34)	$0,544 \pm 0,037^*$	$0,469 \pm 0,028^*$	$0,376 \pm 0,018$
Базисная терапия с применением лазера (n=19)	$0,533 \pm 0,021^*$	$0,448 \pm 0,032^*$	$0,294 \pm 0,014^{\#}$

Примечание. $p < 0,05$; * достоверно относительно уровня нормы; # достоверно относительно контрольной группы.

Что касается уровня серотонина, то у больных ЯБ может наблюдаться как уменьшение, так и чрезмерное его повышение в сыворотке крови [7]. В первом случае превалирует снижение защитной функции слизистой оболочки желудка, что повышает ульцерогенность ситуации. В другом, более распространенном случае происходит парадоксальное повышение кислотности, очевидно, путем непрямо́й активации холинергических механизмов. Нормализация уровня серотонина также существенно влияет на восстановление функций ЖКТ в ходе противоязвенного лечения.

При включении в курс противоязвенного лечения местного воздействия гелий-неонового лазера имело место постепенное снижение уровня гастринина до полной его нормализации к 20-м суткам, чего не наблюдалось в контрольной группе. Показатели серотонина также восстанавливались активней у пациентов, получавших сеансы лазеротерапии, что указывает на более раннюю нормализацию гормональной регуляции желудочной секреции. Срок заживления язвенного дефекта уменьшался на 14–15 дней, а срок проявления болевого и диспептического синдрома уменьшался на 25–30 %.

Эти факты свидетельствуют о том, что лазерное воздействие не только улучшает рубцевания язвенного дефекта, но и опосредованно воздействует на нейрогуморальную регуляцию, а именно способствует нормализации содержания гастринина и серотонина.

Список литературы

1. *Галенко З.М.* Поширеність та захворюваність хворобами травлення в Україні: Мат. І Укр. конгресу гастроентерологів. Дніпропетровськ, 1995: 6–7.
2. *Циммерман Я.С.* Очерки клинической гастроэнтерологии. Пермь, 1992. 384 с.
3. Язвенная болезнь или пептическая язва? Современные представления о причинах возникновения, подходах в лечении и возможностях вылечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Под ред. В.Г. Передерия. К., 1997. 158 с.
4. *Ведерников В.Е., Циммерман Я.С.* Гастродуоденальные эрозии: этиология, патогенез, клиника, классификация, лечение. *Клин. медицина* 1999; 3: 9–13.
5. *Новицкий В.А., Смолянинов А.Б., Сайденкова М.С.* Лазеротерапия в комплексном лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Клин. медицина* 1998; 11: 42–46.
6. *Калинин Н.П.* Некоторые гастроэнтерологические аспекты эндокринологии. *Проблемы эндокринологии* 1998; 44, 1: 34–37.
7. Серотонин сыворотки крови. Медицинские лабораторные технологии: Справочник. Под ред. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1999; 2: 624–625.
8. *Бикел П., Доксум К.* Математическая статистика. Вып. 1. М.: Статистика, 1983. 280 с.

ВПЛИВ ГЕЛІЙ-НЕОНОВОГО ЛАЗЕРА НА РІВЕНЬ ГАСТРИНУ ТА СЕРОТОНІНУ ПРИ ВИРАЗКОВОМУ ДЕФЕКТІ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

М.К. Адейшвілі-Сиромятникова

При використанні гелій-неонового лазера в комплексному лікуванні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки спостерігалось прискорене (на 14–15 днів) загоювання виразкового дефекту й скорочення (на 25–30 %) терміну проявлення болючого та диспептичного синдромів. Курс лазеротерапії в безперервному режимі сприяв швидкому і повному відновленню рівней гастринину та серотоніну в крові, що вказувало на більш ранню нормалізацію гормональної регуляції шлункової секреції.

Ключові слова: виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрин, серотонін, лазерне опромінення.

Активная нормализация деятельности указанных систем свидетельствует об общеорганизменном мультифакторном влиянии лазерной терапии с восстановлением саногенеза, повышением функциональной активности и жизнедеятельности клеток всего организма, что объясняет положительные изменения в течении ЯБ как заболевания организма в целом.

Это обстоятельство и более раннее заживление язвенного дефекта при лазерной терапии позволяет рекомендовать лазерное воздействие как патогенетично обусловленный метод в комплексную терапию ЯБ. Фармако-лазерный комплекс при массовом применении обеспечит более быстрое восстановление гормональной регуляции желудочной секреции и ускорит рубцевание язвенного дефекта.

Выводы

1. Применение гелий-неонового лазерного облучения в комплексном лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки способствовало более быстрому заживлению язвенного дефекта (на 14–15 дней) и на 25–30 % сокращало сроки проявления болевого и диспептического синдромов.

2. Курс лазеротерапии в непрерывном режиме оказывал положительное общеорганизменное действие при язвенной болезни, что проявлялось в более раннем и полном восстановлении нейрогуморальной регуляции. Это позволяет рекомендовать применение лазерного облучения в комплексной терапии язвенной болезни.

THE HELIUM-NEON LASER INFLUENCE ON THE GASTRIN AND SEROTONIN LEVELS IN ULCER DEFECT OF GASTRODUODENAL ZONE

M.K. Adeyshvili-Syromyatnikova

More early (on 14–15 days) healing of ulcer defect and dimension of the pane and dyspeptic syndrome on 25–30 % was observed in the helium-neon laser using in complex treatment of gastric and duodenal ulcer disease. Lasertherapy contributed to quickly and full restoration of gastrin and serotonin levels in blade that demonstrated early normalization of gastric secretion hormone regulation.

Key words: *gastric and duodenal ulcer, ulcer disease, gastrin, serotonin, laser radiation.*

Поступила 09.06.05

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА
У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

М.Н. Кочуева, Г.Б. Павлова, С.Б. Павлов, П.П. Сорочан,
Е.В. Кузьменко*, Е.Б. Радзишевская***

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Институт медицинской радиологии АМН Украины им. С.П. Григорьева, г. Харьков*

***Харьковский государственный медицинский университет*

Представлены результаты иммунологических исследований у больных системной склеродермией. Выявлено снижение активности Т-клеточного звена и системы фагоцитирующих нейтрофилов и повышение активности гуморальных факторов иммунной системы.

Ключевые слова: *системная склеродермия, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, система фагоцитирующих нейтрофилов*

Системная склеродермия (ССД) – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани, характеризующееся прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов в сочетании с распространенной сосудистой патологией по типу облитерирующей микроангиопатии [1]. Заболевание свойственны полиморфизм клинического течения [2], прогрессирующий характер и нередко неблагоприятный прогноз [3]. В основе патогенеза ССД лежит стойкая активация иммунокомпетентных клеток, фибробластов и эндотелиоцитов [4]. Нарушение взаимосвязей между ними – один из механизмов фиброобразования [5]. Патогенез ССД изучен недостаточно, при этом особый интерес представляет изучение роли клеточных и гуморальных факторов иммунной системы в развитии этого тяжелого и неблагоприятного по течению и прогнозу заболевания [5]. Однако в литературе имеются лишь единичные публикации о состоянии основных звеньев иммунной системы у больных ССД [6]. В связи с изложенным нами было выполнено исследование, целью которого явилось изучение показателей иммунограмм у больных диффузной формой системной склеродермии.

Материал и методы. В исследование были включены 24 больных диффузной формой ССД I и II стадии в возрасте от 18 до 62 лет (медиана возраста – 47,5 года), среди кото-

рых было только двое мужчин (8,3 %). Основанием для установления диагноза явилась совокупность характерных клинических, лабораторных и гистологических признаков заболевания. Учитывая, что ССД относится к группе заболеваний, характеризующихся синдромом рестриктивной кардиомиопатии, то есть нарушением диастолической функции сердца [7], всем больным проводили эхокардиографическое исследование. По данным одно-, двухмерной, доплер-эхокардиографии и тканевой доплерографии у всех больных были выявлены сохраненная систолическая функция левого желудочка сердца и его диастолическая дисфункция. Клинические признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) соответствовали II ФК (NYHA), верифицированному с использованием теста с 6-минутной ходьбой. Все больные были обследованы с использованием общеклинических и иммунологических методов (реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана и мыши, реакции бласттрансформации с фитогемагглютинином, определения содержания иммуноглобулинов G, A и M по Манчини, определения уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) селективной преципитацией в 4% -ном растворе полиэтиленгликоля, метода завершенияного фагоцитоза со стафилококком для определения функциональной активности нейтрофилов).

Исследования иммунологического статуса проводились в ЦНИЛ ХМАПО и лаборатории радиационной иммунологии ИМР АМН Украины. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных ССД. Результаты исследования статистически обработали с помощью непараметрических методов. Центральные тенденции и разброс данных были представлены в виде медиан, верхних и нижних квартилей.

Результаты. В группе больных преобладали женщины молодого возраста. При оценке результатов иммунологических исследований крови были выявлены следующие изменения. Медиана количества лейкоцитов в периферической крови больных составила 4,9 г/л, достоверно отличаясь от аналогичного показателя контрольной группы ($p < 0,05$). Медианы количества лимфоцитов и моноцитов были достоверно ниже таковых в группе контроля и составили 24,5 и 5,0 % соответственно ($p < 0,05$). Медианы содержания эозинофилов, сегменто- и палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови больных ССД и пациентов контрольной группы статистически значимых различий не имели ($p > 0,05$). При оценке показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у больных ССД было выявлено статистически значимое снижение медианы количества Т-лимфоцитов (39,5 %) и повышение медиан количества ЦИК (169 усл. ед.) и IgG (30 г/л), $p < 0,05$. При этом медианы количества В-лимфоцитов и концентраций IgM и IgA в сыворотке крови больных ССД статистически значимых различий с аналогичными показателями в группе контроля не имели ($p > 0,05$). При оценке показателей системы фагоцитирующих нейтрофилов у больных ССД выявлено статистически значимое снижение как их количества (70 % при фагоцитарном числе 2,3), так и бактерицидных свойств: бактерицидная активность нейтрофилов составила 31 %, индекс завершенности фагоцитоза – 0,9 ($p < 0,05$) при значениях медиан перечисленных показателей в контрольной группе 84 % и 3,4; 41 % и 1,2 соответственно.

Обсуждение. Результаты исследования согласуются с данными литературы. Так, об-

щезвестным считается преобладание в группе больных ССД женщин молодого возраста [8]. На всех стадиях развития заболевания в коже больных образуются инфильтраты, состоящие преимущественно из моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов, с чем связывают снижение числа этих клеток и лейкоцитов в целом в периферической крови [5, 6]. Характерная для больных ССД функциональная недостаточность Т-клеточного звена иммунной системы, возможно, является причиной повышения уровня ЦИК. Известно, что после поглощения ЦИК нейтрофилами происходит дегрануляция последних, приводящая к деструкции коллагена и разрушению базальных мембран, что, в свою очередь, способствует приобретению поврежденными тканями антигенных свойств, образованию аутоантител и новых иммунных комплексов [5]. В нашем исследовании снижение показателей клеточного звена иммунной системы и повышение активности гуморальных факторов носили демонстративный характер. Снижение показателей системы фагоцитирующих нейтрофилов у больных ССД может иметь причиной истощение бактерицидного резерва этой популяции в результате длительно существующего аутоиммунного заболевания [9].

Выводы

1. Для больных диффузной формой системной склеродермии I и II стадии характерны клинические признаки ХСН II ФК, сохранение систолической функции левого желудочка сердца и его диастолической дисфункции.

2. Показатели иммунограмм у больных диффузной формой системной склеродермии I и II стадии свидетельствуют об угнетении Т-клеточного звена иммунной системы и системы фагоцитирующих нейтрофилов и повышении активности гуморальных факторов иммунитета.

Изучение взаимосвязей между показателями иммунного статуса и диастолической функции левого желудочка сердца у больных системной склеродермией позволит выявить иммунологические маркеры диастолической сердечной недостаточности у указанного контингента больных.

Список литературы

1. *Алекперов Р.Т., Тимченко А.В., Насонов Е.Л.* Фактор некроза опухоли α при системной склеродермии. *Клин. медицина* 2003; 12: 4–7.
2. *Волков А.В., Старовойтова М.Н., Гусева Н.Г.* Особенности клинических проявлений и течения системной склеродермии в зависимости от пола и возраста начала болезни. *Тер. архив* 2004; 5: 7–11.
3. *Гусева Н.Г.* Склеродермия – модель локального и генерализованного фиброза. Избранные лекции по ревматологии: Учеб. пособие для слушателей институтов и факультетов последипломного образования. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 2001. 272 с.

4. Black C.M. The aetiopathogenesis of systemic sclerosis. *J. Intern. Med.* 1993; 243: 3–8.
5. Бодрова Р.А. Иммунологические аспекты системной склеродермии. *Казанск. мед. журн.* 2002; 83, 6: 455–458.
6. Романова Н.В., Шилкина Н.П., Семичева М.Н., Романов В.А. Фенотип лимфоцитов при различных формах склеродермии. *Иммунология* 2004; 25, 2: 111–112.
7. Schurle D.R., Evans R.W., Cohlmia J.B., Lin J. Restrictive cardiomyopathy in scleroderma. *J. Kans. Med. Soc.* 1984; 85: 49–50.
8. Гуйда П.П. Склеродермия: клиника, диагностика, лечение. Харьков: Основа, 1995. 194 с.
9. Клиническая иммунология. Под ред. А.В. Караулова. М.: Медицина, 1999. 603 с.

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ

М.М. Кочуєва, Г.Б. Павлова, С.Б. Павлов, П.П. Сорочан, О.В. Кузьменко, Є.Б. Радзішевська

Наведено результати імунологічних досліджень у хворих на системну склеродермію. Виявлено зниження активності Т-клітинного ланцюга та системи фагоцитуючих нейтрофілів і підвищення активності гуморальних чинників імунітету.

Ключові слова: системна склеродермія, клітинний імунітет, гуморальний імунітет, система фагоцитуючих нейтрофілів.

PECULIARITIES OF IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH SYSTEM SCLERODERMIA

M.N. Kochueva, G.B. Pavlova, S.B. Pavlov, P.P. Sorochan, E.V. Kuzmenko, E.B. Radzishevskaya

There are results of immunological researches in patients with system sclerodermia. It was established the reduction of activity of the T-cellular link and system of englobing neutrophils. It was also established the increase of activity humoral factors of immune system.

Key words: system sclerodermia, cellular immunity, humoral immunity, system of englobing neutrophils.

Поступила 29.03.05

АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭКЗЕМОЙ В РАЗЛИЧНОЕ ВРЕМЯ СУТОК

В.С. Калашникова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Изучены особенности биоритмов эндокринной системы и адаптивные возможности 35 больных хронической экземой. У данных больных биоритмологическая функция коры надпочечников организована во времени суток таким образом, что максимальные показатели кортизола наблюдаются в ранние утренние часы, а минимальные – в вечернее время, что соответствует физиологическим нормам организма человека. У больных хронической экземой наблюдаются дезадаптационные расстройства, которые проявляются снижением уровня кортизола и коэффициента напряженности адаптационного потенциала, что свидетельствует об истощении адаптационных систем организма.

Ключевые слова: хроническая экзема, эндокринная система, биоритмы, кортизол, инсулин.

Биоритмы – это периодические изменения характера и интенсивности биологических процессов, которые сохраняются при изоляции от факторов внешней среды. Координация многочисленных ритмических процессов в организме также осуществляется благодаря циклической деятельности гипоталамо-гипофизарного звена эндокринной системы. Суточные колебания претерпевает и реактивность эндокринной системы, в том числе соотношение свободных и связанных форм гормонов, их метаболизм и чувствительность гормональных рецепторов [1, 2].

Различные стрессовые влияния большей или меньшей силы и продолжительности всегда приводят к различной степени сдвигам ритмической деятельности эндокринных желез или их десинхронизации (субпатологические и патологические реакции). Можно с полной уверенностью говорить о том, что любое заболевание ведет к нарушению ритма функционирования гормональной регуляции или что десинхронизация механизмов эндокринных функций лежит в основе развития многих патологических процессов [3].

В условиях стресса реакции периферических желез внутренней секреции представляют существенный интерес, так как в итоге они определяют состояние метаболизма. Привлекает внимание снижение функциональных резервов надпочечников у таких больных [4]. Уровень циркулирующих в крови и экскретуемых с мочой глюкокортикоидов у больных экземой зависит от стадии и давности воспалительного процесса [5].

Функциональная активность надпочечников (гормон кортизол – основной стресс-

адаптивный гормон) организована во времени суток в виде четкого циркадного ритма с максимальными значениями в ранние утренние часы, непосредственно после пробуждения человека [6–8].

В настоящее время в литературе недостаточно данных о содержании кортизола и инсулина у больных хронической экземой в различное время суток, нет данных об определении адаптационного потенциала организма у этих больных.

Цель настоящего исследования – изучить биоритмологическую характеристику содержания кортизола и инсулина у больных хронической экземой, а также адаптивные возможности организма по соотношению этих гормонов в различное время суток.

Материал и методы. Обследовано 35 больных разными формами хронической экземы в фазе обострения (10 – истинной экземой, 25 – микробной экземой), из них 23 женщины и 12 мужчин. Возраст больных колебался от 18 до 65 лет, давность заболевания варьировала от 6 месяцев до 10 лет.

Суточные ритмы эндокринной системы определяли по содержанию в сыворотке крови кортизола, инсулина: содержание кортизола – иммуноферментным методом с помощью наборов, поставляемых фирмой «Алкор Био» (Россия), содержание инсулина – радиоиммунологическим методом с помощью набора «Стерон-И 125» (Россия).

Забор крови у больных проводили два раза в сутки: в 8.00 и 18.00. Все больные во время исследования находились в стационаре и подвергались детальному клинико-лабораторному обследованию.

Результаты. Установлено, что у больных хронической экземой биоритмологическая функция надпочечников не изменена по сравнению с физиологической нормой, так как уровень кортизола максимален в ранние утренние часы и минимален в вечернее время.

В зависимости от содержания кортизола в утренние часы всех больных разделили на две группы: больные со сниженным содержанием кортизола в сыворотке крови вошли в группу А (22 чел.), с нормальным содержанием кортизола – в группу Б (13 чел.), табл. 1. Таким образом, у 62,8 % обследованных больных хронической экземой наблюдается выраженное снижение содержания кортизола в крови в утренние часы.

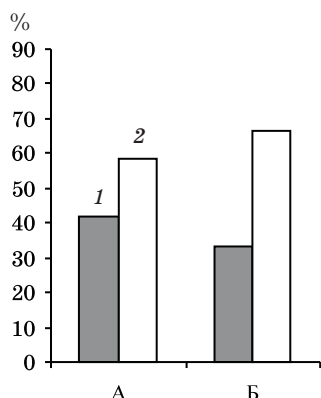
Таблица 1. Содержание кортизола и инсулина в крови больных хронической экземой в зависимости от времени суток ($M \pm m$)

Группа обследованных	Кортизол, нмоль/л		Инсулин, пмоль/л	
	8.00	18.00	8.00	18.00
А (n=22)	260,7±12,95	75,1±5,78 p<0,001 [#]	86,7±13,08	116,3±7,44
Б (n=13)	411,2±40,7	111,9±11,9	57,7±11,53	106,8±0,01
	p<0,001*	p<0,05* p<0,001 [#]		p<0,05 [#]

* Различия достоверны между 1-й и 2-й группами; [#] между показателями в 8.00 и 18.00.

Среди обследованных группы А количество больных с истинной формой экземы составило 44,4 %, с микробной – 65,6 %. Соотношение групп обследованных в зависимости от разновидности экземы показано на рисунке. Как видно из рисунка, у 41,6 % больных с истинной формой экземы наблюдается снижение уровня кортизола в сыворотке крови; у больных с микробной формой экземы этот показатель составляет 33,3 %.

Объяснение данных по изменению содержания кортизола в разное время суток для оценки адаптационных возможностей организма без анализа содержания инсулина не-



Соотношение групп обследованных в зависимости от формы экземы:

А – истинная, Б – микробная;

1 – кортизол снижен, 2 – кортизол в норме

полное. Поэтому параллельно изучали содержание инсулина. Роль этого гормона чрезвычайно велика в гормональном ответе организма на стресс. До сих пор нам не известно ни одного гормона, кроме инсулина, который обладал бы настолько выраженным контрэффектом по отношению к глюкокортикоидам. Это значит, что изменение активности инсулярного аппарата при стрессе нужно изучать так же подробно, как и изменение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. От содержания инсулина в периферической крови зависит чувствительность тканей к регуляторному влиянию катехоламинов и глюкокортикоидов, их метаболический эффект. Колебания

уровня инсулина – одного из адаптогенных гормонов в крови, также подвержены суточной периодичности. По данным литературы, максимальная концентрация гормона в крови отмечена во второй половине дня, минимальная – ночью. Вместе с тем отсутствуют данные о биоритмах инсулина у больных хронической экземой.

Учитывая, что характер эндокринной реакции организма на стресс может меняться, тяжесть состояния напряжения следует определять не по абсолютному содержанию глюкокортикоидов или инсулина в крови, а по величине коэффициента напряжения адаптационного потенциала К [3]. Коэффициент рассчитывали как соотношение величин количества кортизола и инсулина, принимая их исходный уровень в крови в состоянии физиологического покоя за 100 % (в норме К=1), табл. 2.

Сниженный коэффициент напряжения ($K_1=0,6$) у больных хронической экземой

Таблица 2. Коэффициент напряжения адаптационного потенциала (К) у больных хронической экземой в зависимости от времени суток

Группа	К	
	8.00	18.00
А	$K_1=0,6$	$K_1=0,1$
Б	$K_2=1,5$	$K_2=0,2$

групи А в 8.00 свідчить про виснаження адаптаційних можливостей організму в ранні години до лікування. Зниження коефіцієнта напруження у цих хворих в 6 разів в 18.00 ($K_1=0,1$) свідчить про субекстремальне стан. Концентрація гормонів може досягати крайніх величин під впливом додаткового подразника або загострення патологічного процесу. Цей варіант може завершитися переходом в екстремальне стан з фазами глибокого виснаження або в стані хронічного напруження.

У хворих хронічної екземою групи Б в ранні години (8.00) значення коефіцієнта напруження ($K_2=1,5$) близько до фізіологічної норми з невеликим зміщенням в бік напруження адаптаційних можливостей організму. Однак в цій групі спостерігається ще більш виражене зниження K в 18.00 – в 7,5 разів ($K_2=0,2$).

Отримані дані свідчать про порушення в універсальних механізмах переносимості стресу організмом у частини хворих хронічної екземою. В зв'язі з цим можна розглядати хронічну екзему як хворобу адаптації до стресу.

Список літератури

1. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина. М.: Медицина, 1989. 400 с.
2. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. М.: Медицина, 1992. 256 с.
3. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. Новосибирск, 1983. 230 с.
4. Жигулин В.А. Нейроэндокринные и гомеостатические механизмы патогенеза, лечения и профилактики экземы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1991. 22 с.
5. Дегтяр Ю.С., Добродеева Л.К. Особенности гормонального статуса у больных экземой и другими дерматозами в условиях Севера. Вестн. дерматол. и венерол. 2000; 5: 50–53.
6. Ларина И.М., Уитсон П., Смирнова Т.М., Ю Минг Чен. Циркадианные ритмы концентрации кортизола в слюне. Физиология человека 2000; 4: 94–100.
7. Bailey S.L., Heitkemper M.M. Circadian rhythmicity of cortisol and body temperature: Morningness-eveningness effects. Chronobiol. Int. 2001; 18, 2: 249–261.
8. Ice G.H., Kane R.L. Salivary cortisol variation in healthy older adults: Abstr. 26th Annual Meeting of the Human Biology Association. Kansas City, Mo., March 26–28, 2001. Amer. J. Hum. Biol. 2001; 13, 1: 125.

АДАПТАЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЕКЗЕМУ В РІЗНИЙ ЧАС ДОБИ

В.С. Калашнікова

Вивчено особливості біоритмів ендокринної системи та адаптивні можливості у 35 хворих на хронічну екзему. У цих хворих біоритмологічна функція кори надниркових залоз організована у час доби таким чином, що максимальні показники кортизолу спостерігаються рано-вранці, мінімальні – увечері, що відповідає фізіологічним нормам організму людини. У хворих на хронічну екзему спостерігаються дезадаптаційні розлади, які проявляються зниженням рівня кортизолу та коефіцієнта напруженості адаптаційного потенціалу, що свідчить про виснаження адаптаційних систем організму.

Ключові слова: хронічна екзема, ендокринна система, біоритми, кортизол, інсулін.

ADAPTATIONS POSSIBILITIES OF PATIENTS WITH A CHRONIC ECZEMA IN DIFFERENT TIME OF DAYS

V.S. Kalashnikova

The peculiarities of biorhythms of the endocrine system and adaptive possibilities at 35 patients with a chronic eczema have been studied. At this patients the biorhythmical function of bark of adrenal glands is organized in time of day so that the maximal indexes of kortyzol are observed in the early morning, minimum – in the evening, that corresponds to the physiological norms an organism of man. At patients with chronic eczema are observed desadaptational frustration which are shown by decrease in a level of cortisol and decrease in factor of intensity of adaptation potential that testifies to an exhaustion of adaptations systems of organism.

Key words: chronic eczema, endocrine system, biorhythms, cortisol, insulin.

Поступила 06.09.05

ПЕДІАТРІЯ

СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ
З КАРДІАЛЬНИМИ ДИЗРИТМІЯМИ
НА ФОНІ ПРОЛАПСУ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Ю.О. Марценюк

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Вивчено особливості вегетативного гомеостазу у дітей з кардіальними дизритміями на фоні ПМК. Обстежено 211 дітей з даною патологією віком від 10 до 18 років за допомогою кардіоритмографії в стані спокою та під час проведення функціональних проб і добової ВРС в ході Холтеровського моніторингу ЕКГ. У більшості дітей виявлені порушення з боку вихідного вегетативного тону, вегетативної реактивності та забезпеченості, а також зміни добової варіабельності ритму серця при спектральному аналізі.

Ключові слова: діти, порушення серцевого ритму та провідності, пролапс мітрального клапана.

Пролапс мітрального клапана (ПМК), під яким розуміють аномальне прогинання у ліве передсердя під час систоли лівого шлуночка однієї або обох стулок мітрального клапана (МК), відноситься до найбільш частоті патології клапанного апарату серця. Враховуючи широку розповсюдженість, яка сягає 5 % загальної популяції [1, 2], а також часте поєднання ПМК з порушеннями серцевого ритму та провідності, вивчення контингенту дітей з цією патологією слід визнати актуальною проблемою сучасної педіатричної кардіології.

Відомо, що вегетативна нервова система (ВНС) відіграє важливу роль в інтеграції функціонування мітрального клапана та саме її дисфункція відповідальна за численні клінічні прояви синдрому ПМК. Також багатьма дослідниками вегетативні порушення розглядаються як чинник виникнення як ПМК, так і кардіальних дизритмій. Тому метою даного дослідження було вивчення особливостей вегетативного гомеостазу у дітей з кардіальними дизритміями на фоні ПМК.

Матеріал і методи. Обстежено 211 дітей (119 хлопчиків та 92 дівчинки) з кардіальними дизритміями на фоні ПМК віком від 10 до 18 років (основна група дослідження). Групу порівняння склали 30 дітей з ПМК, який не ускладнювався порушеннями серцевого ритму. До групи контролю увійшло 20 практично здорових дітей.

Переважає більшість дітей мала ПМК I ступеня (пролабування стулок МК на 3–5 мм) – 172 (81,5 %); II ступінь (пролабування стулок МК на 6–9 мм) спостерігався у 39 дітей (18,5 %); III ступінь пролабування

не спостерігався. У всіх дітей ПМК був гемодинамічно незначущим.

Серед порушень серцевого ритму та провідності, що виявлялися у дітей з ПМК за допомогою добового Холтеровського (Zymed-1810, Hewlett Packard) моніторингу ЕКГ, домінували ектопічні порушення ритму: суправентрикулярна (67,3 %) і вентрикулярна (29,8 %) екстрасистолія з максимальною зустрічаємністю у дітей з пролапсом II ступеня та за наявності міксоматозної дегенерації стулок мітрального клапана. Рідше спостерігалися синусова тахікардія (17,1 %), синусова брадикардія (16,1 %), виражена синусова аритмія (27,0 %). Порушення провідності були представлені у своїй більшості АВ-блокадою I ступеня, одиничними синоатріальними блокадами.

Життєзагрозливі дизритмії реєструвалися відносно рідко: синдром слабкості синусового вузла – 8,5 %, синдром WPW – 2,4 %, вентрикулярна екстрасистолія III–IV градації (B. Lown) – 2,4 %, пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія – 2,8 % та вентрикулярна – 0,9 %, трепотіння передсердь – 0,5 %.

Оцінка стану ВНС проводилася на основі дослідження трьох основних її параметрів – вихідного вегетативного тону, вегетативної реактивності і вегетативної забезпеченості, які визначалися за допомогою кардіоритмографії (КРГ) на експрес-аналізаторі «КардіоСпектр» SOLVAIG JSC (Україна) в стані спокою та під час проведення функціональних проб (дихальний тест, психомоторний тест, кліноортопроба) та добової ВРС в ході Холтеровського моніторингу ЕКГ.

Варіабельність ритму серця (ВРС) являє собою самостійний, цілісний патерн серцевого ритму, в основі якого лежить забезпечення балансу між симпатичною та парасимпатичною нервовою системою. Оцінка ВРС проводилася в режимах часового (статистичного) та спектрального (або частотного) аналізу відповідно до Міжнародних стандартів вимірювання, фізіологічної інтерпретації і клінічного використання, розробленими робочою групою Європейського кардіологічного товариства і Північно-Американського товариства кардіостимуляції і електрофізіології [3].

Розподіл потужностей частот при спектральному аналізі отримували також у трьохмірному режимі з визначенням діапазону частоти, потужності та часу доби, що дозволяло оцінити циркадну динаміку максимальних підйомів параметрів ВРС.

Результати та їх обговорення. Вихідний вегетативний тонус був порушений у більшості дітей як основної, так і порівняльної групи (табл. 1). В основній групі переважа-

ла ваготонія, яка спостерігалася у 41,23 % дітей, у той час як симпатикотонічний вихідний вегетативний тонус виявлявся у 20,37 % дітей. Найбільш часто й яскраво ваготонія проявляла себе в старшій віковій групі з перевагою серед хлопчиків. Вихідна амфотонія серед дітей з кардіальними дизритміями спостерігалася лише у 38,38 % дітей.

Відмічено вірогідне ($p < 0,05$) збільшення частоти вихідної симпатикотонії у дітей з ПМК II ступеня – 33,33 % порівняно із 13,37 % дітей з ПМК I ступеня, що, можливо, пов'язано із компенсаторним підвищенням активності симпатичної ланки ВНС при прогресуючому ПМК. У дітей порівняльної групи переважала амфотонія (40,00 %), де що рідше були виявлені симпатико- та ваготонія (33,33 та 26,66 %).

У ході аналізу основних показників КРГ у стані спокою виявлено тенденцію до збільшення параметрів часового аналізу ВРС – SDNN, RMSSD та рNN50 в основній групі та групі порівняння (табл. 2), що свідчить про

Таблиця 1. Вихідний вегетативний тонус у дітей з кардіальними дизритміями на фоні пролапсу мітрального клапана (ПМК), за даними кардіоритмографії

Вихідний вегетативний тонус	ПМК I ст. (n=172)		ПМК II ст. (n=39)		Всього (n=211)		Група порівняння (n=30)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Амфотонія	75	43,60	20	51,28	81	38,38	12	40,00
Симпатикотонія	23	13,37	13	33,33*	43	20,37	10	33,33
Ваготонія	74	43,02 [#]	6	15,38	87	41,23	8	26,66

* $p < 0,05$; [#] $p < 0,01$.

Таблиця 2. Показники вегетативного гомеостазу у дітей з кардіальними дизритміями на фоні пролапсу мітрального клапана (ПМК), за даними кардіоритмографії ($M \pm m$)

Показник	Групи			р		
	основна (n=211) I	порівняння (n=30) II	контрольна (n=20) III	I-III	II-III	I-II
Δx	0,483±0,04	0,411±0,03	0,382±0,02	<0,01	<0,01	<0,01
Mo, мс	0,774±0,03	0,763±0,02	0,747±0,02	<0,05	>0,05	>0,05
AMo, %	16,32±2,51	17,01±1,84	18,89±0,01	>0,05	>0,05	>0,05
SDNN, мс	98,68±12,9	96,69±14,2	95,97±18,2	>0,05	>0,05	>0,05
RMSSD, мс	91,94±25,3	84,93±28,7	80,84±13,1	>0,05	>0,05	>0,05
рNN50 %	39,46±8,60	42,82±13,2	37,70±5,10	>0,05	>0,05	>0,05
ВІР	10,00±1,01	8,32±2,04	7,74±0,15	<0,05	>0,05	>0,05
ПАІР	19,78±1,19	20,02±1,56	22,13±1,04	>0,05	>0,05	>0,05
ІН, ум. од.	49,14±9,16	68,92±10,92	57,39±7,06	>0,05	>0,05	>0,05
ТІ, ум. од.	20,61±3,50	23,58±4,50	19,68±3,18	>0,05	>0,05	>0,05
ULF, мс ²	1784±574	1659±478	1458±568	>0,05	>0,05	>0,05
VLf, мс ²	3520±1532	3211±1019	1562±563	>0,05	>0,05	>0,05
LF, мс ²	4620±2544	4651±1996	2289±859	>0,05	>0,05	>0,05
HF, мс ²	9614±2521	8699±2630	1654±1125	<0,05	<0,05	>0,05
LF/HF	0,65±0,23	0,76±0,54	1,45±0,56	>0,05	>0,05	>0,05

посилення парасимпатичних впливів на серцевий ритм у дітей з ПМК. Статистичної значущості дані зрушення не досягали.

Статистично вірогідним виявилось підвищення середнього показника розмаху (Δx) серед дітей основної ($0,483 \pm 0,04$; $p < 0,01$) та порівняльної ($0,411 \pm 0,03$; $p < 0,01$) груп по відношенню до групи здорових дітей ($0,382 \pm 0,02$), а також достовірне підвищення моди (M_o) в основній групі ($0,774 \pm 0,03$; $p < 0,05$) у порівнянні з групою контролю ($0,747 \pm 0,02$). Дані зміни підтверджують підвищення тону парасимпатичної ВНС у дітей з ПМК, особливо ускладненого порушенням серцевого ритму та провідності, а також вказують на зростання ролі автономного і зменшення значення центрального механізмів регуляції. Підвищення показників моди свідчить також про домінування гуморального каналу регуляції над нервовим.

Достовірних зрушень амплітуди моди ($A M_o$), що характеризує активність симпатичного відділу ВНС, як в основній, так і в групі порівняння нами не знайдено, хоча динаміка цих показників мала тенденцію до зменшення.

Вегетативний показник ритму (ВПР), статистично підвищений в основній групі дітей ($10,00 \pm 1,01$; $p < 0,05$) у порівнянні з контрольними значеннями ($7,74 \pm 0,15$), вказував також на підвищення активності автономного контуру регуляції.

Односпрямована динаміка до зменшення показника адекватності процесів регуляції (ПАПР), що вказує на виснаження останніх, не набувала статистичної значущості.

Індекс напруження Баєвського (ІН), який найбільш повно відображує ступінь напруги регуляторних механізмів організму та рівень централізації керування кровообігом, мав тенденцію до зниження в основній групі дітей, але статистично не відрізнявся від даних контрольної групи. Індивідуальним аналізом абсолютних показників в основній групі виявлено як значне зменшення, так і значне підвищення індексу напруження; при розподілі дітей за типами вихідного вегетативного тону такий аналіз є дуже важливим.

Спектральний аналіз варіабельності ритму серця виявив напруження обох відділів ВНС, яке виражалось у підвищенні показників як низькочастотних (ULF, VLF, LF), так і високочастотного (HF) компонентів у дітей основної групи по відношенню до контрольної, але лише дані останнього сягали статистичної значущості ($p < 0,05$) (9614 ± 2521 і 1654 ± 1125 відповідно). Висока представленість високочастотного компонента спектра, яка відображає парасимпатичний вплив на серцевий ритм, підтверджує дані часового аналізу (табл. 2).

В групі порівняння показники HF також були вірогідно збільшеними відносно групи контролю, що узгоджується із відомою думкою про ПМК як прояв «вагусного серця».

Симптовагальний індекс, який визначається відношенням спектральних показників LF/HF та характеризує співвідношення симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС, у 39,81 % дітей був нормальним і співпадав з даними контрольної групи. У 19,90 % дітей спостерігався помірно знижений симптовагальний індекс, що свідчить про переважання парасимпатичного відділу ВНС. У 9,95 % дітей він розцінювався як сильно знижений, що характерно для значного переважання активності парасимпатичного та зниження активності симпатичного відділу ВНС. Підвищення активності симпатичного відділу за результатами симптовагального індексу діагностовано у 30,34 % дітей, серед яких у 14,69 % останній був помірно збільшеним, а у 15,65 % – сильно збільшеним.

Розподіл типів вихідного вегетативного тону в основній групі дітей в залежності від виду кардіальної дизритмії представлено на рис. 1.

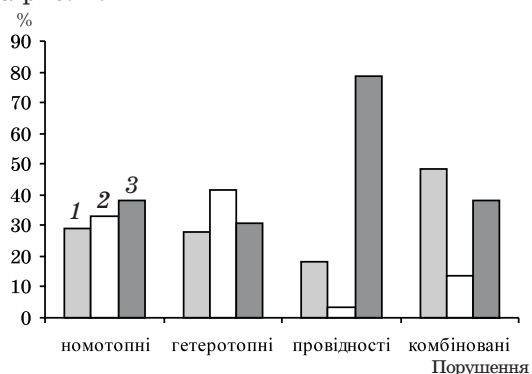


Рис. 1. Вихідний вегетативний тонус у дітей з порушеннями серцевого ритму та провідності на фоні пролапсу мітрального клапана в залежності від типу дизритмії: 1 – ампотонія; 2 – симпатикотонія; 3 – ваготомія

Поряд з домінуванням парасимпатичних впливів на серцевий ритм в основній групі, у дітей з гетеротопними порушеннями ритму частіше за умови вентрикулярної екстрасистолії переважала симпатикотонія (41,60 %), але не досягала статистичної значущості.

На фоні переважання ваготонічного вихідного вегетативного тону та зниження адаптаційно-приспосувальних механізмів серед дітей основної групи виявлялася гіперсимпатикотонічна вегетативна реактивність, яка спостерігалася у 66,35 % дітей з перевагою в групі дітей з ПМК II ступеня (71,79 %), але була статистично не достовірною. Саме такий тип вегетативної регуляції

розглядався нами як компенсація вихідної ваготонії. Нормотонічна вегетативна реактивність виявлена у 21,80 % дітей, асимпатикотонія – у 11,82 % (табл. 3).

що підтверджує провідну роль вегетативних зрушень з боку симпатичної нервової системи в генезі синусової тахікардії та симпатозалежної екстрасистолії. У дітей з порушення-

Таблиця 3. Вегетативна реактивність у дітей з кардіальними дизритміями на фоні пролапсу мітрального клапана (ПМК), за даними кардіоритмографії та кліноортопроби

Вегетативна реактивність	ПМК I ст. (n=172)		ПМК II ст. (n=39)		Всього (n=211)		Група порівняння (n=30)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Нормотонічна	39	22,67	7	17,94	46	21,80	56	26,54
Гіперсимпатикотонічна	112	65,11	28	71,79	140	66,35	136	64,45
Асимпатикотонічна	21	12,20	4	10,26	25	11,82	19	9,00

В групі порівняння, хоча із меншою перевагою, також домінувала гіперсимпатикотонічна вегетативна реактивність (64,45 %).

Вегетативна реактивність у дітей з порушеннями серцевого ритму та провідності на фоні пролапсу мітрального клапана в залежності від типу дизритмії наведена на рис. 2.

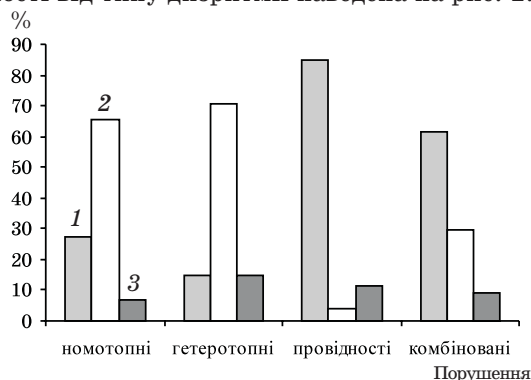


Рис. 2. Вегетативна реактивність у дітей з порушеннями серцевого ритму та провідності на фоні пролапсу мітрального клапана в залежності від типу дизритмії: 1 – нормальний тип; 2 – гіперсимпатикотонічний; 3 – асимпатикотонічний

Отже, при номотонічних і гетеротонічних порушеннях серцевого ритму переважав гіперсимпатикотонічний тип вегетативної реактивності (65,50 та 70,38 % відповідно),

ми провідності та комбінованими дизритміями найчастіше виявлялася нормотонічна реактивність (84,59 та 61,40 % відповідно). Асимпатикотонічна вегетативна реактивність найчастіше супроводжувала ектопічні (14,68 %), переважно суправентрикулярні дизритмії, а також порушення провідності (11,25 %).

Особливості вегетативного забезпечення, яке відображає можливості підтримки оптимального рівня функціонування ВНС при різних ситуаціях навантажувального характеру, також вивчали за допомогою кліноортопроби. Так, лише 19,9 % дітей основної групи та 20,0 % групи порівняння мали нормотонічний тип реагування при кліноортопробі (табл. 4).

Серед дітей основної та порівняльної груп домінував гіперсимпатикотонічний тип вегетативного забезпечення (відповідно у 39,33 та 50,00 % дітей), який вказував на надлишкове вегетативне забезпечення та розглядався нами як варіант гіперадаптації до стресу. Проте досить часто спостерігали асимпатикотонічний тип кліноортопроби (19,43 % дітей основної групи та 16,66 % порівняльної) – один з найбільш несприятливих варіантів вегетативної регуляції серцевого ритму, який є наслідком виснаження механізмів компенсації. Переважна біль-

Таблиця 4. Вегетативна забезпеченість у дітей з кардіальними дизритміями на фоні пролапсу мітрального клапана (ПМК), за даними кліноортопроби

Тип кліноортопроби	ПМК I ст. (n=172)		ПМК II ст. (n=39)		Всього (n=211)		Група порівняння (n=30)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Нормотонічний	39	22,67	3	7,69	42	19,90	6	20,00
Гіперсимпатикотонічний	69	40,11	14	35,89	83	39,33	15	50,00
Гіпердіастолічний	17	9,88	8	20,51	25	11,84	1	3,33
Сипатикоастенічний	10	5,81	2	5,12	12	5,68	1	3,33
Астеносимпатичний	6	3,48	2	5,12	8	3,79	2	6,66
Асимпатикотонічний	31	18,02	10	25,64	41	19,43	5	16,66

шість дітей з пароксизмальною вегетативною недостатністю та синкопальними станами (85,71 та 72,0 % відповідно) мала саме цей тип кліноортопроби. Синкопе на тлі недостатнього вегетативного забезпечення пояснювалося зменшенням мозкового кровотоку внаслідок зниженої активності симпатичного відділу ВНС.

Гіпердіастолічний тип кліноортопроби, найбільш дезадаптивний, також з недостатнім включенням симпатoadреналової системи виявлений нами у 11,84 % дітей основної групи та 3,33 % – групи порівняння.

Симпатикоастенічний та астеносимпатичний типи кліноортопроб спостерігалися нечасто – відповідно у 5,68 та 3,69 % дітей основної групи. Частота даних типів вірогідно не різнилася в основній і порівняльній групах.

Типи кліноортопроб статистично не залежали від ступеня ПМК, хоча виявлялася помітна тенденція до збільшення частоти гіпердіастолічного та асимпатикотонічного типів в групі дітей з ПМК II ступеня. Вірогідної різниці у вегетативному забезпеченні між основною групою та групою порівняння не отримано.

Аналіз вегетативної забезпеченості в залежності від основних варіантів кардіальних дизритмій показав, що при порушенні функції автоматизму переважно реєструвалися патологічні типи кліноортопроб, серед яких домінував гіперсимпатикотонічний (у 55,92 % дітей при номотопних дизритміях і у 46,91 % при гетеротопних), рис. 3. Досить часто виявлялася також недостатня вегетативна забезпеченість, яка проявлялася в асимпатикотонічному типі кліноортопроб: у 31,42 % при гетеротопних, частіше суправентрикулярних дизритміях та у 27,10 % при порушеннях провідності.

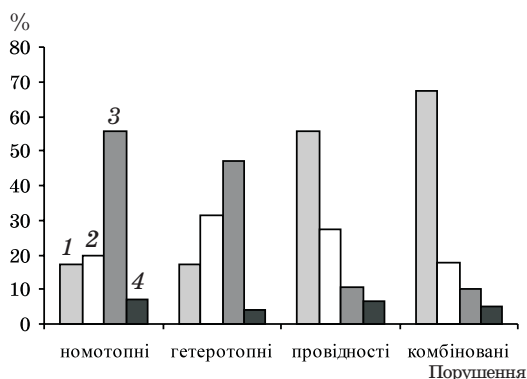


Рис. 3. Вегетативна забезпеченість у дітей з порушеннями серцевого ритму та провідності на фоні пролапсу мітрального клапана в залежності від типу дизритмії: 1 – нормальна; 2 – недостатня; 3 – надлишкова; 4 – змішана

Аналізом часового режиму добової ВРС не виявлено достовірних змін між показниками основної, порівняльної та контрольної груп. Хоча й спостерігалася односпрямована динаміка до збільшення показників NN, SDANN, ASDNN та pNN50 % в основній групі по відношенню до груп порівняння та контролю, вона не досягала статистичної значущості (табл. 5).

Проте більш переконлива динаміка отримана з боку спектрального аналізу ВРС. Так, низькочастотний (LF) компонент ВРС, на формування якого впливає переважно симпатична та меншою мірою парасимпатична ВНС, був достовірно збільшений в основній групі (5717 ± 2434) по відношенню до контрольної (1856 ± 1159). Високочастотний (HF) спектр, який відображує парасимпатичні впливи на серцевий ритм, був статистично збільшеним в основній групі (11314 ± 2211), а також в порівняльній (9691 ± 2654) відносно групи контролю (1754 ± 1895), табл. 5. Такі дані підтверджують результати, отримані при кардіоритмографії про переважання ваготонічного вихідного тону та гіперсимпатичної вегетативної реактивності у дітей з кардіальними дизритміями на фоні ПМК.

Загальна частотна ВРС (TP) була також статистично ($p < 0,05$) підвищеною в основній групі дітей по відношенню до контрольної групи (26564 ± 3654 та 16421 ± 3223 відповідно), табл. 5.

Дуже низькочастотний (VLF) компонент спектра мав тенденцію до підвищення (4231 ± 1232) в основній та порівняльній групах, що може свідчити про централізацію регуляторних механізмів і підвищену активність симпатoadреналової системи.

Аналіз частотної репрезентованості потужностей при спектральному режимі ВРС виявив вірогідне переважання компонента HF в загальному спектрі у дітей основної групи ($45,2 \pm 1,98$) по відношенню до контрольної групи ($37,6 \pm 1,02$), табл. 6. Розподіл потужностей частот різнився в залежності від ступеня пролабування. Так, у дітей з ПМК I ступеня спостерігалася зниження відносно внеску VLF та LF і вірогідне підвищення внеску HF, що свідчить про переважання парасимпатичних впливів на серцевий ритм.

При цьому у дітей з кардіальними дизритміями на фоні ПМК II ступеня спостерігалася незначне підвищення внеску VLF та LF і зниження внеску HF, які не досягали статистичної значущості, але вказували на підвищення активності симпатичної нервової системи. Кореляція екстрасистолічної дизритмії з ПМК II ступеня та виявлене переважання низькочастотних компонентів у загальному

Таблиця 5. Показники вегетативного гомеостазу у дітей з кардіальними дизритміями на фоні пролапсу мітрального клапана, за даними добової варіабельності ритму серця ($M \pm t$)

Показник	Групи			p	
	основна (n=211) I	порівняння (n=30) II	контрольна (n=20) III	I-III	II-III
NN, мс	786,2±56,8	774,6±69,2	753,2±54,3	>0,05	>0,05
SDNN, мс	162,13±32,9	168,65±35,1	166,21±22,4	>0,05	>0,05
SDANN, мс	139,5±25,6	126,54±22,7	100,74±21,1	>0,05	>0,05
ASDNN, мс	87,84±11,6	75,6±12,8	66,89±15,9	>0,05	>0,05
pNN50 %	44,46±6,60	42,82±9,50	39,72±6,10	>0,05	>0,05
ULF, мс ²	1340±564	1417±563	1558±431	>0,05	>0,05
VLF, мс ²	4231±1232	3541±1589	2162±1563	>0,05	>0,05
LF, мс ²	5717±2434	4561±1994	1856±1159	<0,05	>0,05
HF, мс ²	11314±2211	9691±2654	1754±1895	<0,05	<0,05
LF/HF	0,55±0,25	0,66±0,51	1,55±0,56	>0,05	>0,05
Total, мс ²	26564±3654	22175±4562	16421±5223	<0,05	>0,05

Примітка. $p_{I-II} > 0,05$.

Таблиця 6. Частотна репрезентованість потужностей при спектральному аналізі варіабельності ритму серця у дітей з кардіальними дизритміями на фоні пролапсу мітрального клапана (ПМК) ($M \pm t$)

Потужність коливань, %	ПМК I ст. (n=172)	ПМК II ст. (n=39)	Всього (n=211)	Група порівняння (n=30)	Група контролю (n=20)
ULF	5,2±1,25	7,8±1,15	5,8±1,18	6,1±1,02	6,9±1,89
VLF	17,7±1,08	22,7±1,98	18,2±2,25	19,5±1,45	21,5±2,01
LF	30,8±1,59	29,8±1,43	25,1±1,08	25,9±1,56	27,7±1,15
HF	44,5±2,41*	34,9±2,01	45,2±1,98*	43,6±2,45	37,6±1,02

* $p < 0,01$ по відношенню до групи контролю.

спектрі у цієї групи дітей, на нашу думку, підтверджують значну роль гіперсимпатикотонії в генезі даних порушень серцевого ритму.

Стан загальної варіабельності ритму серця у дітей з кардіальними дизритміями на фоні ПМК мав односпрямовану динаміку до підвищення як у хлопчиків, так і у дівчаток, що вказує на високу парасимпатичну активність ВНС (табл. 7). Нормативні значення ВРС виявлялися лише у 19,90 % дітей основної та у 30,0 % – порівняльної груп. 17,53 % дітей основної групи мали зниження показників розкиду та підвищення показ-

ників концентрації ритму серця, що може супроводжувати синусову тахікардію та посилений симпатичний вплив на серцевий ритм або, навпаки, виражену брадикардію із значними вагальними впливами.

Зміни окремих показників часового та спектрального режимів добової варіабельності ритму серця у дітей з кардіальними дизритміями на фоні ПМК при індивідуальному аналізі наведено на рис. 4.

При виконанні психомоторного тесту, у порівнянні зі станом спокою, виявлено збільшення показників варіабельності серцевого

Таблиця 7. Стан загальної варіабельності ритму серця (ВРС) у дітей з кардіальними дизритміями на фоні пролапсу мітрального клапана (ПМК)

Зміна показників ВРС	Частота, %					
	хлопчики (n=119)	дівчата (n=92)	ПМК I ст. (n=172)	ПМК II ст. (n=39)	всього (n=211)	група порівняння (n=30)
Підвищення	64,70	59,78	65,69	56,41	62,55	53,33
Зниження	15,12	20,65	16,27	23,07	17,53	16,66
Норма	20,16	19,56	18,02	20,51	19,90	30,00

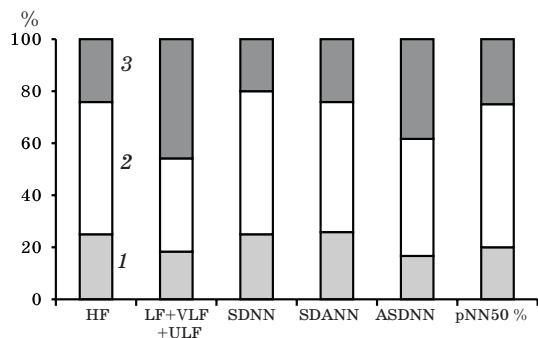


Рис. 4. Зміни окремих показників добової варіабельності ритму серця у дітей з кардіальними дизритміями на фоні пролапсу мітрального клапана:

1 – зниження; 2 – підвищення; 3 – норма

ритму, при цьому парасимпатична активність залишається високою, а активність симпатичного відділу ВНС незначно зростає. У 8,02 % дітей при виконанні психомоторного тесту виявлено значне збільшення показників загальної варіабельності серцевого ритму, збільшення симпатовагального індексу, що свідчить про активацію симпатичного відділу автономної нервової системи.

При виконанні дихального тесту у всіх дітей відмічалось збільшення спектра потужності дихальних хвиль і показників загальної варіабельності, що свідчить про високу реактивність і зростання тону парасимпатичного відділу нервової системи у відповідь на стимуляцію вагуса керованим диханням.

Добова мінливість (циркадність) є важливою часовою характеристикою будь-якого патологічного процесу. Як доведено багатьма дослідниками [4, 5], значна кількість захворювань серцево-судинної системи має чітко виражений циркадний профіль виникнення, вивчення якого має важливе клінічне значення.

Максимальний підйом параметрів, що відображують активність парасимпатичної ВНС при синусовому ритмі у більшості дітей порівняльної групи, реєструвався в період з 3-ї до 6-ї години. В той самий період відбувалося також максимальне виявлення вагозалежних феноменів ЕКГ – паузи ритму, збільшення інтервалу QT, елевация сегменту ST, підвищення амплітуди зубця T, що узгоджується з даними [6]. У незначній кількості дітей з ПМК без порушень серцевого ритму поряд із зазначеним підйомом реєструвалося дещо менше підвищення активності парасимпатичної ВНС у період з 23-ї до 1-ї години.

У дітей з порушеннями провідності максимальний підйом парасимпатичних впливів на серцевий ритм відбувався з 22-ї до 6-ї години. Це свідчить про те, що в генезі пору-

шень провідності, можливо, відіграє роль не лише ступінь активності зазначеної ланки ВНС, а й тривалість її активації протягом доби.

На відміну від терміну посилення парасимпатичних впливів, які мають відносно стабільний часовий проміжок, періоди підйому симпатичної активності значно мігрують у добовому циклі. Так, у дітей із симпатозалежною екстрасистолічною дизритмією на тлі ПМК спостерігали від кількох (4–6) піків, переважно в денний та ранковий часи, до численних (10–20) піків активності без характерної циркадної залежності. Такі дані можуть свідчити про наявність додаткових ендо-та екзогенних чинників, що впливають на формування структури ритму в кожному конкретному випадку.

У здорових дітей максимальна активність симпатичної нервової системи відмічалася в ранкові часи (7-му–9-ту години).

При оцінці циркадного профілю ЧСС за результатами Холтеровського моніторування найбільш інформативним показником є циркадний індекс, який розраховується як відношення середньої денної до середньої нічної ЧСС. У здорових осіб віком від 3 років і пацієнтів із компенсованою формою патології серцево-судинної системи циркадний індекс не має суттєвих статевих вікових відмінностей і становить від 1,24 до 1,44 ум. од., що характеризує стійкість структури добового серцевого ритму [mak].

Майже у всіх дітей з кардіальними дизритміями на фоні ПМК зареєструвано нормальні значення циркадного індексу. Лише у двох дітей із пароксизмальною шлуночковою тахікардією та однієї дитини з синдромом подовженого інтервалу QT відмічено зрушення даного показника – підвищення до 1,48 та 1,49 у першому випадку та зниження до 1,18 у другому. Невеликий відсоток відхилень циркадного індексу збігається з даними відомих дослідників [4, 6, 7] та підтверджує виникнення цих відхилень лише при виражених порушеннях з боку центральної та вегетативної ланок регуляції ритму серця.

У дітей з шлуночковими тахіаритміями посилений циркадний профіль утворювався внаслідок зниження ЧСС у нічний час доби. Такий патерн циркадного ритму є характерним для дітей з переважанням парасимпатичних впливів і високою чутливістю ритму серця до катехоламінів. Вважаємо, що нічна брадикардія та значне зниження функції концентрації ритму можуть свідчити не лише про одночасне посилення активності обох ланок ВНС, а й про пригнічення функціональних резервів основного водію ритму з підвищенням чутливості до адренергічної стимуляції.

Висновки

1. У більшості дітей з кардіальними дизритміями на фоні ПМК виявлено порушення з боку вихідного вегетативного тону-су (у 61,60 % дітей) та вегетативної реактивності (у 78,17 %). На фоні переважання ваготонічного вихідного вегетативного тону-су (41,23 %) та зниження адаптаційно-прис-тосувальних механізмів у більшості випад-ків (66,35 %) мала місце гіперсимпатикото-нічна вегетативна реактивність.

2. Зміни вихідного вегетативного тону-су не залежать від виду дизритмії, окрім групи дітей з порушеннями провідності, у яких знач-но частіше (78,44 %) виявлялася ваготонія. Аналіз змін вегетативної реактивності вия-вив залежність останньої від виду дизритмії: при номотопних і гетеротопних порушеннях серцевого ритму переважав гіперсимпатико-тонічний тип вегетативної реактивності (65,50 та 70,38 % відповідно), а у дітей з порушення-ми провідності та комбінованими дизритміями найчастіше виявлялася нормотонічна реак-тивність (84,59 та 61,40 % відповідно).

3. Зміни вегетативної реактивності та вегетативної забезпеченості у дітей з пору-

шеннями серцевого ритму та провідності на фоні ПМК не залежали від ступеня пролабу-вання мітрального клапана та суттєво не відрізнялися від відповідних показників дітей з ПМК без дизритмічних ускладнень. Вихідна симпатикотонія достовірно частіше відмічалася у дітей з ПМК II ступеня, що, можливо, пов'язано з адаптаційним підви-щенням активності симпатичної ланки ве-гетативної нервової системи при ПМК, що прогресує.

4. Особливості добової варіабельності ритму серця у дітей з кардіальними дизрит-міями на фоні ПМК характеризувалися ста-тистично значущим збільшенням низькоча-стотного (LF) та високочастотного (HF) ко-мпонентів, що вказує на підвищений вплив на серцевий ритм протягом доби обох ланок вегетативної нервової системи – парасимпа-тичної й симпатичної. Циркадність актив-ності симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи у дітей цієї групи відрізнялася від такої у здорових дітей та мала свої особливості у дітей з порушен-нями провідності та симпатозалежною екст-расистолією.

Список літератури

1. Schannwell Ch. M. Mitralklappenprolaps. Herz 2001; 43, 4: 133–136.
2. Joy E. Mitral Valve Prolapse in Active Patients: Recognition, Treatment, and Exercise Recommendations. The physician and sportsmedicine 1996; 24, 7: 89–92.
3. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. СПб.: Инкарт, 2000. 65 с.
4. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. М.: Медпрактика, 2000. 216 с.
5. Venditti F.J., John R.M., Hull M. et al. Circadian variation in defibrillation energy requirements. Circulation 1996 Oct. 1; 94 (7): 1607–12.
6. Макаров Л.М. Структура циркадного ритма сердца при Холтеровском мониторировании. Кардиология 1999; 11: 34–37.
7. Molnar J., Rosenthal J., Weiss S., Somberg C. QT interval dispersion in healthy subjects and survivors of sudden cardiac death: Circadian variation and twenty four-hour assessment. Amer. J. Cardiol. 1997; 79, 1: 1190–93.

СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С КАРДИАЛЬНЫМИ ДИЗРИТМИЯМИ НА ФОНЕ ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Ю.О. Марценюк

Изучены особенности вегетативного гомеостаза у детей с кардиальными дизритмиями на фоне пролапса митрального клапана. Обследовано 211 детей с данной патологией в возрасте от 10 до 18 лет с помощью кардиоритмографии в состоянии покоя и во время проведения функциональных проб, а также суточной ВРС при Холтеровском мониторировании ЭКГ. У большинства детей выявлены нарушения со стороны исходного вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и обеспеченности, а также изменения суточной ВРС при ее спектральном анализе.

Ключевые слова: дети, нарушения сердечного ритма и проводимости, пролапс митрального клапана.

THE STATE OF THE VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM AT CHILDREN WITH CARDIAL ARHYTHMIAS ON A BACKGROUND PROLAPS OF MITRAL VALVE

Ju.O. Martsenyuk

The study of features of vegetative homeostasis at children with cardiac arrhythmias on a background PMV was a research purpose. 211 pediatric patients with the this pathology in age from 10 to 18 years are inspected by functional tests, including cardiorhythmography and VHR (Holter's monitoring of ECG). There are pathology of initial vegetative tone, vegetative reactivity, change of day's VHR (by spectral analysis) etc are exposed at most children.

Key words: children, pathology of cardiac rhythm, prolaps of mitral valve.

Поступила 17.10.05

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

ОЦІНКА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ
ЗА ЕНТЕРОВІРУСНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ В УКРАЇНІ*С.І. Доан, В.І. Задорожна**Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського, м. Київ*

На основі результатів вірусологічного обстеження різних груп населення та об'єктів навколишнього середовища за період 1994–2003 рр. надано оцінку ефективності епідеміологічного нагляду за ентеровірусними інфекціями в Україні. Показана необхідність впровадження в роботу практичних вірусологічних лабораторій молекулярно-генетичних методів дослідження.

Ключові слова: ентеровірусні інфекції, вірусологічний метод, об'єкти дослідження.

Для здійснення ефективного епідеміологічного нагляду за ентеровірусними інфекціями (ЕВІ) надзвичайно важливими є правильний вибір груп спостереження, визначення достатньої кількості досліджень за умов планових обстежень і застосування високоспецифічного та легкого у виконанні методу визначення вірусу.

Метою даної роботи була оцінка епідеміологічного нагляду за ЕВІ на основі вірусологічного обстеження різних груп населення та дослідження проб об'єктів навколишнього середовища.

Матеріал і методи. Проаналізовано результати обстеження на ентеровіруси різних груп інфекційних хворих (хворих на нейроінфекцію, серозні менінгіти, гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), гострі кишкові інфекції (ГКІ) та іншу інфекційну патологію (інфекційні захворювання, до виникнення яких не виключена причетність ентеровірусів), здорових осіб і об'єктів довкілля (стічної води, води відкритих водоймищ, питної води, ґрунту, змивів з предметів вжитку та продуктів харчування) за період 1994–2003 рр.

Дослідження здійснювались у вірусологічних лабораторіях обласних СЕС і СЕС міст Києва та Севастополя. Визначення ентеровірусів проводили на двох лініях перещеплювальних культур клітин – RD (клітини рабдоміосаркоми людини) та HEp-2 (клітини епідермоїдної карциноми людини) за загальноприйнятою методикою [1]. Всього проаналізовано понад 270 тис. досліджень.

Результати та їх обговорення. Кількість досліджень на ентеровіруси згаданих об'єктів була найменшою в 2003 р. (19126), найбіль-

шою – у 2000 р. (35247). Різке зростання кількості досліджень у 1998 р. стало наслідком включення до груп спостереження хворих на ГРВІ та виділення серед осіб з нейроінфекцією в окрему групу хворих на серозні менінгіти.

Загалом найчастіше вірусологічно обстежували хворих на ГРВІ, у 1994–1998 рр. – хворих на іншу інфекційну патологію. У той же час частота виділення ентеровірусів у вказаних групах була найнижчою (близько 1 %). На нашу думку, для підвищення результативності досліджень необхідно зменшити кількість вірусологічних обстежень осіб з ГРВІ в зимовий період та відповідно збільшити під час сезонної активізації циркуляції ентеровірусів. Крім того, у першу чергу необхідно обстежувати хворих, у яких ГРВІ протікає з поєднанням уражень з боку кишкового тракту, нервової системи або інших патологічних розладів, що характерні для ЕВІ.

Привертає увагу той факт, що у хворих на іншу інфекційну патологію та на ГРВІ показник визначення ентеровірусів є нижчим порівняно зі здоровими особами. Прямий корелятивний зв'язок між частотою виділення ентеровірусів від хворих на іншу інфекційну патологію та від здорових осіб (коефіцієнт кореляції 0,8) свідчить про те, що ізоляція вірусів від таких хворих зумовлена їх природною циркуляцією серед населення. Зазначене викликає необхідність розробки чітких критеріїв щодо відбору хворих для визначення ролі ентеровірусів у виникненні іншої інфекційної патології.

На особливу увагу заслуговує здатність ентеровірусів викликати ураження нервової

системи. За даними багатьох авторів, вони є етіологічним фактором 45–50 % випадків серозних менингітів [2, 3]. У серпні 1999 р. в Україні було введено офіційну реєстрацію цього захворювання. Етіологічну розшифровку таких випадків може дати їх вірусологічне обстеження. Аналіз кількості досліджень по роках спостереження показав виражену тенденцію до зниження зазначеного показника (889 випадків у 1998 р. проти 384 у 2003 р.) порівняно з частотою визначення ентеровірусів від таких хворих, яка відповідно зростає з 2,1 до 10,2 %. Це може бути пов'язано з налагодженням відбору хворих, який виключає потрапляння до груп спостереження осіб з бактеріальними менингітами. Але не виключено і те, що не всі пацієнти з серозними менингітами обстежуються на ентеровіруси. Крім того, слід урахувати низьку інформативність результатів дослідження, проведених у пізні строки захворювання. П'ятикратне зростання частоти виділення ентеровірусів свідчить про загострення епідемічної ситуації з ЕВІ в Україні. Підтвердженням указаного є визначення у 2003 р. у чотирьох регіонах України із восьми, де ізолювали ентеровіруси, вірусу ЕСНО-30 – найактуальнішого етіологічного агента серозних менингітів на Європейському континенті. Сказане свідчить про необхідність удосконалення реєстрації серозних менингітів з обов'язковою етіологічною розшифровкою кожного випадку.

Серед об'єктів навколишнього середовища найчастіше вірусологічно досліджувалась питна вода. Середньорічна кількість досліджених проб за період 1994–2003 рр. становила 4,5 тис., найбільшим зазначений показник був у 1996 р., найнижчим – у 2003 р. (відповідно 6078 та 3019). Однак частота визначення ентеровірусів коливалася в широких межах. Так, у 1994–1997 рр. вона дорівнювала 1,6–7,2 %, у 1998–2003 р. – не досягала 1 % (0,3–0,6 %). Низька результативність вірусологічних досліджень питної води свідчить про необхідність зменшення їх кількості та підвищення якості, можливо, шляхом застосування сучасних методів концентрації, впровадження нових уніфікованих методів визначення ентеровірусів тощо.

На особливу увагу заслуговують дослідження ґрунту, продуктів харчування, змивів з предметів вжитку. На нашу думку, вказані

об'єкти повинні вірусологічно обстежуватись тільки за епідемічними показаннями. Підґрунтям для такого твердження стала низька частота [(0,1–0,4) %] виділення ентеровірусів при величезній кількості досліджень (понад 1 тис.) вказаних об'єктів. Крім того, зазвичай дослідження здійснювались у 1–10 регіонах, що не дозволяє оцінювати рівень вірусної контамінації ґрунту, продуктів харчування, змивів загалом в Україні та визначити їх роль як факторів передачі ентеровірусів у підтримці активності епідемічного процесу.

Найбільш постійними є такі показники, як кількість досліджень проб стічної води та води відкритих водоймищ (відповідно 2,5–3,0 та 1,5–2,5 тис.) і частота їх вірусної контамінації (відповідно 5–10 та 2–5 %). З урахуванням провідної ролі водного фактора в розповсюдженні ентеровірусів вірусологічний моніторинг води відкритих водойм і стічної води слід визнати необхідною складовою якісного епідеміологічного нагляду за ЕВІ.

Отже, можна стверджувати, що в Україні здійснюється велика кількість досліджень на ентеровіруси. Однак частота визначення ентеровірусів загалом є досить низькою. Безперечно, особливу увагу на сучасному етапі необхідно приділяти впровадженню в роботу практичних лабораторій молекулярно-генетичних методів досліджень, що дозволить об'єктивно оцінювати поширеність ентеровірусів, їх роль у тій чи іншій патології. Крім того, доцільним є застосування зазначеного методу при скринінгових дослідженнях з подальшим вірусологічним дослідженням проб та ідентифікацією ізолятів ентеровірусів.

Висновки

1. З метою підвищення інформативності необхідно збільшити кількість вірусологічних обстежень інфекційних хворих з серозними менингітами, та зменшити з ГРВІ, розробити чіткі критерії відбору хворих для визначення ролі ентеровірусів у виникненні іншої інфекційної патології.

2. Недостатня ефективність вірусологічного методу дослідження не дозволяє надати об'єктивну оцінку епідемічній ситуації з ЕВІ. Для удосконалення системи епідемічного нагляду за ЕВІ в Україні необхідним є впровадження молекулярно-генетичних методів детекції ентеровірусів.

Список літератури

1. Руководство по вирусологическим исследованиям полиомиелита. Глобальная программа по вакцинации и иммунизации. РПИ. ВОЗ. Женева–Москва, 1998. 45 с.
2. Nowak D.A., Boehmer R., Fuchs H.H. A retrospective clinical, laboratory and outcome analysis in 43 cases of acute aseptic meningitis. Eur. J. Neurol. 2003; 10, 3: 271–280.
3. Nogueira J.A., Simoes J., Pontinha N. Etiologic diagnosis of viral meningitis. Study of 142 cases. Acta. Med. Port. 1999; 12, 12: 341–344.

ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ЭНТЕРОВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В УКРАИНЕ
С.И. Доан, В.И. Задорожная

На основании результатов вирусологического обследования различных групп населения и объектов окружающей среды дана оценка эффективности эпидемиологического надзора. Показана необходимость внедрения в работу практических вирусологических лабораторий молекулярно-генетических методов исследования.

Ключевые слова: энтеровирусные инфекции, вирусологический метод, объекты исследования.

THE GRADE OF EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE FOR ENTEROVIRUS INFECTION IN UKRAINE
S.I. Doan, V.I. Zadorozhna

The grade of epidemiological surveillance's efficiency is based on the results of virological investigation of different groups of the population and subjects of environment. The necessity of introduction for work of practical virologic laboratories of molecular genetical methods of investigation is shown.

Key words: enterovirus infection, virological method, subject of investigation.

Поступила 04.04.05

РЕЗУЛЬТАТИ МОНІТОРИНГУ
ЗА ІМУНОЛОГІЧНОЮ СТРУКТУРОЮ ДО КОРУ
НАСЕЛЕННЯ ДОНЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

І.П. Колеснікова, Т.А. Романенко*, І.І. Сошенко**, В.В. Куцева**

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

*Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

**Донецька обласна санітарно-епідеміологічна станція

Аналізом імунологічної структури до кору населення Донецької обл. виявлено чітку відповідність між змінами динаміки захворюваності та прошарку незахищених у 1994–2000 рр., а також взаємозв'язок між рівнем ураженості осіб різних вікових груп у міській та сільській місцевості та станом імунітету. В містах протикоровий імунітет був нижчим, ніж у сільських районах в усіх вікових групах. Відзначено збільшення прошарку серонегативних до кору в 2003 р. до 18,5 %. Контингентами ризику є підлітки та діти першого року життя, серед яких 25,6 та 30,2 % відповідно є сприйнятливими до кору. Доцільно впровадження додаткової ревакцинації у віці 15 років і детальне вивчення факторів, що впливають на захищеність дітей першого року життя, з метою удосконалення вакцинопрофілактики кору серед них.

Ключові слова: кір, імунологічна структура, моніторинг, групи ризику.

Виконання програми ВООЗ щодо елімінації кору в Європейському регіоні передбачає удосконалення всіх ланок системи епідеміологічного нагляду за даною інфекцією з метою вивчення тенденції в динаміці захворюваності, факторів ризику й проведення відповідних профілактичних і протиепідемічних заходів. На різних етапах реалізації програми елімінації кору будуть потрібні розробка та впровадження додаткових стратегій з метою постійного підтримання високого рівня колективного імунітету. Серед трьох основних задач, пов'язаних із програмами боротьби з кором, виділяється моніторинг процесу накопичення сприйнятливих груп населення [1, 2].

В умовах низької захворюваності, коли циркуляція вірусу кору є незначною, накопичуються контингенти людей, які не мали широких контактів із хворими на кір, а відтак, формування природного імунітету внас-

лідок «проепідемічування» затруднюється. Зате підвищується значення створення штучного імунітету шляхом вакцинопрофілактики кору. Вивчення імунологічної структури населення до кору дозволяє оцінити якість проведення планової вакцинопрофілактики кору, а визначення рівня сприйнятливості в різних вікових групах – прогнозувати потенційну небезпеку виникнення спалахів і планувати заходи, такі як широка додаткова імунізація, націлена на конкретні сприйнятливі групи населення.

При розробці тактики імунізації необхідно враховувати, що прояви епідемічного процесу кору, в тому числі стан популяційного протикорового імунітету, мають свої особливості як у різних регіонах, так і в різних вікових і соціальних групах населення.

Метою даної роботи було вивчення стану популяційного протикорового імунітету та

виявлення сприйнятливих контингентів серед населення Донецької області в умовах низької захворюваності шляхом оцінки змін імунологічної структури населення з плином часу, на різних територіях, у різних вікових групах.

Матеріал і методи. В роботі проаналізовані статистичні звіти про інфекційну захворюваність (ф. 2) та річні звіти Донецької обласної санітарно-епідеміологічної станції про результати серологічних досліджень сироваток крові населення за результатами реакції пасивної аглютинації на наявність імунітету проти вірусу кору за 1994–2003 рр. Осіб зі специфічними антитілами в титрах $1:10$ вважали серонегативними, $1:10$ – такими, що мають мінімальний захисний титр протикорових антитіл, $1:20$ – середній рівень антитіл, $1:40$ та більше – високий.

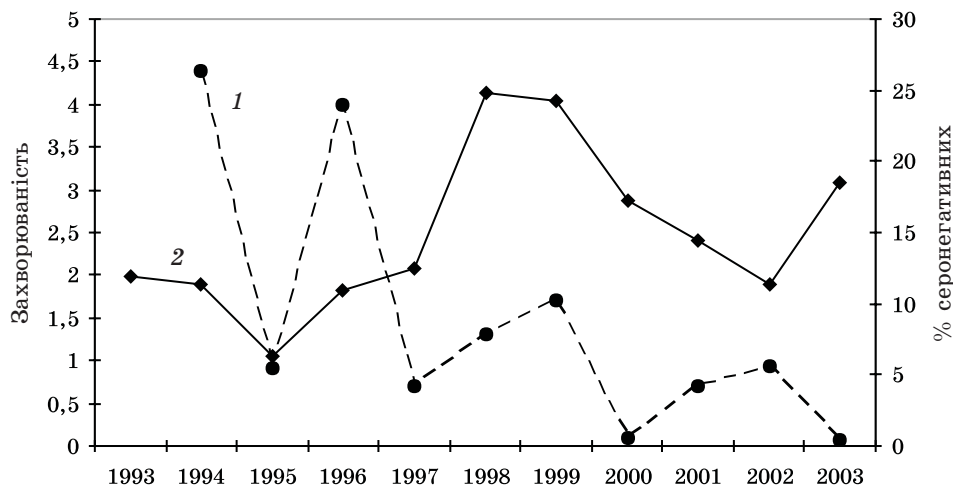
Результати. Рівень захворюваності на кір у Донецькій обл. протягом 1994–2003 рр. коливався від 0,1 до 4,4 на 100 тис. населення, а кількість незахищених від кору в імунологічній структурі населення – від 6,3 до 24,8 %. Амплітуда коливань цього показника в Донецькій обл. значно більша, ніж в цілому в Україні (13,2–18,8 %) [3]. Паралельне вивчення динаміки захворюваності на кір у Донецькій обл. та прошарку серонегативних осіб у ці роки дало змогу виділити два періоди з різним співвідношенням цих показників (рисунок). Так, у першому періоді (1994–2000 рр.) зареєстрована чітка відповідність: зниження кількості незахищених осіб співпадає зі зниженням захворюваності на кір у 1994, 1995, 2000 рр., а збільшення кількості сприйнятливих до кору співпадає з підвищенням захворюваності у 1996, 1998, 1999 рр.

Однак ситуація змінилася зі зниженням захворюваності на кір в останні роки, коли в області реєструвалися спорадичні випадки (від

4 до 46 щорічно), що не могло стимулювати природного імунітету населення. Динамічні зміни показників захворюваності та прошарку незахищених з 2001 р. перестали співпадати: зростання захворюваності супроводжувалося зниженням питомої ваги серонегативних до кору до 14,5 % у 2001 р. та до 11,3 % у 2002 р., а епідемічний спад у 2003 р. супроводжувався підвищенням відсотка сприйнятливих до кору осіб до 18,5 %. Ймовірно, це свідчить про помилки при відборі контингентів для проведення імунологічного моніторингу. Лише за останній час (за 12 місяців 2004 р.) при реєстрації тільки одного випадку кору (інтенсивний показник 0,02 на 100 тис. населення) відзначено зменшення прошарку серонегативних до кору осіб до рівня 15,2 %.

Інтенсивність епідемічного процесу корової інфекції в міській місцевості була значно вищою, ніж у сільській: середньорічний показник захворюваності за 2001–2003 рр. склав 0,73 та 0,43 відповідно. Це явище знайшло відображення в показниках рівня популяційного імунітету серед міського та сільського населення (таблиця). Прошарок серонегативних до кору осіб у сільських районах дорівнював показникам в області або був нижчим та коливався від 9,1 % у 2003 р. до 15,0 % у 2000 р. (у середньому 12,1 %). Городяни мали гірший імунітет – серед них у різні роки були незахищеними від 12,3 до 20,9 % обстежених осіб (у середньому 16,7 %). Нижчі показники протикорового захисту (як по питомій вазі серонегативних, так і по рівню середньої геометричної титру протикорових антитіл) у міських мешканців у порівнянні з сільськими зареєстровані в усіх вікових групах населення.

Особливо виділялися підлітки, серед яких в усі проаналізовані роки була найбільша частка серонегативних порівняно з дітьми віком до 14 років і дорослими. Питома



Динаміка захворюваності (1) та прошарку серонегативних (2) в Донецькій обл. у 1994–2003 рр.

Стан популяційного протикорового імунітету населення Донецької обл. у 2000–2003 рр.

Роки	Кількість серонегативних до кору											
	вагітні		новонароджені		діти		підлітки		дорослі		всього	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
<i>Місто</i>												
2000	10	27,8	8	27,6	24	15,7	4	17,4	13	18,6	59	19,0
2001	9	20,9	16	38,1	19	11,6	4	12,9	14	9,5	62	14,5
2002	11	8,3	1	10,0	22	14,1	12	18,5	5	9,8	51	12,3
2003	<i>Село</i>											
2000	5	31,3	2	7,1	20	18,2	2	9,5	7	10,8	36	15,0
2001	3	17,6	12	28,6	40	13,9	3	18,8	9	9,6	67	14,5
2002	0	0	1	10,0	15	10,1	0	0	6	10,7	22	9,6
2003	2	33,3	2	50,0	4	6,9	0	0	2	5,7	10	9,1
<i>Область</i>												
2000	15	28,8	10	17,5	44	16,7	6	13,6	20	14,8	95	17,2
2001	12	20,0	28	31,8	59	13,1	7	14,9	23	9,5	129	14,5
2002	11	7,9	2	10,0	37	12,1	12	16,4	11	10,3	73	11,3
2003	2	16,7	5	22,7	68	20,4	10	27,0	17	11,7	102	18,5

вага незахищених підлітків зростала поступово щорічно з 2000 р., а у 2003 р. досягла надто високого значення – 31,3 %, тобто у третини молоді віком 15–17 років є ризик захворіти на кір при умові активізації циркуляції збудника. Однак слід зазначити, що кількість серологічно обстежених підлітків була незначною (32 особи в місті та 7 осіб у селі), щоб можна було вірогідно визначити стан захищеності від кору в даній віковій групі. Неімунний прошарок дитячого населення міст коливався від 11,6 до 23,3 % та в 1,3–1,7 раза перевищував аналогічний показник у сільських районах (6,9–18,2 %). Серед дорослих і в містах, і на селі було найбільше серопозитивних у порівнянні з іншими віковими категоріями в усі проаналізовані роки, за винятком 2000 р. За період дослідження середній рівень незахищених проти кору дорослих у містах становив 12,9 %, у селах – 9,2 %. Значне збільшення кількості серонегативних осіб відбулося в 2003 р., коли питома вага сприйнятливих до кору досягла 18,5 %. У порівнянні з 2002 р. кількість незахищених дітей віком до 14 років зросла з 12,1 до 20,4 % (в 1,7 раза), підлітків 15–17 років – з 16,4 до 27,0 % (в 1,6 раза), дорослих – майже не змінилась. Найбільша кількість незахищених дітей була виявлена у віковій групі 0–2 роки (22,0 %), найменша – в групах 3–6 та 7–9 років (8,9 та 8,2 % відповідно).

Особливо непокоїть стан протикорового імунітету у дітей першого року життя, який зумовлений материнськими антитілами. Серед новонароджених питома вага серонегативних складала 19,1 %, серед дітей віком з 3 до 6 місяців вона зростала з 30,2 до 48,6 %. Однак лише 23,1 % дітей віком 12 місяців мали протикорові антитіла в титрі <1:10. Низький рівень материнського імунітету в першому півріччі життя, ймовірно, можна пояснити тим фактом, що у дорослих дітородного віку (18–27 років) рівень протикорового імунітету невисокий. Серед них 13,9 % серонегативних та лише 55,6 % осіб зі специфічними антитілами у титрах 1:40 та більше. А от зниження числа серонегативних на 25,5 %, тобто покращення стану протикорового імунітету у дітей 12 місяців, які вже втратили материнські антитіла, але ще не вакциновані, потребує подальшого вивчення. Можливо, на ці показники впливають організація серомоніторингу, недоробки в розрахунку кількості представників різних вікових груп та їх «якості», тобто щепного анамнезу, стану здоров'я та ін.

Вакцинація дітей віком 12–15 місяців забезпечила продукцію антитіл на середньому та високому рівні у 74,5 % 2-річних дітей, однак неімунний прошарок серед них склав 12,7 %. Далі з віком імунітет поступово підвищувався, що підтверджується зниженням відсотка незахищених з 13,7 % у 3-річ-

них до 4,9 % у 6-річних дітей. Але лише 50,8 % 6-річних дітей, які ще не отримали ревакцинацію, мали протикорові антитіла у розведеннях сироваток крові 1:40 та більше.

У віковій групі дітей 7 років, що були ревакциновані згідно з календарем щеплень, відзначено збільшення кількості осіб з антитілами проти вірусу кору в середніх та високих титрах – до 55,3 %, а також збільшення кількості серонегативних до 8,5 %. Останнє може свідчити або про низьку якість організації, проведення та обліку ревакцинації проти кору, або про похибки в організації імуномоніторингу в цій віковій групі.

Аналогічними показниками протикоровий імунітет характеризувався в групах 8- та 9-річних дітей, що вказує на його добре збереження через 1–3 роки після другого щеплення.

Зниження питомої ваги імунних відзначається у школярів 10–14 років, серед яких 13,1 % були серонегативними і лише 42,2 % мали титри антитіл 1:40 та більше. Найбільш виражений спад протикорового імунітету був у підлітків 15–17 років. Частка незахищених проти кору серед них складала 25,6 %. Далі з віком цей показник зменшувався та коливався від 6,9 % серед 28–37-річних до 16,7 % серед 48–57-річних осіб. Стан імунітету в різних вікових групах корелював з віковим розподілом захворюваності на кір: особи 10–14 та 15–19 років хворіють в 2,6–3,2 рази частіше сукупного населення. Середньорічний показник захворюваності в зазначених вікових групах у 2001–2003 рр. становив 1,52 та 1,83 відповідно, а всього населення – 0,58.

Обговорення результатів. За проаналізований період часу відзначено певний зв'язок між станом імуноструктури населення Донецької обл. до кору та інтенсивністю епідемічного процесу даної інфекції. Це стосується багаторічної динаміки захворюваності на кір та питомої ваги серонегативних серед всього населення, а також стану захищеності міських і сільських мешканців. Виявлено підвищення кількості серонегативних осіб у 2003 р., яке відбулося в усіх вікових групах, але надто значним воно було серед підлітків і дитячого населення. За таких обставин не можна виключити можливість виникнення епідемічного неблагополуччя з кору в наступні роки, якщо не прийняти відповідних заходів, спрямованих на посилення протикорового імунітету.

Отже, показники, які характеризують стан колективного імунітету проти кору в цілому, можна було б вважати прогностичною ознакою за умови додаткового вивчення й розробки статистичних критеріїв епідемічного ризику та епідемічного благополуччя.

На етапі елімінації корової інфекції, коли захворювання будуть виникати все рідше й рідше, у системі епідеміологічного нагляду за кором чільне місце займе моніторинг за станом популяційного протикорового імунітету, який формується в цих умовах завдяки активній імунізації населення.

Імунологічна структура населення до кору відзеркалює, насамперед, якість вакцинопрофілактики, на яку впливає багато чинників: наявність ефективних вакцинних препаратів, дотримання «холодового» ланцюга, виконання схеми щеплень, повнота охоплення імунізацією підлеглих контингентів, стан здоров'я щеплених. То ж імунологічний моніторинг населення до кору дає змогу своєчасно вносити зміни в імунопрофілактику інфекції.

Так, оцінка змін імунологічної структури до кору населення Донецької обл. за 2003 р. у різних вікових групах дала змогу виділити групи ризику, якими є підлітки та діти першого року життя. Аналогічні дані зареєстровані в багатьох регіонах України та зарубіжжя [4–6]. Причинами такої ситуації автори [4–6] вважають ослаблення імунітету у повторно щеплених в умовах багаторічного зниження рівня захворюваності на кір, значне погіршення показників стану здоров'я дітей та підлітків у сучасних соціальних і екологічних умовах, термолабільність вакцин. Вакцинація та ревакцинація в 6 років забезпечує захист від кору дітей молодшого шкільного віку. За відсутності подальших ревакцинацій прогнозується «подорослішання» кору. Висока захворюваність і низькі показники протикорового захисту у дітей першого року життя, дітей 10–14 років та підлітків 15–17 років підтверджують положення про недостатність одноразової ревакцинації для збереження захворюваності на спорядичному рівні з подальшою її елімінацією. Впровадження додаткової ревакцинації у віці 15 років на сьогоднішній момент є актуальним. Такий захід дозволить підвищити захист цієї вікової групи та зможе позитивно вплинути на захищеність проти кору дітей наймолодшого віку, тому що буде сприяти збереженню більш напруженого імунітету в осіб молодого віку, які народжують дітей.

Однак причини низької захищеності проти кору дітей першого року життя потребують детального вивчення в напрямку проведення помісячного аналізу стану захворюваності та захищеності від кору, визначення рівня материнського імунітету та впливу штучного й природного вигодовування на його збереження.

Суперечливі дані про напруженість протикорового імунітету серед осіб віком 12 мі-

сяців, 7 та 15–17 років, які не можна пояснити станом щепленості відповідно вікової групи, схиляють нас до думки про необхідність запровадження більш обґрунтованої системи епідеміологічного нагляду за імунологічною структурою до кору, яка стосується використання діагностикумів високої якості, до відбору сироваток крові в необхідній кількості, серед репрезентативних груп, з урахуванням щепного статусу та ін.

Отже, результати імунологічного моніторингу за станом популяційного протикорного імунітету в Донецькій обл. дозволили отримати об'єктивні та інформативні дані, що вказують на групи ризику щодо захворюваності на кір в умовах низької циркуляції даної інфекції та необхідність доповнень до календаря щеплень проти кору.

Висновки

1. Відзначено взаємозв'язок між змінами прошарку незахищених від кору та динамі-

кою захворюваності на кір, а також рівнем ураженості осіб різних вікових груп у міській та сільській місцевості.

2. Серед підлітків 15–17 років 25,6 % є серонегативними до кору, тому ця вікова група є групою ризику щодо кору. Додаткова ревакцинація в 15 років обґрунтована показниками імунологічного моніторингу за корвою інфекцією.

3. Причини низької захищеності дітей першого року життя (30,2 % з них є серонегативними) потребують детального вивчення з метою розробки рекомендацій щодо удосконалення вакцинопрофілактики кору серед них.

4. Показана необхідність удосконалення системи моніторингу за імунологічною структурою населення до кору для одержання більш об'єктивної інформації та розробки статистичних критеріїв епідемічного ризику та благополуччя.

Список літератури

1. Руководство по организации эпидемиологического надзора за корью и врожденной краснушной инфекцией в Европейском регионе ВОЗ. Женева, 2002. 80 с.
2. Тихонова Н.Т., Герасимова А.Г., Чава О.О. Совершенствование системы эпидемиологического надзора за корью на этапе ее элиминации. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2003; 2 (9): 5–7.
3. Оксіюк Г.В., Чудна Л.М., Брижата С.І. та ін. Епідемічна ситуація з кору в Україні в період підйому захворюваності. Дитячі інфекції: Укр. міжвід. зб. 2002; 29: 113–122.
4. Чудна Л.М., Маркович В.П., Оберемко С.В. та ін. Епідемічна ситуація з кору в Закарпатській області. Дитячі інфекції: Укр. міжвід. зб. 2002; 29: 128–132.
5. Нікітін Є.В., Михайлова А.М., Засипка Л.Г. та ін. Клініко-епідеміологічні особливості кору в Одеській області. Там само: 95–99.
6. Тевеленко О.Г. Эпидемиологическая ситуация по кори на территориях, курируемых центром госсанэпиднадзора в Красноярском крае. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2003; 2 (9): 11–13.

РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА ЗА ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРОЙ К КОРИ НАСЕЛЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ ОБЛАСТИ

И.П. Колесникова, Т.А. Романенко, И.И. Сошенко, В.В. Куцева

Анализом иммунологической структуры к кори населения Донецкой обл. установлено четкое соответствие между изменениями динамики заболеваемости и прослойкой незащищенных в 1994–2000 гг., а также взаимосвязь между уровнем пораженности лиц различных возрастных групп в городской и сельской местности и состоянием иммунитета. В городах противокоревой иммунитет был ниже, чем в сельских районах во всех возрастных группах. Выявлено увеличение прослойки серонегативных к кори в 2003 г. до 18,5 %. Контингентами риска являются подростки и дети первого года жизни, среди которых соответственно 25,6 и 30,2 % восприимчивы к кори. Целесообразно внедрение дополнительной ревакцинации в возрасте 15 лет и детальное изучение факторов, влияющих на защищенность детей первого года жизни, с целью усовершенствования вакцинопрофилактики среди них.

Ключевые слова: корь, иммунологическая структура, мониторинг, группы риска.

RESULTS OF MONITORING BEHIND IMMUNOLOGICAL FRAME TO THE MEASLES OF THE POPULATION OF DONETSK REGION

I.P. Kolesnikova, T.A. Romanenko, I.I. Soshenko, V.V. Kutseva

Analysis of immunological frame to a measles of the population of Donetsk region has established precise conformity between changes of dynamics of a case rate and a layer unprotected in 1994–2000, and also correlation between a level of the case rates persons of various age-grades in city both rural districts and a status of immunodefence. In cities antimeasles immunodefence was lower than in rural districts in all age-grades. The augmentation of a layer seronegative to a measles in 2003 up to 18.5 % is determined. Contingents of risk are teen-agers and children of the first year of life among whom 25.6 and 30.2 % are accordingly acquisitive to a measles. Introduction of an additional revaccination in the age of 15 years and detailed studying of the factors influencing security of children of the first year of life is expedient, with the purpose of improvement of a vaccinal prevention among them.

Key words: measles, immunological frame, monitoring, bunches of risk.

Поступила 14.02.05

СТАН ЗАХВОРЮВАНOSTI ТА ПЕРШІ ПІДСУМКИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗАХОДІВ ЩОДО ЕЛІМІНАЦІЇ КОРУ В ДОНЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

*Т.А. Біломеря, О.О. Демкович, І.І. Сошенко, В.І. Денисенко,
Л.І. Єктова, В.В. Куцева, Н.В. Акульшина, Т.А. Романенко**

*Обласна санітарно-епідеміологічна станція, м. Донецьк
Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Дана характеристика деяким епідеміологічним особливостям кору на сучасному етапі. Розглянуто можливі причини низького рівня лабораторного підтвердження клінічних діагнозів захворювання. Визначено проблемні питання та задачі реалізації заходів щодо елімінації корової інфекції в регіоні.

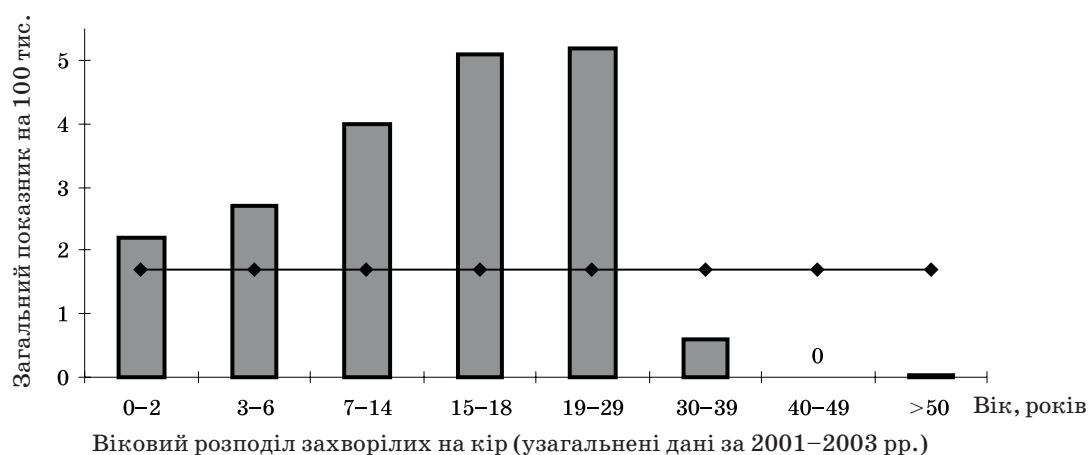
Ключові слова: кір, епідемічний аналіз, вакцинація.

Незважаючи на значне зниження захворюваності і смертності від кору в усьому світі (відповідно на 80 і 85 % у порівнянні з 1990 р.), він, за висновком ВООЗ, продовжує відноситись до 10 інфекцій з найбільш високою смертністю. Разом з тим однорідність збудника кору, типова клінічна картина, стійкий імунітет після захворювання, наявність ефективної вакцини, відсутність вірусоносійства й іншого, окрім людини, резервуара інфекції дали підставу для розробки програми ВООЗ з його елімінації. Головними завданнями програми є розрив передачі збудника кору на значних територіях і охоплення щепленнями 95 % дітей [1–3].

Матеріал і методи. Проведено епідемічний аналіз даних державної та галузевої звітності по Донецькій обл. щодо захворюваності на кір (1994–2004 рр.), обсягів імунізації, стану популяційного імунітету за результатами реакції пасивної гемаглютинації (РПГА) за 2000–2004 рр. Проаналізовано дані 84 карт епідемічного обстеження во-

гнищ кору (ф. 357/о), діагностичних досліджень методом імуноферментного аналізу (ІФА) сироваток крові хворих на кір, кір?, краснуху? – 68 зразків.

Результати та їх обговорення. У Донецькій обл. продовжується епідемічний спад кору. Захворюваність за 11 останніх років знизилась у 220 разів і в 2003–2004 рр. була зведена до поодиноких випадків. За даними епідемічного аналізу 84 випадків кору, зареєстрованих у 2001–2003 рр., віковими групами ризику є підлітки та молодь до 29 років, які хворіють у три рази частіше сукупного населення (рисунок). Звертає увагу значна задіяність в епідемічному процесі кору дитячого населення, у першу чергу 7–14 років. Серед захворілих 15,5 % були вакциновані проти кору; 38,1 % мали два щеплення; у 34,5 % дані прищепного анамнезу відсутні; 11,9 % імунізовані не були. Мали відповідні вікові щеплення 68 % захворілих дітей, у 20 % від останньої імунізації пройшло не більше трьох років.



Залучення до епідпроцесу прищепленого населення відзначається і в інших регіонах України та за її межами [3, 4]. Експерти ВООЗ пов'язують це з вакцинальними «невдачами» та дефектами регіональних програм імунізації. Сукупність цих чинників має місце і в області. Найбільш ймовірними з них є вакцинальні «невдачі» внаслідок інактивації вакцин через порушення «холодового ланцюга» та недостатнє охоплення щепленнями через неповне забезпечення вакцинами. Вакцини проти кору, які застосовуються в області, у тому числі мультидозні, термоіндикаторами не оснащені, що не дає змоги визначати їх придатність безпосередньо перед щепленням. Протягом 2001–2002 рр. із за дефіциту вакцини не були вакциновані і ревакциновані 18 тис. дітей (майже 7 % тих, що підлягали щепленню). У 2003–2004 рр. цей недолік усунуто і діти декретованого віку щеплені на 99–100 %.

Значна роль в програмі елімінації кору приділяється лабораторному підтвердженню кожного випадку хвороби, етіологічній розшифровці спалахів, моніторингу імунізаційної структури населення для виявлення неімунних груп і проведення позапланових щеплень, визначенню ефективності імунізації. У 2003 р. в області була проведена апробація схеми ВООЗ щодо лабораторних досліджень на кір, у результаті чого підтверджено три випадки інфекції з чотирьох зареєстрованих. З метою впорядкування лабораторної діагностики кору і краснухи та на виконання Наказу МОЗ України № 631 від 30.12.03 р. «Про створення лабораторної мережі з діагностики кору, краснухи та епідемічного паротиту» з 2004 р. в області передбачено здійснення діагностичних досліджень на базі вірусологічної лабораторії обласної СЕС виключно методом ІФА. Всього у 2004 р. на кір досліджена 21 сироватка крові, у тому числі 18 – від хворих з діагнозом кір або кір?. При цьому лише в одному випадку (4,7 %) діагноз підтверджено виділенням протикорових IgM. Із 31 дослідження від хворих з діагнозом краснуха позитивний результат отримано у 18 зразках (58 %). При

проведенні 12 паралельних обстежень хворих з діагнозом кір?, краснуха? 7 сироваток були негативними до обох інфекцій (58,3 %). Це свідчить про недостатній рівень первинної клінічної діагностики через відсутність практичних навичок розпізнавання кору як у педіатрів і терапевтів, так і у інфекціоністів в умовах спорадичної захворюваності, недотримання регламентованих термінів відбору сироваток (в деяких випадках або раніше 4-ї, або після 25-ї доби від появи висипу), порушення умов і термінів зберігання, транспортування та доставки сироваток до лабораторії (на 3-тю добу від забору і пізніше). Означене потребує виправлення стану клінічної та лабораторної діагностики кору і краснухи, суворого дотримання вимог до її здійснення.

Для забезпечення елімінації кору важливе значення має контроль за станом популяційного імунітету, тим більше що в окремі роки охоплення щепленнями декретованих вікових груп не досягало 95 і навіть 90 %. За даними моніторингу, питома вага неімунних протягом останніх 5 років коливалася від 10,6 до 17,4 %, а серед дитячого населення від 11,5 % (2001 р.) до 17,2 % (2004 р.). Але ці дослідження в області проводяться виключно в РПГА. Для вірогідної оцінки імуноструктури населення існує нагальна потреба впровадження методу ІФА. Це дозволить обґрунтовано визначати вікові групи і контингенти ризику, що потребують позачергової імунізації.

Висновки

Протягом останніх років у Донецькій обл. відбувається стрімке зниження захворюваності на кір. Але для успішної реалізації стратегії елімінації цієї інфекції необхідно усунути недоліки, що мають місце на початковому етапі її запровадження, вирішити проблемні питання епідемічного нагляду, забезпечити стабільне централізоване постачання вакцин для повного охоплення щепленнями згідно з діючим календарем, ревакцинації дітей старше 6 років і підлітків, що не отримали її у декретованому віці.

Список літератури

1. Руководство по лабораторной диагностике кори. ВОЗ. Женева, 1999. 45 с.
2. Руководство по организации эпидемиологического надзора за корью и врожденной краснушной инфекцией в Европейском регионе. ВОЗ. Женева, 2003. 80 с.
3. Бектимиров Т.А. Стратегия ВОЗ по глобальной ликвидации кори. Новости вакцинопрофилактики 2002; 5 (23): 4–5.
4. Тихонова Н.Т., Герасимова А.Г., Мамаева Т.А. Программа элиминации кори в Российской Федерации. Там же: 6–7.

СОСТОЯНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ПЕРВЫЕ ИТОГИ ВНЕДРЕНИЯ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ЭЛИМИНАЦИИ КОРИ В ДОНЕЦКОЙ ОБЛАСТИ

Т.А. Беломеря, О.О. Демкович, И.И. Сошенко, В.И. Денисенко, Л.И. Ектова, В.В. Куцева, Н.В. Акульшина, Т.А. Романенко

Дана характеристика некоторым эпидемиологическим особенностям кори на современном этапе. Рассмотрены возможные причины низкого уровня лабораторного подтверждения клинических диагнозов заболевания. Определены проблемные вопросы и задачи реализации мероприятий по элиминации коревой инфекции в регионе.

Ключевые слова: корь, эпидемиологический надзор, вакцинация.

MEASLES MORBILITY AND FIRST RESULT OF MEASLES ELIMINATION ACTIVITIES IN THE DONETSK REGION

T.A. Bilomerya, O.O. Demkovich, I.I. Soshenko, V.I. Denisenko, L.I. Yektova, V.V. Kutseva, N.V. Akulshyna, T.A. Romanenko

An update on the current epidemiological peculiarities is given. The possible reasons for low laboratory confirmation of measles cases are also presented. The problematic issues of measles elimination in the region are elaborated on as well as a plan of action is determined.

Key words: measles, epidemic inspection, vaccination.

Поступила 04.04.05

ВИВЧЕННЯ КЛІТИННОГО ТА ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ РОБІТНИКІВ ВИРОБНИЦТВА ФАРФОРУ В ПЕРЕДЕПІДЕМІЧНИЙ ПЕРІОД ГРИПУ

І.А. Пловецька

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Дослідження клітинного та гуморального імунітету групи працівників основних професій фарфорового виробництва показало, що вміст Т-Е РУЛ, Е-РУЛ Т-хелперів вірогідно зменшився, вміст М-РУЛ збільшився, імунорегуляторний індекс зменшився. Пригнічення імунітету проявлялося в зниженні субпопуляції лімфоцитів CD_3^+ , CD_4^+ , співвідношення CD_4^+ / CD_8^+ . Найбільш суттєві зміни в показниках імунного статусу відбулися в групі робітників, що зазнавали дію таких шкідливих факторів, як органічні розчинники та кремнійвмісний пил.

Ключові слова: працівники фарфорового виробництва, імунний статус, шкідливі чинники виробництва.

Генетично детермінованою системою захисту внутрішнього середовища організму людини від впливу негативних факторів, у тому числі й навколишнього середовища, є імунна система, порушення структури та функції якої можна вважати початковими ознаками розвитку преморбідного стану організму і інструментом донозологічної гігієнічної діагностики [1, 2].

Результат впливу несприятливих чинників на імунну систему людини, незалежно від типу цих чинників, можна розглядати як показник відповідного рівня чутливості організму. Перш за все, імунна реакція організму є свідченням рівня неспецифічної стійкості та опору організму і може бути показником з точки зору адаптивних можливостей організму людини до відповідних чинників [3, 4].

Чинники виробництва мають безпосередній вплив на показники кровотворної та імунної систем. Статистично доведено, що у

робітників, які працюють в умовах виробничого мікроклімату, одним з чинників якого є толуол, вірогідно знижувалась активність пероксидази, мало місце порушення гемопоезу [5, 6], а у тих, що працюють в умовах мікроклімату, де основними чинниками є ксилол, толуол, спостерігалось зниження вмісту глікогену та пероксидази в нейтрофілах без зниження кількості лейкоцитів у периферійній крові, що, у свою чергу, призводить до більш вираженого зниження функціональних властивостей лейкоцитів і пов'язаного з цим порушення імунологічних процесів [5, 6].

Нами була вивчена захворюваність органів дихання робітників виробництва фарфору, яка займала перше місце в структурі загальної захворюваності. Найбільша питома вага захворювань органів дихання була у робітників, праця яких пов'язана з органічними розчинниками [7, 8]. Серед захворювань

органів дихання перше місце займали ГРВІ. Обов'язковим компонентом патогенезу вірусних інфекцій вважають неспецифічну імуносупресію [2, 4].

Метою даного дослідження було визначення імунного статусу робітників виробництва фарфору в залежності від виробничих чинників.

Матеріал і методи. Була сформована група працівників основних професій, які задіяні на ключових ділянках виробництва: дробильники, шліфувальники, оправники сухої оправки, обпалювальники, друкувальники декору та аерографісти, усього 79 чоловік. За подібністю шкідливих чинників працівників основних професій було розподілено на 4 групи: 1-ша – (21 особа) – обпалювальники, де основним виробничим чинником виробництва є променисте тепло; 2-га (26 осіб) – дробильники, шліфувальники, оправники сухої оправки, де основними шкідливими чинниками є кремнійвмісний пил; 3-тя (32 особи) – аерографісти, друкувальники декору, де основним виробничим чинником є органічні розчинники – ксилол, толуол. 4-та (контрольна) – працівники заводууправління – 23 особи.

Показники імунограм крові Е-РУЛ (розеткоутворюючі лімфоцити), Е-РУН (розеткоутворюючі нейтрофіли) визначали за допомогою загальноприйнятих методик [9]. Імуноглобуліни класів А, G, М визначали методом радіальної дифузії в гелі [10]. Показники імунограм визначали також за допомогою моноклональних антитіл. Контролем служили норми, затверджені реєстраційним по-

свідченням № 9/5/96 МОЗ Російської Федерації для набору моноклональних і поліклональних антитіл з метою визначення Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, Т-кілерів, супресорів і НК-лімфоцитів людини методом імунофлюоресценції («Статус»), Наказ МОЗ України № 1 від 04.01.01 р. Група робітників основних професій для визначення імунного статусу за даною методикою складала 38 осіб. Поділ групи основних професій відбувся аналогічно, тобто 1-ша група – 8 осіб – обпалювальники; 2-га група – 11 осіб – дробильники, шліфувальники, оправники сухого оправлення; 3-тя група – 19 осіб – аерографісти, друкувальники декору.

Результати. Дослідження показало, що вміст Т-Е РУЛ у робітників основних професій вірогідно зменшився в 2,05 раза в порівнянні з їх вмістом у контрольній групі. Кількість Т-хелперів Е-РУЛ знизилась в 1,54 раза, кількість М-РУЛ зросла в 1,33 раза. Імунорегуляторний індекс вірогідно знизився в 1,6 раза (табл. 1, 2).

Встановлено вірогідне зниження субпопуляції лімфоцитів CD_3^+ в 1,2 раза, субпопуляції Т-лімфоцитів CD_4^+ – в 1,4 раза. Співвідношення CD_4^+/CD_8^+ вірогідно знизилось в 1,6 раза (табл. 3).

При більш детальному вивченні імунних показників робітників основних професій встановлено вірогідне зростання кількості Е-РУЛ при інкубації протягом 1 год в 1,25 раза в 1-й групі в порівнянні з контрольною. Кількість Т-хелперів Е-РУЛ зменшилась в 1,4 раза. Індекс напруження вірогідно знизився в 1,75 раза у порівнянні з контрольною групою

Таблиця 1. Показники клітинного імунітету робітників фарфорового виробництва ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=23)	Групи робітників основних професій (n=79)			
		1-ша (n=21)	2-га (n=26)	3-тя (n=32)	у середньому
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	9,61 \pm 0,33	8,97 \pm 0,49	9,20 \pm 0,43	9,31 \pm 0,24	9,25 \pm 0,20
Лімфоцити					
%	22,97 \pm 1,41	21,74 \pm 1,27	25,71 \pm 2,57	20,80 \pm 0,89	22,39 \pm 0,94
$10^9/\text{л}$	2,17 \pm 0,14	1,77 \pm 0,10	2,11 \pm 0,18	1,86 \pm 0,09	1,91 \pm 0,07
Т-Е-РУЛ					
%	59,28 \pm 3,34	58,32 \pm 2,86	55,17 \pm 3,84	64,22 \pm 2,60	48,30 \pm 1,70*
$10^9/\text{л}$	1,44 \pm 0,23	1,14 \pm 0,16	1,1 \pm 0,09	1,32 \pm 0,15	0,70 \pm 0,06*
Е-РУЛ, інкуб. 1 год					
%	51,17 \pm 3,40	64,21 \pm 3,30 [#]	61,84 \pm 3,12 [^]	58,81 \pm 2,29 ^{&}	57,94 \pm 1,56
$10^9/\text{л}$	0,52 \pm 0,07	0,86 \pm 0,07 [#]	0,73 \pm 0,06 [^]	0,82 \pm 0,05 ^{&}	0,73 \pm 0,09
Е-РУН, інкуб. 1 год					
%	38,93 \pm 3,48	42,11 \pm 3,84	43,50 \pm 3,73	53,19 \pm 2,95 ^{&}	46,39 \pm 1,98
$10^9/\text{л}$	0,50 \pm 0,07	0,44 \pm 0,04	0,51 \pm 0,07	0,71 \pm 0,06 ^{&}	0,65 \pm 0,10

Продовження таблиці

Показник	Контрольна група (n=23)	Групи робітників основних професій (n=79)			
		1-ша (n=21)	2-га (n=26)	3-тя (n=32)	у середньому
Е-РУЛ теофіл, 1 год					
%	21,20±1,20	45,40±3,07 [#]	44,50±2,10 [^]	52,90±2,13 ^{&}	41,90±4,30*
10 ⁹ /л	0,34±0,04	0,31±0,05 [#]	0,28±0,03 [^]	0,30±0,04 ^{&}	0,52±0,05*
Е-РУЛ теофілчутливі					
%	7,00±3,64	8,67±4,00	19,00±3,28 [^]	21,60±3,24 ^{&}	10,52±2,82
10 ⁹ /л	0,17±0,03	0,19±0,05	0,41±0,04 [^]	0,50±0,04 ^{&}	0,16±0,03
Е-РУН теофіл, 1 год					
%	51,83±3,93	51,63±4,77	39,79±4,20	48,94±3,07	46,52±2,27
10 ⁹ /л	0,47±0,06	0,49±0,06	0,51±0,09	0,82±0,06	0,68±0,11
М-РУЛ В-лімфоцити					
%	26,17±2,56	29,05±2,18	29,13±2,82	26,44±2,46	34,85±1,4*
10 ⁹ /л	0,57±0,041	0,51±0,06	0,74±0,13	0,56±0,12	0,78±0,06*
Нульові клітини, 10 ⁹ /л	16,31±3,39	13,42±3,57	14,88±3,77	10,56±4,42	12,99±2,40
Індекс напруження	2,26±0,30	1,29±0,18 [#]	1,20±0,10 [^]	1,10±0,09 ^{&}	1,40±0,20*

Примітка. p<0,05; * між контрольною групою та групою основних професій; # між контрольною та 1-ю групами; ^ між контрольною та 2-ю; & між контрольною та 3-ю групами. Те саме і в табл. 2 та 3.

Таблиця 2. Показники гуморального імунітету робітників фарфорового виробництва (M±m)

Показник	Контрольна група (n=23)	Групи робітників основних професій (n=79)			
		1-ша (n=21)	2-га (n=26)	3-тя (n=32)	у середньому
IgA, г/л	1,51±0,13	1,50±0,10	1,80±0,10	1,78±0,12	1,59±0,07
IgG, г/л	11,18±0,81	9,61±0,73	7,90±0,64 [^]	8,40±0,59 ^{&}	10,19±0,37
IgM, г/л	1,28±0,10	1,39±1,11	1,53±0,13	1,36±0,09	1,54±0,12
Фагоцитуючі нейтрофіли	54,20±5,30	59,60±6,80	54,20±4,30	48,30±4,10	58,30±6,10

(табл. 1). Встановлено вірогідне зниження популяції CD₃⁺ в 1-й групі в 1,55 раза в порівнянні з контрольною групою. Субпопуляція CD₄⁺ вірогідно знизилась в 1,5 раза, CD₈⁺ знизилась в 2,2 раза. Відповідно знизився і імунорегуляторний індекс в 1,35 раза в порівнянні з контрольними даними (табл. 2, 3).

У працівників 2-ї групи (шліфувальники, дробильники) порівняно з контрольною групою вірогідно в 1,4 раза збільшився вміст Е-РУЛ при інкубації протягом 1 год. Кількість Т-хелперів Е-РУЛ вірогідно зменшилась в 1,47 раза. Кількість Е-РУЛ теофілчутливі вірогідно зросла в 1,57 раза; імунорегуляторний індекс вірогідно знизився в 1,9 раза (див. табл. 1). Концентрація IgG вірогідно знизилась в 1,4 раза (табл. 1, 2).

Визначено вірогідне зниження субпопуляції лімфоцитів CD₃⁺ у 1,2 раза, субпопуля-

ції Т-лімфоцитів CD₄⁺ в 1,5 раза, а CD₈⁺ в 1,45 раза у порівнянні з контрольними даними. Популяція CD₂₀⁺ вірогідно збільшилась в 1,64 раза, співвідношення CD₄⁺/CD₈⁺ зменшилося в 1,67 раза (табл. 3).

У працівників 3-ї групи (аерографісти, печатники декору) вірогідно в 1,57 раза зріс вміст Е-РУЛ при інкубації протягом 1 год у порівнянні з таким у працівників контрольної групи. Вірогідно зросла кількість Е-РУН при інкубації 1 год у аерографістів: у порівнянні з обпалювальниками в 1,4 раза, у порівнянні з групою шліфувальників у 1,22 раза та в порівнянні з контрольною групою в 1,4 раза. Кількість Т-хелперів Е-РУЛ вірогідно знизилась в 1,8 раза в порівнянні з контрольною групою; кількість Е-РУН теофілчутливі вірогідно збільшилась в 3,09 раза; кількість Е-РУН зросла в 1,7 раза; індекс нап-

Таблиця 3. Показники клітинного імунітету робітників виробництва фарфору за методикою антиклональних тіл ($M \pm m$)

Показник	Контрольні дані	Групи робітників основних професій			
		1-ша (n=21)	2-га (n=9)	3-тя (n=9)	у середньому (n=29)
CD ₃ ⁺					
%	70,10±2,20	53,20±9,75 [#]	58,20±2,47 [^]	61,29±3,11 ^{&}	58,66±2,33*
тис./мкл	1,26±0,04	0,81±0,11 [#]	0,70±0,08 [^]	1,05±0,05 ^{&}	1,05±0,08*
CD ₄ ⁺					
%	49,80±1,80	32,60±4,16 [#]	33,20±1,99 [^]	37,24±2,04	35,29±1,42*
тис./мкл	0,90±0,03	0,28±0,07 [#]	0,37±0,04 [^]	0,54±0,12 ^{&}	0,63±0,05*
CD ₈ ⁺					
%	23,40±1,50	15,60±1,90	16,10±1,03 [^]	28,76±2,44	28,11±1,69
тис./мкл	0,42±0,03	0,19±0,04	0,35±0,05 [^]	0,35±0,08	1,20±0,82
CD ₁₆ ⁺					
%	12,00±6,00	5,40±0,68	4,80±1,60	5,10±1,20	10,13±1,39
тис./мкл	1,90±0,10	0,19±0,07	0,22±0,02	0,27±0,04	0,98±0,50
CD ₂₀ ⁺					
%	9,00±1,10	11,80±1,80	14,80±1,16 [^]	18,48±2,14 ^{&}	11,92±1,40*
тис./мкл	1,80±0,70	2,10±0,08	3,48±0,03 [^]	0,30±0,05 ^{&}	1,91±0,03*
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	2,13±0,05	1,57±0,09 [#]	1,27±0,09	1,54±0,20 ^{&}	1,31±0,07*
CD ₃ ⁺ /CD ₂₀ ⁺	7,70±0,60	8,75±0,80	6,45±0,58	5,50±1,84	8,10±2,84

руження знизився в 2,05 раза. Кількість IgG вірогідно знизилась в 1,33 раза (табл. 1, 2).

Щодо показників імунітету виявлено вірогідне зниження субпопуляції лімфоцитів CD₃⁺ в 1,14 раза, субпопуляції CD₄⁺ в 1,66 раза, зростання популяції лімфоцитів CD₂₀⁺ в 2 рази в порівнянні з контрольними даними. Співвідношення CD₄⁺/CD₈⁺ вірогідно зменшилося в 1,38 раза (табл. 3).

Отже, показники імунітету робітників виробництва фарфору групи основних професій носять імуносупресивний характер. Найбільш суттєві зміни в показниках імунного статусу відбулися в робітників, у яких виробничими шкідливостями були органічні розчинники та кремнійвмісний пил. У цих групах відбувалися вірогідні зміни як в клітинній, так і в гуморальній ланках імунітету.

Список літератури

1. Егорова И.В., Литовская А.В., Сидорова Т.И., Толкачева Н.И. Ассоциированный с HLA генетический контроль показателей иммунного статуса при воздействии профессиональных факторов физической и биологической природы. Иммунология 1999; 5: 54–59.
2. Черешнев В.А., Кеворков Н.Н., Бахметьев Б.А. и др. Физиология иммунной системы и экология. Иммунология 2001; 3: 12–16.
3. Барилляк І.Р., Фролов В.М., Пінський Л.Л. Цитогенетичні та імунні показники у робітників коксохімічних та металургійних підприємств та їх корекція. Цитологія і генетика 1995; 4: 26–31.
4. Борисова А.М., Артемова О.П., Заболотникова О.Д. Некоторые новые данные по оценке гуморального звена иммунитета у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Иммунология 1996; 5: 61–67.
5. Грибова И.А., Зорина Л.А., Соркина Н.С. Состояние системы крови у рабочих, имеющих контакт с толуолом. Гигиена труда и профзаболевания 1975; 10: 6–10.
6. Губина Н.Б. К вопросу о динамической циркуляции толуола в организме человека в условиях производства. Фармакол. и токсикол. 1978; 1: 114–117.
7. Пловецька І.А. Епідеміологічні особливості захворювань бронхолегеневої системи у робітників виробництва фарфору. Лікарська справа 2000; 6: 109–111.
8. Пловецька І.А. Особливості захворюваності робітників виробництва фарфору. Лікарська справа 2000; 7–8: 112–114.
9. Посібник з експериментально-клінічних досліджень біології та медицини. Під ред. І.П. Кайдашева. Полтава, 1996. 271 с.
10. Иммунологические методы. Под ред. Г. Фриммеля. М.: Медицина, 1998. 472 с.

ИЗУЧЕНИЕ КЛЕТЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА РАБОЧИХ ПРОИЗВОДСТВА ФАРФОРА В ПРЕЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД ГРИППА**И.А. Пловецкая**

Исследование клеточного и гуморального иммунитета группы работников основных профессий фарфорового производства показало, что содержание Т-Е РУЛ, Е-РУЛ Т-хелперов достоверно уменьшилось, содержание М-РУЛ увеличилось, иммунорегуляторный индекс снизился. Угнетение иммунитета проявлялось и в снижении субпопуляции лимфоцитов CD_3^+ , CD_4^+ , соотношения CD_4^+ / CD_8^+ . Наиболее существенные изменения в показателях иммунного статуса произошли в группе рабочих, у которых основными вредными факторами были органические растворители и кремнийсодержащая пыль.

Ключевые слова: рабочие фарфоровой промышленности, иммунный статус, вредные факторы производства.

STUDY OF CELLS' AND HUMORAL' IMMUNITY OF CHINA INDUSTRY WORKERS IN PREEPIDEMIC PERIOD OF INFLUENZA**I.A. Plovetzka**

The study of cells' and humoral' immunity of china industry workers noticed that was real decrease-ment of Т-Е РУЛ, Е-РУЛ Т-helpers concentration, increasement of М-РУЛ and reducation of immunore-gulatorial index. Apart from this immunity oppression manifests itself in reduction of subpopulation of lymphocytes CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+ / CD_8^+ correlation. The most essential changes in immune status indications there was in workers group, whose poor industrial condition factors were natural dissolvent silicon-contained dust.

Key words: china industry workers, immune status, unfavorable production factors.

Поступила 28.03.05

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИКВОРОГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЯХ ЛЕГКОЙ ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

В.А. Флорикян, Е.П. Завальная

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Изучены особенности ликворогемодинамических проявлений при отдаленных последствиях легкой закрытой черепно-мозговой травмы у лиц молодого возраста. Оценены степень ликворогемодинамических нарушений, состояние желудочковой системы мозга, церебрального кровотока, что позволяет адекватно подходить к выбору правильной терапии.

Ключевые слова: закрытая черепно-мозговая травма, патология головного мозга, церебральное кровообращение, терапия.

Количество пострадавших с травматическими повреждениями организма, в том числе и черепно-мозговой травмой (ЧМТ), неуклонно растет в связи с техническим прогрессом и усиленной автоматизацией. На долю закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ) приходится приблизительно 2/3 смертельных случаев, а те, кто остались живыми, нередко становятся инвалидами или временно теряют трудоспособность. Как известно, ЧМТ – патогенетически сложное заболевание и гемодинамические изменения во время ЧМТ играют значительную роль не только в ее течении, но и в формировании отдаленных последствий [1–4].

В связи со сказанным целью данной работы явилось изучение особенностей ликворогемодинамических проявлений по данным клинико-параклинического исследования у лиц в отдаленном периоде ЗЧМТ легкой степени тяжести.

Материал и методы. Обследовано 56 человек молодого возраста от 25 до 45 лет с отдаленными последствиями ЗЧМТ. В комплекс проводимых исследований входило изучение жалоб больных, неврологического статуса, реоэнцефалография (РЕГ), компьютерная томография (КТ), ядерно-магнитно-резонансная томография (ЯМРТ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ). Метод УЗДГ был использован для глубокого и детального изучения состояния кровотока у пациентов в отдаленном периоде ЗЧМТ легкой

степени тяжести. Этот метод исследования хорошо зарекомендовал себя при различной сосудистой патологии головного мозга (спазмы и окклюзии, приводящие к нарушению церебральной гемодинамики) [5–7].

Патогенез самой головной боли (ГБ) определяется разными механизмами с учетом патогенетической классификации [8]: нарушением вазомоторной регуляции с явлениями церебральной ангиодистонии, напряжением мышц мягких покровов головы и ликвородинамическими нарушениями. Посттравматическая ГБ, вызванная расстройством ликвороциркуляции, наиболее часто остается после ЧМТ. Характерные клинические проявления посттравматической ГБ обуславливаются повышением внутричерепного давления, увеличением внутричерепного кровенаполнения в связи с дилатацией артерий и вен, а также затруднением оттока венозной крови [8, 9].

Результаты. Одной из ведущих жалоб в группе больных была головная боль (ГБ) (94 %). Клинически ГБ носила давящий, ломящий, распирающий характер, была двухсторонней, локализовалась чаще в лобной и затылочной областях, усиливалась в утреннее время, после сна и длительного пребывания в горизонтальном положении; провоцировалась метеорологическими факторами, физическими и психоэмоциональными нагрузками. Как правило, головные боли сопровождалась ощущением давления на глазные

яблоки (86 %), головокружением (43 %), одутловатостью лица (36 %) в утренние часы, тошнотой (28 %), снижением памяти и концентрации внимания (71 %), раздражительностью (63 %), общей слабостью и повышенной утомляемостью (84 %).

В неврологическом статусе отмечались асимметрия лица (21 %), вялость зрачковых реакций (19 %), положительный симптом Манна (69 %), незначительно выраженная асимметрия в рефлекторной сфере (52 %), гипергидроз, чувство онемения дистальных отделов конечностей (28 %) и др. По данным неврологического статуса были выявлены основные неврологические синдромы у данной группы больных: ангиодистонический, астеновегетативный, гипертензивный, психопатологический, микроочаговый.

При изучении ликворогемодинамики у лиц молодого возраста в отдаленном периоде ЗЧМТ легкой степени тяжести были выявлены характерные изменения.

По данным КТ и ЯМРТ, у 17 % пациентов наблюдалось расширение конвекситальных и базальных субарахноидальных пространств, изменение в желудочковой системе мозга у 39 %, сочетание данных признаков у 15 %. У 29 % больных изменений не наблюдалось.

Анализ данных УЗДГ свидетельствовал о наличии следующих изменений. Скоростные показатели достоверно снижались в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА) на 28 %, в вертебробазиллярном бассейне – на 24 %, индекс пульсации повышался на 14 %, асимметрия кровотока по ВСА отмечалась у 11 %, по позвоночной артерии – у 9 % пациентов. Церебральный артериальный тонус изменялся по смешанному типу в 35 % случаев, по вазоконстрикторному типу в 17 % и снижение артериального тонуса наблюдалось у 32 % пациентов; у 16 % обследованных выраженные изменения артериального тонуса выявлены не были. Наблюдалось усиление церебрального венозного кровотока по яремным венам в 18 % случаев, по прямому синусу – в 54 %, асимметрия кровотока наблюдалась в 26 % случаев. У 11 % больных отмечалась венозная дисциркуляция (ретроградный ток) по одной из глазничных вен (7 %).

Данные УЗДГ коррелировали с РЭГ-исследованиями, при которых было выявлено

изменение формы кривой (угла) между восходящей и нисходящей частями (68 %), наличие дополнительных волн на дикротической кривой (так называемых дыхательных, свидетельствующих о наличии венозного застоя) – 52 %. В 16 % случаев был выявлен «карман», расположенный ниже изоэлектрической линии, как правило, с зубцом на его дне. При проведении проб с функциональными нагрузками только у 69,1 % пациентов произошла нормализация кривой, что говорит о развивающейся сосудистой патологии головного мозга. При РЭГ-исследовании дистонический тип кривой наблюдался у 64 % больных, гипертонический – у 29 %, гипотонический – у 7 %.

Таким образом, с помощью методов УЗДГ и РЭГ изучено состояние церебрального кровообращения и оценено состояние тонуса артериальных и венозных сосудов. В данной группе больных скоростные характеристики изменялись незначительно, однако показатели индекса пульсации росли, изменялась морфология кривой в виде снижения диастолической части (в результате нарушения венозного оттока). Форма РЭГ-кривой была изменена в 99,8 % случаев, отмечались дополнительные волны, асимметрия кровенаполнения в 91,4 % случаев. Результаты функциональных проб свидетельствовали о нарушении церебрального кровообращения в 30,9 % случаев и развивающейся сосудистой патологии головного мозга.

Выводы

Учитывая данные комплексного обследования, включающие в себя изучение патогенетического механизма формирования посттравматической головной боли, неврологического статуса, данных ЯМРТ, УЗДГ, РЭГ, можно своевременно и правильно оценить степень ликворогемодинамических нарушений, состояние желудочковой системы мозга, церебрального кровообращения и изучить состояние тонуса артериальных и венозных сосудов.

Комплексный подход в диагностике ликворогемодинамических нарушений у лиц в отдаленном периоде закрытой черепно-мозговой травмы легкой степени тяжести дает возможность в дальнейшем адекватно подходить к выбору правильной терапевтической коррекции.

Список литературы

1. Демченко В.Д. Современные взгляды на проблему отдаленных последствий закрытой черепно-мозговой травмы. Актуальні проблеми медичної науки. Харків, 1998: 203–206.
2. Клауник Л.Э., Хомицкая Т.В. Цереброваскулярные нарушения в отдаленном периоде ЧМТ. Бюл. Укр. асоціації нейрохірургів. К., 1998; 5: 58.
3. Ярош В.А. Структурно-гемодинамические нарушения при отдаленных последствиях легкой черепно-мозговой травмы у больных молодого и среднего возраста. Укр. вісник психоневрології 2004; 12, 2 (39): 55–56.

4. *Мироненко Т.В.* Клініко-діагностична характеристика та особливості лікування наслідків легкої черепно-мозкової травми: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 2000. 36 с.
5. *Aaslid R., Huber P., Nomes H.* A transcranial Doppler method in the evaluation of cerebrovascular spasm. *J. Neuroradiol.* 1986; 28: 11–16.
6. *Широков Е.А., Высоцкая Г.С.* Транскраниальная доплерография в диагностике сосудистых заболеваний мозга. *Воен.-мед. журн.* 1989; 9: 60.
7. *Покровский А.В., Казанчян П.О., Кунцевич Г.И., Буклина С.Б.* Комплексная оценка гемодинамики в артериях экстра- и интракраниальных отделов мозга. *Кардиология* 1987; 27, 11: 35–41.
8. *Шток В.Н.* Головная боль: патогенетические типы и подходы к патогенетической фармакотерапии. *Рус. мед. журн.* 1998; 6, 1: 21–24.
9. *Котов С.В.* Головная боль при некоторых органических заболеваниях головного мозга (лекция). *Проблемы нейростомат. и стомат.* 1998; 3: 53–56.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЛІКВОРОГЕМОДИНАМІКИ ПРИ ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКАХ ЛЕГКОЇ ЗАКРИТОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

В.А. Флорікян, О.П. Завальна

Вивчено особливості лікворогемодинамічних проявів при віддалених наслідках легкої черепно-мозкової травми в осіб молодого віку. Оцінено ступінь лікворогемодинамічних порушень, стан шлункової системи мозку та церебрального кровообігу у хворих, що надає можливість адекватно підходити до вибору правильної терапії.

Ключові слова: *закрита черепно-мозкова травма, патологія головного мозку, церебральний кровообіг, терапія.*

PECULIARITIES OF LIQUOR CIRCULATION AND HAEMODYNAMICS IN LATE PERIOD OF SLIGHT CLOSED CRANIALCEREBRAL INJURY AT PERSONS OF YOUNG AGE

V.A. Florikyan, E.P. Zavalnaya

The peculiarities of liquor circulation and haemodynamics in late period of slight closed cranialcerebral injury at young age patients have been studied. So it is possible to estimate expression of abnormalities of liquor circulation and haemodynamics, status of brain ventricle system, cerebrovascular blood flow. This information permit to indicate adequate therapy.

Key words: *closed cranialcerebral injury, brain affection, cerebral blood, therapy.*

Поступила 31.03.05

ГИПНАБЕЛЬНОСТЬ – ДЕТЕРМИНАНТ ФЕНОМЕН-КОНЦЕПТА ПРАВОГО ПОЛУШАРИЯ МОЗГА

П.А. Цай

Центр Восточной медицины

У пациентов с правополушарной латерализацией способности к индукции транс развиты в большей степени, чем с левополушарной доминантой. Результаты психотерапии свидетельствуют, что у больных с высокой степенью гипнабельности эффективность лечения значительно выше, чем у низкогипнабельных больных. Качество развития трансформационных процессов зависит от уровня диссоциативных изменений сознания, то есть от функциональной активности правого полушария.

Ключевые слова: гипнабельность, межполушарная асимметрия, феномен-концепт, правое полушарие.

Гипнотический транс – главный стержневой лечебный фактор, определяющий направленность вектора взаимодействия в психотерапии, – продолжает вызывать неослабевающий интерес у каждого нового поколения исследователей, которые пытаются приложить свой ум и знания к изучению тайн биологических механизмов гипнотерапии [1].

Гипноз, как особое состояние сознания, был известен еще древним китайцам, использовавшим транс в буддистских и даоистских религиозных церемониях в качестве фактора, создающего творческое озарение в состоянии концентрации и медитации, а также египетским жрецам и фараонам, демонстрировавшим дар пророчества, пребывая в сомнамбулическом состоянии [2]. И с тех пор в отношении понимания гипнотических феноменов мало что изменилось в умах ученых, работающих над этой проблемой. Таинственные явления психики человека в состоянии гипноза не стали более ясными и объяснимыми с позиции психосоматического детерминизма. На сегодняшний день проблемы взаимоотношения человеческой психики и тела и связанные с этим вопросы гипнотического состояния сознания остаются не решенными, и изучение гипнотического аспекта как фактора, определяющего теорию и практику клинической психотерапии, мы считаем актуальным [3].

Большой прорыв в прояснении вопросов, связанных с гипнозом, должен был произойти после открытия особенностей функционирования правого и левого полушарий, сделанного С. Спрингером и Г. Дейчем после операции по расщеплению мозга на уровне мозолистого тела у больных с эпилепсией [4].

Среди многочисленных исследований в области межполушарной асимметрии в зарубежной и отечественной литературе иссле-

дований о гипнотическом феномене и специфике проведения гипнотерапии в связи с различным функционированием правого и левого полушарий мозга нами не обнаружено.

Целью данного исследования явилось изучение вопросов, связанных с функциональной асимметрией полушарий мозга, при проведении психотерапии в гипносуггестивной форме взаимодействия и анализ сравнительной оценки разницы способностей людей, характеризующихся как гипнабельные и негипнабельные, в связи с асимметричным функционированием полушарий головного мозга, когда одно из полушарий может быть доминантным по отношению к другому.

На пути к достижению целевой установки существуют проблемные задачи относительно правильного определения доминантного полушария во время индукции транс. Принято считать, что у «правшей» доминантным полушарием является левое [4]. Однако в ситуации лечебной коммуникации, когда пациентам требуется включиться в терапевтическое взаимодействие с психотерапевтом, доминантным не всегда выступает левое полушарие, а обычно то, которое наилучшим образом может выполнить те ролевые задачи, которые в аспекте целесообразности являются более значимыми в ряду потребностей и обусловленными актуальной мотивацией [4].

Наши исследования показали, что в ситуациях, требующих мобилизации резервных механизмов, люди пытаются мыслить аналитико-логическими или интуитивно-синтетическими категориями [5].

Пациенты, относящиеся к аналитико-логической ориентации, хотят управлять ситуацией и латерализованы на «левый мозг», а пациенты с интуитивно-синтетической направленностью мышления непосредственно

управлять ситуацией не желают, предпочитают давать советы и неопределенные абстрактные указания и латерализованы на «правый мозг» [5]. И на этих двух категориях пациентов, которые по-разному активизируют оперантный тип мышления в однозначных ситуациях, мы изучали проявления трансовых способностей во время гипнотерапевтического сеанса.

Материал и методы. Обследовано 222 больных, из них 64 – невротиками, 20 – язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, 16 – ишемической болезнью сердца, 8 – гипертонической болезнью (эссенциальная I–II ст.), 42 – вегетативной дистонией невротического генеза, 16 – хроническим алкоголизмом в стадии ремиссии, 12 – заиканием, 18 – алиментарным ожирением, 12 – хроническим бронхитом, 14 – обсессивно-компульсивным синдромом. Среди обследованных было 74 мужчины и 148 женщин, средний возраст которых составлял 48 и 35 лет соответственно.

В ходе исследования был использован тест объектно-зрительной концентрации на качество воображения; методики смотрящие влево и смотрящие вправо, а также поворачивающие голову налево и направо под воздействием внутреннего стимула [6]; тесты, определяющие степень латерализации на правый мозг и на левый мозг [6]; клинические пробы на внушаемость и гипнабельность [7]. Способности логико-аналитического и интуитивно-синтетического мышления определяли по тестам [5], тест-опроснику Г. Айзенка Ері по шкале экстраинтроверсии [8].

Проведение теста объектно-зрительной концентрации на качество воображения занимает немного времени и заключается в том, что пациенту предлагается представить себя стоящим на возвышенности и созерцающим дали, сосредоточившись на внутреннем зрении, и визуализировать реку, которая течет в его пространственном интродивидии. Если пациент «увидел» реку и она течет в его воображении, то это говорит об отличной способности к визуализации, а следовательно, о преобладании правополушарной активности. Если пациент укажет, что река «течет» справа налево, то он латерализован на правую сторону и правое полушарие является доминантным. Если пациент указывает, что река «течет» слева направо или вообще не может визуализировать, то такой ответ говорит о латерализации на левую сторону и что левое полушарие является доминантным. С целью определения степени выраженности ассоциативных кинестетических способностей проведена интериоризация тепловых ощущений через символический образ приятного чувства

прикосновения руки во время предметной визуализации. Положительная реакция говорит о хорошей гипнабельности индивида [7]. У пациентов с правополушарной доминантой река течет справа налево, и голову они поворачивают тоже налево, а с левополушарной – река течет слева направо, и голову они поворачивают аналогичным образом. Исключение из общего правила бывает у «левой» и у людей со скрытым «левшеством». У них результаты выполненных тестов противоположны результатам, выявленным у «правшей». Этот факт доказывает существование на физиологическом уровне механизмов, подтверждающих, что направление течения реки и поворот головы не случайны, а закономерны и связаны с явлением латерализации полушарий [6].

У «правшей» латерализация полушарий на правую сторону сопровождается поворотом головы налево, река у них течет справа налево и клинически подтверждается положительной реакцией на внушение и индукции трансовых состояний, а латерализация на левую сторону – отсутствием внушаемости и гипнабельности при тестовой проверке [7].

Результаты и их обсуждение. После экспериментальных исследований больные были распределены на три группы: с правополушарной доминантой – 86, левополушарной – 78 и смешанной – 58.

У контингента больных, составляющих правополушарную доминанту, выполнение тестов объектно-зрительной концентрации на воображение значительно превосходило по качеству таковое у пациентов двух других групп и отмечено тремя (+) у всех 100 % испытуемых. Течение реки зарегистрировано справа налево, глаза отклонялись влево и вверх, голову они поворачивали вначале влево, а потом вправо. Тест на внушаемость выполняли с положительной оценкой, уровень способностей пространственного распознавания предметов был более высоким – 30,2 балла [5], чем уровень способности логико-аналитического характера мышления (2,6 балла), проведенный на фигурно-цифровых тестах.

Среди испытуемых с левополушарной доминантой тест на объектно-зрительную концентрацию на качество воображения 47 чел. (60,2 %) выполняли с отрицательной оценкой, остальные 31 чел. (39,8 %) с одним (+). Движение воды в русле реки было зарегистрировано слева направо, глаза отклонялись вправо, голову пациенты поворачивали направо. Тест на внушаемость и гипнабельность выполняли с отрицательной оценкой, пациенты не входили в транс и считали себя не поддающимися гипнозу.

При дослідженні рівня здібності к логіческому рассуждению пацієнти демонстрували більш високі показателі логіко-аналітичного характеру мышлення – 12,3 балла, в то время как зрительно-пространственные способы решения задач оценивались в 1,7 балла.

Контингент больных, составляющих третью выборку, не был включен в экспериментальную группу. Тестовые показатели в отношении смешанной группы не представляются существенными в том отношении, что учет категории переменных величин тестовых оценок пациентов этой группы не отражается на результатах основных показателей.

В показателях теста-опросника Г. Айзенка по шкале экстраинтроверсии [8] нами не обнаружен ожидаемый эффект параллелизма. Нам представлялось, что пациенты с латерализацией на правый мозг, или с противоположной доминантой, должны быть интровертами и, аналогично этому тезису, с противоположной латерализацией – экстравертами. Экстраинтроверсия не коррелиру-

ет с феноменами внушаемости, гипнабельности и характером латерализации.

Выводы

Факторный анализ сопоставляемых групп людей, отобранных на основании тестовых показателей, свидетельствует, что концепт-феномены межполушарной дихотомии у пациентов, латерализованных на правое полушарие, в большей степени коррелируют с феноменом внушаемости и гипнабельности и градиент эффективности психотерапии психосоматических заболеваний меняется в зависимости от типа доминантного функционирования полушарий мозга.

Гипнабельность является атрибутивным феноменом правого полушария.

В перспективе психотерапевтическое взаимодействие, построенное на основании учета типа доминантного полушария в системе межполушарной асимметрии, расширяет границы предсказуемости результата психотерапии и познания в области моделирования бессознательного.

Список литературы

1. Михайлов Б.В., Табачников С.И., Витенко И.С., Чугунов В.В. Психотерапия: Учебник для врачей-интернов высших учебных заведений III–IV уровней аккредитации. Харьков: Око, 2002: 161–164.
2. Ахмедов Т.И. Практическая психотерапия: внушение, гипноз, медитация. М.: ООО «Изд.-во АСТ»; Харьков: Торсинг, 2003: 8–45.
3. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика: новейший справочник. М.: ЭКСМО; СПб.: Сова, 2003: 11–38.
4. Спрингер С., Дейч Г. Левый мозг, правый мозг. Пер. с англ. М.: Мир, 1983: 34–72, 24–32, 114–138.
5. Баррер Дж. Протестируйте себя. СПб.: Питер, 2004: 18–54, 55–85.
6. Цай П.А. Нетрадиционный подход к проведению теста суггестивности. Врач. практика 2004; 3: 75–76.
7. Кондрашенко В.Т., Донской Д.И., Игумнов С.А. Общая психотерапия. М.: Изд. ин-та психотерапии, 2001: 48–49.
8. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: Учеб. пособие. Самара: Изд. Дом «Бахрах-М», 2002: 133–141.

ГИПНАБЕЛЬНІСТЬ – ДЕТЕРМІНАНТ ФЕНОМЕН-КОНЦЕПТУ ПРАВОЇ ПІВКУЛІ МОЗКУ

П.О. Цай

У пацієнтів з правопівкульовою латералізацією здібності до індукції трансу розвинуті в більшому ступені, ніж з лівопівкульовою. Результати психотерапії свідчать, що у хворих з високим ступенем гіпнабельності ефективність лікування значно вища, ніж у низькогіпнабельних хворих. Якість розвитку трансформаційних процесів залежить від рівня дисоціативних змін свідомості, тобто від функціональної активності правої півкулі.

Ключові слова: гіпнабельність, міжпівкульова асиметрія, феномен-концепт, права півкуля.

HYPNABILITY AS A DETERMINANT OF THE CEREBRAL RIGHT HEMISPHERE PHENOMENON-CONCEPT

P.A. Tsai

Patients with the right materialization have more developed abilities to induce trance than others with the left-hemisphered dominant. Comparing the results of psychotherapy it is obvious that patients with an elevated hypnability are treated much more effectively. Qualitative progress in processes of transformation depends on the level of dissociative changes in consciousness, that is a functional activity of the right hemisphere.

Key words: hypnability, interhemispherical asymmetry, phenomenon-concept, right hemisphere.

Поступила 18.01.05

ОНКОЛОГІЯ

РАК ЖЕЛУДКА В СВЕТЕ ПОЛОВЫХ РАЗЛИЧИЙ

Л.М. Герасимова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

У 302 больных, оперированных по поводу рака желудка, изучены причины его возникновения с учетом половых различий. Установлены различия по 39 факторам риска и дана их количественная и качественная оценка.

Ключевые слова: рак желудка, факторы риска, половые различия, количественная и качественная оценки.

Высокая заболеваемость раком желудка, поздняя обращаемость заболевших, трудности выбора лечебной тактики, а также неудовлетворительные исходы по-прежнему обуславливают высокую актуальность проблемы рака. Результаты лечения зависят от стадии заболевания: в I–II стадии пятилетняя выживаемость составляет не менее 70–90 %, в III – варьирует в пределах 10–12 %.

Исследования отечественных и зарубежных ученых показали, что решение проблемы рака желудка заключается в раннем выявлении заболевания, и в настоящее время почти у 50 % больных диагноз ставится в I–II стадиях [1, 2]. В меньшей степени результаты могут быть улучшены благодаря расширению объема оперативного вмешательства и выполнению полноценной лимфодиссекции [3].

К сожалению, следует констатировать факт отсутствия четкой системы скрининга при раке желудка. Именно в этом направлении можно видеть перспективу ранней диагностики заболевания.

К настоящему времени определено значение многочисленных факторов, характеризующих рак желудка, в той или иной мере отражающих причины возникновения заболевания [4–6]. Однако оценка факторов, как правило, оказывается субъективной, что затрудняет интерпретацию роли каждого из них.

В то же время, по-нашему мнению, не использован ряд других показателей, в определенной мере характеризующих развитие заболевания. Имеются в виду показатели половой принадлежности [7, 8]. Как известно, частота рака желудка у лиц мужского пола в два раза превосходит таковую у лиц женского пола [8, 9]. Значительная разница в частоте рака желудка у мужчин и женщин дает

основание изучить факторы, отражающиеся на его развитии. Тем не менее исследования по приоритетности факторов заболевания раком желудка мужчин и женщин не проводилось. В связи со сказанным проведено ретроспективного исследования, направленного на сравнительную оценку факторов, характеризующих заболевание с учетом половых различий. Изучались факторы, предшествующие развитию рака (анамнестические данные), и факторы, характеризующие особенности рака желудка у пациентов мужского и женского пола. Велся поиск возможных отличий заболевания с учетом половой принадлежности в надежде, что они в дальнейшем могут быть использованы в формировании групп больных повышенного риска с целью ранней диагностики заболевания, а это, в свою очередь, приведет к улучшению исхода болезни и увеличению продолжительности жизни больных.

Материал и методы. Изучены случаи 302 больных, оперированных по поводу рака желудка. Больные были разделены на две группы с учетом половой принадлежности: больные мужского пола составили 196 чел., женского – 106 чел. Проанализированы возраст, анамнестические данные, сопутствующие и наследственные заболевания, группа крови больных, влияние хеликобактерной инфекции и кислотности желудочного сока, особенности морфологических проявлений заболевания, значение алиментарного фактора в возникновении рака желудка. Сравнению подлежали 39 факторов по 117 параметрам. С использованием t-критерия Стьюдента и метода максимального правдоподобия дана количественная оценка (J) изучаемых факторов [10, 11]. Отрицательное (минусовое) значение фактора соответствовало

злокачественному процессу. Анамнестические данные характеризовали по 34 признакам; особенности сопутствующей патологии – по 8; 15 – отражали клинические проявления. Локализация и структура опухоли, включая апоптоз, нашли отражение в 35 признаках; отклонения в лабораторных данных изучены по 15 показателям.

Результаты. Из 39 факторов риска существенную роль в возникновении рака желудка для лиц обоего пола сыграли только 20 (таблица). Суммарный удельный вес отри-

сующие: X_1 – злоупотребление алкоголем и курением одновременно; X_{13} – группа крови А(II); X_9 – перенесенные в прошлом операции на желудке; X_7 – наличие язвы желудка в ближайшем анамнезе или на момент обследования больных; X_{10} – возраст 35–65 лет; X_4 – употребление острых приправ и копченых продуктов. Несколько меньшее значение, хотя и отрицательное, имел фактор X_{14} – полипы желудка. Остальные факторы оказались достоверно ниже их среднего значения. Обращает на себя внимание «положитель-

Сравнительная оценка факторов риска рака желудка с учетом пола

X	Факторы риска	Женщины (n=106)		Мужчины (n=196)		Удельный вес прогностич. коэффициента (J)
		частота признака	вероятность возникновения признака	частота признака	вероятность возникновения признака	
X_1	Алкоголь и курение одновременно	9	0,84	190	9,7	-2,49
X_2	Употребление очень горячих жидкостей	74	6,9	167	8,5	-0,20
X_3	Еда всухомятку	94	8,8	163	8,3	-0,05
X_4	Увлечение копченостями и острыми приправами	52	4,9	132	6,7	-0,31
X_5	Предпочтение солёных продуктов	84	7,9	192	9,7	-0,20
X_6	Регулярность приёма пищи	102	9,6	169	8,0	-0,11
X_7	Язва желудка	29	2,7	92	4,6	-0,53
X_8	Увеличенное употребление мяса и животных жиров	77	7,2	164	8,3	-0,14
X_9	Операции на желудке (ранее)	2	0,1	2	0,3	-1,09
X_{10}	Возраст пациентов 35–65 лет	50	4,7	154	7,8	-0,50
X_{11}	Возраст >65 лет	55	5,1	41	2,0	+0,93
X_{12}	Группа крови 0(I)	45	4,2	40	2,0	+0,74
X_{13}	Группа крови А(II)	13	1,2	109	5,5	-1,52
X_{14}	Полипы желудка	5	0,4	7	0,3	-0,28
X_{15}	Гастриты разной этиологии	53	5,0	42	2,1	+0,86
X_{16}	Наследственные заболевания желудка	5	0,4	9	0,4	0
X_{17}	Приём пищи на ночь	89	8,3	174	8,8	-0,05
X_{18}	НВ инфекция	58	5,4	124	6,3	-0,18
X_{19}	Нулевая и пониженная кислотность желудочного сока	88	8,3	184	9,3	-0,11
X_{20}	Фактор пола	106	3,5	196	6,4	-0,69
N=20 Σ =-8,44 M=-0,42						

цательных значений прогностического коэффициента (J) у мужчин и женщин составил -8,44; среднее значение -0,42.

Как следует из таблицы, наиболее существенными факторами риска возникновения рака желудка для лиц мужского пола были

ное» значение таких факторов, как X_{11} – возраст заболевших женщин старше 65 лет; X_{15} – гастриты разной этиологии у женщин в отличие от язвенной болезни желудка; 0(I) группа крови, которая оказалась чаще у больных женского пола. В целом же фактор пола

X_{20} оказался высоко отрицательным для лиц мужского пола – удельный вес прогностического коэффициента составил -0,69.

Достоверно позднее обращение лиц мужского пола в первые 6 месяцев заболевания выявлено в (76,3±2,7) % случаев, лиц женского пола – в (36,7±1,4) % случаев. Ранние стадии рака желудка обнаружены в (8,8±1,0) % случаев у лиц женского пола и в (5,6±0,9) % у лиц мужского пола ($p < 0,05$).

Стадия заболевания T_3-T_4 у мужчин отмечена в (94,3±3,1) % случаев. Распространенность процесса явилась причиной более объемного и комбинированного оперативно-

го вмешательства в виде гастрэктомии: (41,7±3,5) % у лиц мужского пола и (30,8±4,2) % аналогичных операций у лиц женского пола. В целом более неблагоприятные факторы у заболевших мужчин отразились на отдаленных исходах.

Выводы

Выявленная информация подтверждает факт многочисленных различий рака желудка у мужчин и женщин.

Результаты могут быть положены в основу новых подходов к скрининговой системе раннего выявления рака желудка согласно данным половых различий.

Список литературы

1. Аруин Л.И. Рак желудка. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1999; 1: 72–78.
2. Бондарь Г.В., Думанский Ю.В., Попович А.Ю. и др. Рак желудка, результаты лечения и перспективы. Мат. III съезда онкологов и радиологов СНГ, г. Минск, 25–28 мая 2004 г. Минск, 2004: 137–139.
3. Давыдов М.И. Эволюция онкохирургии и ее перспективы. Там же: 36–42.
4. Василенко И.В., Садчиков В.Д., Галахин К.А. и др. Предрак и рак желудка. К.: Книга плюс, 2001. 225 с.
5. Черный В.А. Проблемы рака желудка в Украине. Мед. вести 1998; 1: 5–6.
6. Бутов Ю.Л., Садчиков В.Д. Helikobakter pylori и рак желудка. Лікарська справа 1998; 4, 4: 69–71.
7. Вебер О.А., Долгинцев В.И. О соотношении факторов риска и заболеваемости раком желудка у мужчин и женщин. Вопросы онкологии 1980; 26, 2: 89–92.
8. Напалков Н.П. Демографический процесс и злокачественные новообразования. Мат. III съезда онкологов и радиологов СНГ, г. Минск, 25–28 мая 2004 г. Минск, 2004: 15–30.
9. Мерабишвили В.М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне. Практич. онкология 2001; 3 (7):
10. Лицишина Е.М. Современная диагностика рака желудка: подход к количественной оценке качества: Мат. науч.-практ. конф. онкологов Украины. Кировоград, 1998: 89–91.
11. Ji B.T., Chow W.H., Yang G. et al. The influence of cigarette smoking, alcohol, and green tea consumption on the risk of carcinoma of the cardia and distal stomach in Shanghai. China. Cancer 1996; 77, 12: 2449–57.

РАК ШЛУНКА У СВІТЛІ СТАТЕВОЇ НАЛЕЖНОСТІ

Л.М. Герасимова

У 302 хворих, оперованих з приводу раку шлунка, вивчені причини його виникнення з урахуванням статеві належності. Встановлені відмінності по 39 чинниках ризику, дана їх кількісна і якісна оцінка.

Ключові слова: рак шлунка, фактори ризику, статеві належність, кількісна і якісна оцінки.

CARCINOMA OF THE STOMACH TAKING INTO ACCOUNT SEX

L.M. Gerasimova

In 302 patients operated on account of the stomach cancer the causes of its origin are studied, taking into account sex. The differences on 39 risk factors are determined, their quantitative and qualitative evaluation is given.

Key words: carcinoma of stomach, risk factors, sex.

Поступила 16.03.05

ФАКТОРЫ РИСКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Л.А. Михайличенко

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковский областной клинический онкологический диспансер*

Проведена сравнительная оценка факторов риска колоректального рака у 330 больных. Установлено количественное и ранговое значение факторов заболевания. С учетом суммы отрицательных факторов выделены группы малого, среднего и высокого риска возникновения колоректального рака.

Ключевые слова: колоректальный рак, факторы заболевания, профилактика.

Высокая и возрастающая частота рака толстой и прямой кишки (15 случаев на 100 000 населения), превалирование запущенных стадий ($T_{3-4} N_{0-2} M_{0-1}$) при первичном обращении больных, неудовлетворительные исходы заболевания делают проблему колоректального рака одной из актуальных среди проблем злокачественных процессов желудочно-кишечного тракта [1, 2]. К сожалению, разрабатываемые подходы и новые методы лечения колоректального рака пока недостаточно эффективны, и поэтому реальная перспектива улучшения помощи таким больным видится нам в возможно раннем выявлении заболевания и снижении заболеваемости [3, 4]. Для активного выявления полипов и ранней диагностики рака толстой кишки применяли два основных метода скрининга: метод анкетирования и метод исследования кала на скрытую кровь [5]. Причем эффективное использование обоих методов выявления группы повышенного риска требует массовости и весомых материальных затрат [3]. И тот, и другой метод обладают достоинствами и недостатками, давая значительный процент ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Существуют различные модификации данных методик как у нас, так и за рубежом. Среди методик анкетирования наиболее удачной представляется скрининг-анкета Амурского проктологического центра, предназначенная для активного выявления скрыто протекающих заболеваний кишечника. Достоинство данной анкеты состоит в том, что придание математического выражения симптомам (в баллах) дает возможность пациенту самому определить необходимость в дальнейшем обследовании [6]. Реального снижения частоты заболевания можно добиться мерами личной профилактики и повышения уровня социального сознания населения.

Многочисленные исследования в этом направлении подтвердили реальность и перспективу снижения или предупреждения

частоты рака многих локализаций с использованием профилактических мер. Не вызывает сомнений роль семейного полипоза толстой кишки, доказано пагубное значение хронических заболеваний толстой кишки [1]. В возникновении многих злокачественных процессов органов желудочно-кишечного тракта отрицательную роль играют нарушения характера питания, употребление «канцерогенных» продуктов и др.

Однако сомнительная эффективность разрабатываемых профилактических мероприятий по предупреждению рака толстой и прямой кишок во многом связана с недостаточной целостностью представления о роли изучаемых факторов и их связи между собой. До настоящего времени отсутствует градация факторов риска возникновения рака толстой и прямой кишок, как и возможность их устранения.

Главная причина создавшейся ситуации заключается в том, что до сих пор не разработан системный подход к оценке факторов колоректального рака, к установлению их как количественного, так и рангового значения. При наличии весового значения факторов появилась бы возможность определения приоритетности каждого из них и на этой основе формирования новых подходов при скрининге [7, 8].

Целью исследования было изучение количественной и ранговой оценки групп и факторов риска, которые могли бы быть задействованы в возникновении колоректального рака. Исследование имело ретроспективный характер, поскольку изучались факторы, оказавшие влияние на возникновение рака у пациентов.

Материал и методы. Выполнено рандомизированное (независимое) формирование двух групп пациентов: 1-я – контрольная (200 чел.), ее составили пациенты, амбулаторно обратившиеся к врачу (хирургу, терапевту) по поводу различных, но не онкологич-

ческих заболеваний; 2-я – основная (330 чел.), ее составили больные с достоверно установленным диагнозом рака толстой или прямой кишки.

Были изучены демографические показатели (пол, возраст и др.), факторы онкологической наследственности, наличие сопутствующих и перенесенных заболеваний, некоторые показатели иммунного статуса. Пристальное внимание было уделено оценке факторов, характеризующих особенности питания пациентов.

Количественная оценка изучаемых факторов J_{xi} выполнена с применением способа Неймана-Пирсона – способа индивидуального прогнозирования по формуле

$$J = \frac{p_1(X_1)}{p_2(X_1)} \cdot \ln,$$

где J – величина прогностического фактора; p_1 – вероятность фактора в одной группе; p_2 – вероятность фактора в другой группе; X_1 – изучаемый фактор; \ln – логарифм.

Сравнение факторов в группах проводилось по критерию t Стьюдента, χ^2 Пирсона и ранговому критерию r_s Спирмена.

Результаты и их обсуждение.

Фактор пола (X_1). В общей структуре онкологических заболеваний мужской пол сам по себе является фактором риска, поскольку частота злокачественных новообразований у мужчин на 12,48 % превышает заболеваемость у женщин. По Харьковской обл. прогностический коэффициент колоректального рака оказался отрицательным у мужчин ($J=-0,080$), хотя различие незначительно. В абсолютных цифрах в 2000 г. было зарегистрировано 326 случаев рака прямой кишки (по 163 у женщин и мужчин) и 339 – рака толстой кишки (156 случаев у мужчин и 183 случая у женщин).

Фактор возраста (X_2). Колоректального рака полностью отражает увеличение частоты злокачественных новообразований по мере перехода людей в более старшую возрастную группу. Удельный вес прогностического коэффициента у больных в возрасте до 39 лет составил $J=+1,60$; в группе больных 40–49 лет – $J=+1,02$; в группе 50–59 лет – $J=+0,88$, у пациентов последующих возрастных групп он становился отрицательным: 60–69 лет – $J=-1,35$ и 70 лет и старше – $J=-2,71$. Среднее значение $J=-2,03$.

Фактор онкологической предрасположенности (X_3). Частота различных онкологических заболеваний у кровных родственников в группе «здоровых» выявлена в $(24,5 \pm 3,0)$ % случаев, в группе больных колоректальным раком эта цифра оказалась достоверно выше ($p < 0,02$) и составила $(35,8 \pm 2,6)$ %. Данное различие подтвержда-

ет прогностический коэффициент $J=-0,38$ и критерий $X_2=3,89$.

Фактор сопутствующих заболеваний (X_4). Факторы риска колоректального рака, расположенные в порядке возрастающего ранга, расположены в табл. 1.

Таблица 1. Ранговое значение факторов риска колоректального рака

Фактор риска	Прогностич. значение фактора (J)
Полипы толстой кишки	-0,51
Заболевание печени и поджелудочной железы	-0,69
Заболевание почек и мочеполовой системы	-0,92
Ожирение	-1,29
Сахарный диабет	-1,67
Туберкулёз	-2,01
Хронический колит	-2,06
Неспецифический язвенный колит	-2,08
Наличие геморроидальных узлов	-2,56
Запоры	-2,62
Сердечно-сосудистая патология	-2,63
Семейный полипоз	-2,72
Среднее значение факторов риска	-1,81

Как видим, наиболее значительными факторами сопутствующих заболеваний в возникновении колоректального рака явились хронический колит, неспецифический язвенный колит, наличие геморроидальных узлов, запоры, сердечно-сосудистая патология, семейный полипоз.

Фактор питания (X_5). Следует рассматривать, на наш взгляд, как наиболее важный и наиболее ответственный в возникновении заболевания (табл. 2).

Из факторов питания наиболее неблагоприятными явились нарушение режима питания, предпочтение жирной пище, жареным продуктам, острой и копченой пище, недостаточное употребление клетчатки, ограниченный прием первых блюд, сухоядение, прием пищи 2 раза в день.

Факторы вредных привычек (X_6). Анализу подвергнуты прием алкоголя и курение (табл. 3). Как следует из табл. 3, указанные вредные привычки являются действительно фактором риска, причем наибольшим – прием алкоголя в сочетании с курением.

Определенное значение как фактор риска колоректального рака имеет группа крови пациентов. При этом установлено, что наибольший риск возникновения рака ока-

Таблиця 2. Фактори питания в свете их количественной (ранговой) оценки

Фактор риска	J
Режим питания	
соблюдался	+1,45
не соблюдался	-1,78
Предпочтение пище	
жирной	-1,92
углеводной	+1,94
жареным продуктам	-1,98
острой и копченой	-2,45
Употребление клетчатки	
недостаточное	-1,36
преимущественное	+2,21
Ограниченный приём первых блюд	-1,51
Сухоядение	-1,74
Кол-во приёмов пищи в день, раз	
2	-1,58
3	+1,21
4	+1,34
<i>Среднее значение факторов риска</i>	-1,79

зался при группе крови В0(III). Удельный вес прогностического коэффициента $J = -0,88$.

Таким образом, исходя из среднего уровня величины факторов риска, установили их ранговое значение.

Список литературы

1. Бондарь Г.В., Яремчук А.Я., Диденко И.К. Справочник онколога. М.: Медпрессинформ, 2003. 400 с.
2. Ганул В.Л., Федоренко З.П. Состояние онкологической помощи населению Украины и пути ее совершенствования. Клин. онкология: Респуб. межведомств. сб. К., 1992; 12: 3-7.
3. Александров В.Б. Рак прямой кишки. Горький: Медицина, 1977. 200 с.
4. Воробьев Г.И., Царьков П.В., Гранов А.М. Трансанальная эндомикрохирургия в лечении эпителиальных новообразований прямой кишки (первый опыт применения). Анналы хирургии 1999; 6: 129-133.
5. Бобров М.Я., Врублевский В.А., Талаланина Ф.И. Раннее выявление рака ободочной и прямой кишки в системе диспансеризации населения. Хирургия 1988; 9: 157.
6. Амелина О.П. Выбор метода операции при раке прямой кишки. Вопросы онкологии 1979; 24, 4: 3-5.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999: 459.
8. Вилянский М.П., Чумаков А.А., Углев Н.Н. и др. Скрининг в массовых профилактических осмотрах. М.: Медицина, 1987. 160 с.

ФАКТОРИ РИЗИКУ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

Л.А. Михайліченко

Проведено порівняльну оцінку факторів ризику колоректального раку у 330 хворих. З урахуванням суми негативних факторів виділено групи малого, середнього та високого ризику виникнення колоректального раку.

Ключові слова: колоректальний рак, фактори захворювання, профілактика.

RISK FACTORS OF COLORECTAL CANCER

Л.А. Mikhaulychenko

A comparative evaluation of colorectal cancer risk factors in 330 patients is carried out. A quantitative and range value of factors of disease is determined. Taking into account the sum of negative factors, groups of a minor, average and high risk of colorectal cancer origin are chosen.

Key words: colorectal cancer, risk factor, prophylaxis.

Поступила 16.03.05

Таблиця 3. Удельный вес фактора вредных привычек

Фактор риска	J
Курение	
менее 10 лет	-0,45
более 10-15 лет	-0,58
менее пачки сигарет в день	-0,61
более пачки сигарет в день	-0,72
Приём алкоголя	
регулярно (3-5 раз в неделю)	-2,04
эпизодически	-0,78
предпочтение крепким напиткам	-2,45
предпочтение слабым напиткам	-1,36
Сочетанный приём алкоголя и курение	-3,43
<i>Среднее значение факторов риска</i>	-1,38

Суммарное значение отрицательных прогностических коэффициентов факторов риска колоректального рака составило -29,6. Исходя из общей суммы отрицательных факторов, риск колоректального рака в нашем представлении может быть подразделен на малый (0-30 %) - 0-8,88; средний (30,1-70,0 %) - 8,89-20,72 и высокий (70,1-100,0 %) - 20,73-29,6.

Полученные данные об изученных факторах риска колоректального рака позволяют по-новому подойти к программе скринингового построения.

СТОМАТОЛОГІЯ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ
КОМПРЕССИОННОГО АППАРАТУРНО-ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ С МАКРОГНАТИЕЙ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ
ПОСЛЕ КОМПАКТСТЕОТОМИИ
И ОСТЕОТОМИИ ТЕЛА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ*В.И. Куцевляк, Т.Г. Хмыз**Харьковский государственный медицинский университет*

Дан сравнительный анализ методов лечения больных с макрогнатией нижней челюсти компрессионным аппаратурно-хирургическим методом после компактостеотомии и остеотомии тела нижней челюсти, показавший сокращение активного периода лечения более чем на 20 суток при компрессии тела нижней челюсти после остеотомии.

Ключевые слова: макрогнатия нижней челюсти, компрессионный аппаратурно-хирургический метод лечения, компактостеотомия, остеотомия.

В структуре стоматологических заболеваний аномалии развития нижней челюсти (НЧ) являются одной из распространенных патологий челюстно-лицевой области и обладают выраженной тенденцией к увеличению частоты распространения. Ввиду длительности и трудности их коррекции продолжается поиск более эффективных путей лечения и профилактики. Наиболее трудно поддается коррекции макрогнатия нижней челюсти (МНЧ). При лечении МНЧ, где возможности аппаратурного лечения ограничены и не приносят положительного результата, показаны костно-пластические оперативные вмешательства, в основе которых лежит реконструкция величины и формы НЧ.

Начиная с 50-х гг. новым направлением в травматологии и ортопедии является нормализация анатомической формы костей при значительном их укорочении и деформациях, а также при больших костных дефектах. Это направление связано с открытием Г.А. Илизарова, осуществившим репаративную регенерацию кости, протекающую по типу ее роста, и трансформацию костей путем применения специальных фиксаторов [1]. Результатами многочисленных опытов и клинических наблюдений доказано, что хирург может управлять процессом формирования кости, не только удлинять ее, но и изменять форму путем остеотомии и тракции в различных плоскостях по отношению к длиннику кости.

Работы Г.А. Илизарова в 60–70-х гг. привлекли внимание различных специалистов к компрессионно-дистракционному остеогенезу. Ряд авторов использовали этот метод при лечении больных с переломами НЧ, а также для устранения дефектов и деформаций НЧ [2–4].

В 1986 г. нами был впервые разработан, экспериментально обоснован и клинически применен компрессионный метод лечения больных с МНЧ посредством назубного одночелюстного компрессионного аппарата после предварительной компактостеотомии тела НЧ [2, 5]. Метод позволил исключить многие недостатки хирургического лечения МНЧ, сохранить функцию НЧ, а также обеспечить достаточную гигиену полости рта и возможность нормального приема пищи. Оперативное вмешательство проводится внутриротовым доступом, что исключает наружные рубцы. Постепенное сокращение тела челюсти методом компрессии создает условия для адаптации мягких тканей, функциональной перестройки мышц челюстно-лицевой области, что исключает возможность рецидива после окончания лечения. Более того, показания к применению данного метода лечения распространяются на больных с МНЧ и после окончания формирования лицевого скелета, и, как показывают результаты исследований, лечение дает хорошие, стабильные результаты [2].

В то же время необходимо подчеркнуть и негативные аспекты данного метода: отсут-

ствие каких-либо результатов сразу после оперативного вмешательства, что требует серьезной психологической мотивации при подготовке к оперативному лечению; значительная продолжительность послеоперационного периода, в течение которого укорочение тела НЧ происходит при постепенной перестройке губчатого вещества, а кортикальные пластинки черепицеобразно надвигаются одна на другую. Процесс достаточно продолжителен, что удлиняет срок лечения в целом.

Для устранения указанных недостатков нами был разработан новый метод операции, при котором полная двухсторонняя вертикальная остеотомия тела НЧ проводится вне мест прикрепления собственно жевательных мышц с сохранением их функции. В основу метода заложена способность нижнечелюстной кости изменять размеры под действием дозированной компрессии на зону остеотомии [6–10].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная характеристика методов компрессионного аппаратно-хирургического лечения больных с макрогнатией НЧ после компактоosteотомии и остеотомии тела НЧ.

Материал и методы. Обследовано и вылечено 15 больных с МНЧ усовершенствованным компрессионным аппаратно-хирургическим методом после предварительной остеотомии тела НЧ [11, 12].

Метод осуществлялся следующим образом. За 30 дней до операции удаляли нижние малые коренные зубы с двух сторон (по одному или по два с каждой стороны, в зависимости от величины, на которую необходимо сократить тело НЧ: $MT_1 - (NSe+3)$). За 2 дня до операции на зубах НЧ фиксировали изготовленный накануне компрессионный аппарат. Под эндотрахеальным наркозом внутриротовым доступом скелетировали вестибулярную поверхность тела НЧ в области удаленных зубов. Фиссурным бором рассекали тело челюсти на всю толщину. Линия распила проходила по месту расположения удаленного ранее премоляра, параллельно оси клыка, впереди от ментального отверстия. Активируя аппарат, перемещали остеотомированный фрагмент тела НЧ до полного контакта с боковыми фрагментами. Раны в полости рта ушивали. Подобную операцию проводили и на противоположной стороне НЧ. В послеоперационном периоде ежедневно активировали аппарат на 2 оборота винта, перемещая фрагменты тела НЧ путем дозированной компрессии на 0,8 мм [13] до получения необходимого его укорочения. При достижении соотношения челюстей по типу физиологического прикуса и лицевых признаков нормального профиля активные

элементы компрессионного аппарата стабилизировали и оставляли аппарат в качестве ретенционного до полного восстановления костной ткани в области остеотомии и нормализации функции жевательных мышц. Период активного лечения составил в среднем $(9,07 \pm 0,68)$ сут.

В качестве группы сравнения были использованы данные анализа 15 архивных историй болезни лечения больных с МНЧ компрессионным аппаратно-хирургическим методом после предварительной компактоosteотомии тела НЧ за период 1985–1995 гг. Данный метод лечения больных с МНЧ явился прототипом для разработанного нами метода и выполнялся следующим образом [2].

Удаляли один или два премоляра с каждой стороны НЧ. В полости рта фиксировали назубный компрессионный аппарат. Внутриротовыми разрезами с вестибулярной и язычной сторон в области удаленных зубов обнажали тело НЧ. Фиссурным бором рассекали компактный слой НЧ от клыка до второго премоляра или первого моляра снаружи и внутри, спереди назад по косому периметру тела НЧ. При этом ментальное отверстие находилось снаружи от линии компактоosteотомии. Губчатое вещество и сосудисто-нервный пучок не нарушались. Чтобы не образовались острые выступающие края после сокращения челюсти, компактные пластинки в области клыка с вестибулярной стороны и второго премоляра или первого моляра с язычной стороны резецировали на половину длины укорочения НЧ с каждой стороны. Аналогичную операцию проводили и с противоположной стороны. Раны в полости рта ушивали. Активацию КДА начинали на 7-е сутки и активировали его на 1 оборот винта (что давало сокращение тела НЧ на 0,4 мм) ежедневно. После достижения запланированного сокращения тела НЧ компрессионный аппарат оставался в полости рта в качестве ретенционного.

Результаты анализа 15 архивных историй болезни лечения больных с МНЧ указанным методом показали, что период активного лечения в среднем составил $(32,27 \pm 2,23)$ сут.

Ретенционный период был одинаковым в обоих вариантах лечения и составлял 55–60 сут, поэтому сравнивали только периоды активного лечения.

Для осуществления фиксации фрагментов НЧ в период операции, обеспечения процесса компрессии в послеоперационном периоде, а также для обеспечения ретенции полученного результата при обоих вариантах лечения использовали назубный одночелюстной несъемный компрессионный аппарат механического действия, который создает

усилия, обеспечивающие возможность стабильной фиксации и направленного смещения фрагментов тела НЧ посредством дозированного воздействия на фрагменты НЧ [6].

Обсуждение результатов. При лечении больных с МНЧ усовершенствованным компрессионным аппаратурно-хирургическим методом мы проводили двухстороннюю вертикальную остеотомию тела НЧ, после чего дополнительно перемещали остеотомированный фронтальный фрагмент тела НЧ до плотного контакта с боковыми фрагментами тела НЧ. Это обеспечило сокращение срока лечения за счет уменьшения послеоперационного периода, так как укорочение тела челюсти осуществлялось на этапе операции ввиду наличия дефекта костной ткани, созданного бором во время остеотомии. На стадии оперативного вмешательства тело челюсти может быть укорочено на 0,85–3,1 мм, что определяется диаметром инструмента, используемого для рассечения кости. Посредством активации компрессионного аппарата достигалось сокращение тела НЧ на расстояние, равное разнице $MT_1 - (NSe+3) - d$, где d – диаметр бора, которым проводили остеотомию.

Таким образом, разработанный метод операции позволяет сократить период активного лечения в среднем на 9 дней по сравнению с методом-прототипом уже на этапе операции и на $(23,20 \pm 2,39)$ сут в целом. Поскольку метод-прототип [2] предполагает начало сокращения тела НЧ после компактоosteотомии по косому периметру посредством компрессии только через 7 суток после операции и аппарат активируют на 0,4 мм/сут, период активного лечения составляет в среднем $(32,27 \pm 2,23)$ сут. Предложенный нами метод предполагает начало компрессии (активацию аппарата) на следующий день после операции, так как компрессия в области остеотомии НЧ способствует деминерализации и резорбции кости, что при динамической компрессии ведет к сокращению тела НЧ [6–10]. Активация компрессионного аппарата на 1 оборот винта дважды в день [13] позволяет сокращать тело НЧ посредством компрессии на 0,8 мм в сутки. Таким образом, активный период лечения больных с МНЧ усовершенствованным компрессионным аппаратурно-хирургическим методом составляет в среднем $(9,07 \pm 0,68)$ сут, что свидетельствует о сокращении периода лечения по сравнению с методом-прототипом на $(23,20 \pm 2,39)$ сут, таблица.

В качестве клинического примера на рис. 1–3 показано лечение больной В., 21 года, с МНЧ усовершенствованным компрессионным аппаратурно-хирургическим методом.

Сравнительная характеристика методов компрессионного аппаратурно-хирургического лечения больных с макрогнатией нижней челюсти после компактоosteотомии и остеотомии тела нижней челюсти (НЧ)

Параметры сравнения	Вид оперативного вмешательства	
	компактоosteотомия тела НЧ	osteотомия тела НЧ
Сокращение тела НЧ во время операции, мм	0	0,85–3,10
Начало компрессии	Через 7 сут после операции	В день операции
Сокращение тела НЧ в сутки, мм	0,4	0,8
Период активного лечения, сут	$32,27 \pm 2,23$	$9,07 \pm 0,68$

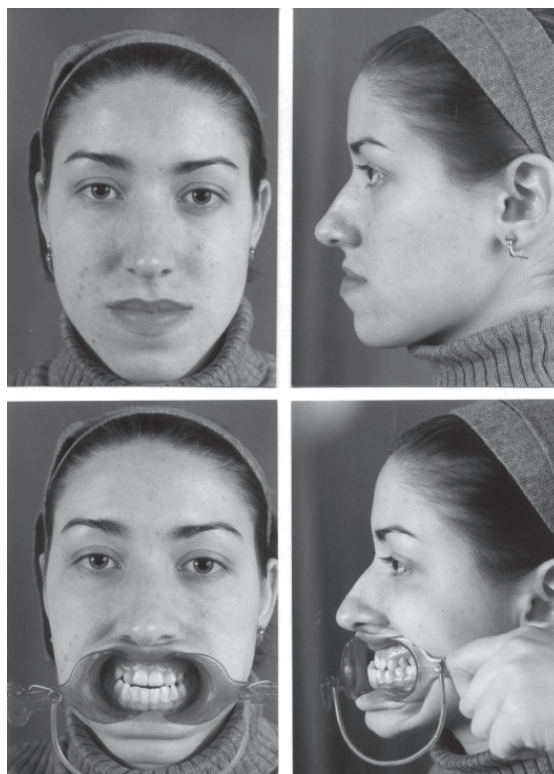


Рис. 1. Внешний вид больной В., 21 год, до лечения. Диагноз: макрогнатия нижней челюсти

Разработанный нами компрессионный аппаратурно-хирургический метод лечения больных с макрогнатией нижней челюсти позволяет в кратчайшие сроки устранить эту серьезную аномалию у пациентов со сформированным челюстно-лицевым скелетом при

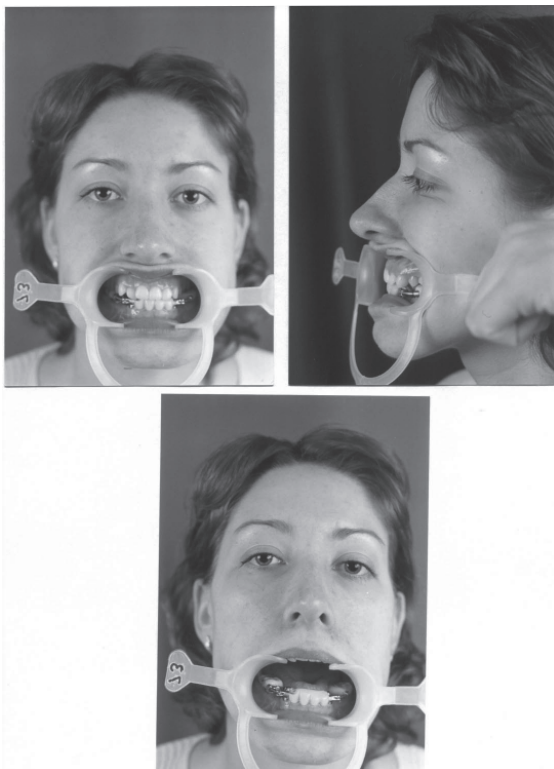


Рис. 2. Больная В. с зафиксированным в полости рта компрессионным аппаратом через 13 дней после операции



Рис. 3. Внешний вид больной В. после лечения

сокращения времени лечения более чем на 20 суток и добиться высоких, стабильных эстетических и функциональных результа-

тов, что в конечном итоге положительно сказывается на медико-социальной реабилитации пациентов.

Список литературы

1. Илизаров Г.А. Клинические и теоретические аспекты компрессионного и дистракционного остеосинтеза. Теоретические и практические аспекты чрезкостного компрессионного остеосинтеза. М.: Медицина, 1977: 13–25.
2. А. с. 1197649. СССР. Способ лечения деформаций нижней челюсти. В.И. Куцевляк, Е.Я. Панков, А.М. Самсонов, Тараканов Б.М. 1985. Бюл. № 46.
3. Шамсудинов А.Г., Рабухина Н.А., Букатина Н.В. Результаты использования компрессионно-дистракционного метода для устранения дефектов и деформаций нижней челюсти. *Стоматология* 2000; 4: 40–43.
4. Швырков М.Б. Дистракционный остеогенез в черепно-челюстно-лицевой хирургии. *Проблемы нейростоматол. и стоматол.* 1998; 4: 60–61.
5. А. с. 1410967. СССР. Ортодонтическое устройство: В.И. Куцевляк, Е.Я. Панков, А.М. Самсонов, Ю.А. Литовченко, А.И. Налбандян. 1987. Бюл. № 27.
6. Лаврищева Г.И., Карпов С.П., Бачу И.С. Регенерация и кровоснабжение кости. Кишинев: Штиинца, 1981: 46–52.
7. Мажуга П.М., Батюк И.Ф. Остеогенез и иммунологические основы его регулирования. К.: Наук. думка, 1967: 47, 86–87.
8. Полежаев Л.В. Регенерация путем индукции. М.: Медицина, 1977: 13–14, 18, 20, 24–26, 158.
9. Скагер А.А. Хирургическая ангиостоматология: кровообращение и регенерация. Рига: Зинатне, 1985: 8–18, 87.
10. Швырков М.Б. Морфогенетические процессы при дозированной дистракции. *Стоматология* 2002; 3: 9–13.
11. Куцевляк В.И., Хмыз Т.Г. Усовершенствованный метод лечения больных с нижней макрогнатией. *Сучасна стоматологія* 2004; 3: 80–82.
12. Пат. № 62428UA. Украина. Спосіб лікування макрогнатії нижньої щелепи. В.І. Куцевляк, Т.Г. Хмыз. 2003. Бюл. № 12.
13. Самсонов А.В. Ускоренный аппаратно-хирургический способ лечения больных с макрогнатией нижней челюсти: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1990. 18 с.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДІВ КОМПРЕСІЙНОГО АПАРАТУРНО-ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З МАКРОГНАТІЄЮ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ПІСЛЯ КОМПАКТСТЕОТОМІЇ ТА ОСТЕОТОМІЇ ТІЛА НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ

V.I. Kutsevlak, T.G. Khmiz

Виконано порівняльний аналіз методів лікування хворих з макрогнатією нижньої щелепи компресійним апаратурно-хірургічним методом після компактостеотомії та остеотомії тіла нижньої щелепи, що показав скорочення активного періоду лікування на більш ніж 20 днів при компресії тіла нижньої щелепи після остеотомії.

Ключові слова: макрогнатія нижньої щелепи, компресійний апаратурно-хірургічний метод лікування, компактостеотомія, остеотомія.

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF APPLIANCE-SURGICAL METHODS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH MANDIBULAR MACROGNATHIA WITH HELP OF COMPRESSION AFTER COMPACT-OSTEOTOMY AND OSTEOTOMY OF THE MANDIBULAR'S BODY

V.I. Kutsevlak, T.G. Khmiz

The comparative analysis of appliance-surgical methods of the treatment of patients with mandibular macrognathia with help of compression after compact-osteotomy and osteotomy of the mandibular's body are presented. It showed the advantages of the appliance-surgical method of treatment with help of compression after osteotomy of the mandibular's body, because period of active treatment was shortening on more than 20 days.

Key words: mandibular macrognathia, appliance-surgical method of treatment with help of compression, compact-osteotomy, osteotomy.

Поступила 26.08.05

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СИСТЕМ КРОВИ ABO и Rh У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

И.И. Соколова

Харьковский государственный медицинский университет

Проанализировано частотное распределение эритроцитарных антигенов систем ABO и Rh у 206 пациентов с генерализованным пародонтитом, 115 из которых имели наследственную предрасположенность к данному заболеванию. Разработан прогностический алгоритм для выделения критериев прогноза возникновения и развития неблагоприятных клинических вариантов генерализованного пародонтита.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, наследственная предрасположенность, генетические маркеры, эритроцитарные антигены.

В настоящее время достаточно глубоко изучены этиологические и патогенетические механизмы развития пародонтита, связанные с действием различных факторов – микробиологических, иммунологических, метаболических [1, 2]. Тем не менее при одинаковых условиях у одних людей возникают заболевания пародонта, у других – нет, что может свидетельствовать о возможной зависимости от генетических факторов [3]. Весомым подтверждением роли генетических механизмов в развитии заболеваний пародонта может быть установление связей между изучаемой патологией и генетически детерминированными признаками, в частности, группами крови систем ABO и Rh.

Несмотря на значительный период, прошедший после открытия этих систем, исследование различных аспектов данной проблемы остается актуальным до настоящего времени [4]. Сведений о влиянии эритроцитарных антигенов (ABO, Rh и др.) на предрасположенность или устойчивость к различным заболеваниям немало, и они продолжают пополняться [5, 6].

В стоматологии, напротив, работы такого типа по проблеме пародонтита немногочисленны и проведены в других геногеографических зонах – центрально-украинской и карпатской [7, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей распределения групп крови и резус-фактора у больных генерализованным пародонтитом и возможности их использования для прогнозирования развития различных клинических вариантов данной патологии.

Материал и методы. Проанализировано частотное распределение антигенов систем крови ABO и Rh у 206 жителей Харьковского региона, страдающих генерализованным пародонтитом. При этом 115 из них имели отя-

гощенный семейный анамнез по данному заболеванию (основная группа), остальные 91 такового не имели (группа сопоставления).

У большинства лиц основной группы течение патологического процесса в пародонте было неблагоприятным и характеризовалось быстро прогрессирующей динамикой, несмотря на регулярное лечение. В группе сопоставления, наоборот, характер изменений был медленно прогрессирующим и благоприятным. Контролем служили данные 110 соматически здоровых лиц с интактным пародонтом, жителей г. Харькова. Распределение по возрастному и половому признаку во всех группах было одинаковым.

Статистическую обработку полученных результатов проводили общепринятыми статистическими методами [9]. Для определения статистической значимости между распределением антигенов ABO, Rh в сравниваемых группах использовали критерий χ^2 . Силу ассоциации между группами крови и заболеванием оценивали с помощью относительного риска RR, этиологической фракции или атрибутивного риска δ . В случаях, когда значение относительного риска RR было меньше 1, дополнительно рассчитывали превентивную фракцию PF, свидетельствующую о «протекторной» роли данного антигена в развитии патологии.

Результаты. При анализе распределения групп крови и резус-фактора в сравниваемых группах (табл. 1) установлено, что у пациентов с генерализованным пародонтитом без отягощенного семейного анамнеза достоверных отличий от показателей у лиц со здоровым пародонтом не отмечено. У лиц, наследственно склонных к развитию генерализованного пародонтита, зафиксированы достоверные отличия как по отношению к контрольной группе, так и к группе сопоставления. Так, у женщин основной группы отме-

Таблица 1. Сравнительная частота встречаемости антигенов систем АВО и Rh у здоровых лиц и больных генерализованным пародонтитом, %

Группа крови	Контрольная группа		Группа сопоставления		Основная группа		p
	жен (n=55)	муж (n=55)	жен (n=49)	муж (n=42)	жен (n=59)	муж (n=56)	
0(I)	43,6	29,1	42,9	33,3	23,7* [#]	21,4	<0,05 <0,05
A(II)	16,4	14,6	20,4	16,7	54,2* [#]	60,7* [#]	<0,001 <0,001
B(III)	36,4	45,5	32,7	38,1	15,3* [#]	12,5* [#]	<0,05 <0,05
AB(IV)	3,6	10,9	4,1	11,3	6,8	5,4	
Rh(+)	83,6	89,1	89,8	88,1	88,1	100,0* [#]	<0,01 <0
Rh(-)	16,4	10,9	10,2	11,9	11,9	0,0* [#]	<0 <0,01

* Достоверность различий между лицами основной и контрольной групп; [#] достоверность различий между лицами основной группы и группы сопоставления.

чена сниженная частота встречаемости 0(I) и B(III) групп крови ($p < 0,05$), а группа A(II) регистрировалась в 3,3 раза чаще, чем в контрольной группе, и в 2,7 раза чаще, чем в группе сопоставления ($p < 0,001$). У мужчин основной группы также с наибольшей частотой регистрировалась A(II) группа крови, $p < 0,001$ (соответственно в 4,2 и 3,6 раза чаще в сравнении с контрольной группой и группой сопоставления) и с наименьшей – B(III) ($p < 0,05$). У мужчин основной группы также зафиксированы достоверные отличия по сравнению с другими группами в системе резус-фактора – повышенная частота носительства Rh+ и сниженная Rh- ($p < 0,01$).

Следует отметить, что у носителей группы A(II) патологический процесс в пародонте отличался особенно агрессивным течением с обострениями не реже одного раза в 3–4 месяца. При наличии у пациентов таких групп крови, как B(III) и 0(I) (только у женщин), прогрессирование заболевания было более медленным, с обострениями раз в 5–8 месяцев.

Таким образом, в результате проведенного анализа в основной группе была установлена повышенная частота встречаемости группы крови A(II) среди больных с неблагоприятно протекающим генерализованным пародонтитом у лиц обоего пола. Носительство группы крови B(III) у женщин, группы B(III) и отрицательного резус-фактора (Rh-) у мужчин может способствовать предотвращению развития пародонтита или развитию менее агрессивных форм.

На следующем этапе исследования был разработан прогностический алгоритм для выделения критериев прогнозирования возникновения и течения изучаемой патологии.

Была использована методика последовательной процедуры Вальда с определением информативности признаков при помощи критерия Кульбака-Генкина [10]. Для математического анализа были отобраны только те признаки, различия между которыми были статистически достоверными. Прогностический порог достигался суммой баллов прогностических коэффициентов, равной ± 13 . При сопоставлении таблицы прогнозирования пародонтита признаки в ней располагали в порядке убывающей информативности (табл. 2).

Таблица 2. Прогностические критерии развития и течения пародонтита

Пол	Группа крови	Градации	Прогностич. коэффициент	Информативность
Жен.	0(I)	Есть	-2,8	0,9
		Нет	+1,5	
	A(II)	Есть	+5,2	0,6
		Нет	-2,6	
Муж.	B(III)	Есть	-3,8	0,4
		Нет	+1,2	
	A(II)	Есть	+6,2	2,2
		Нет	-3,4	
B(III)	Есть	-5,6	1,3	
	Нет	+2,0		

Таким образом, среди отобранных для прогнозирования возникновения и характера течения пародонтита признаков наиболее информативными являются носительство группы крови A(II) и отсутствие группы B(III)

у лиц обоого пола, а также сниженная частота встречаемости группы 0(I) у женщин.

Выводы

Изучение маркеров крови системы ABO подтверждает участие генетических меха-

низмов в развитии генерализованного пародонтита и имеет практическое значение для выделения групп повышенного риска формирования изучаемой патологии и развития неблагоприятных форм ее течения.

Список литературы

1. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта. К.: Здоров'я, 2000. 461 с.
2. Мащенко І.С. Вузлові питання клінічної пародонтології. Медичні перспективи 1996; 1: 55–58.
3. Цепов Л.М., Николаев А.И. Нерешенные вопросы этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта. Пародонтология 2001; 1–2 (14–20): 28–31.
4. Дранник Г.Н., Дизик Г.М. Генетические системы крови человека и болезни. К.: Здоров'я, 1990. 200 с.
5. Сахарова Е.Г. Клиника менингококковой инфекции с учетом групп крови. Журн. микробиологии 1988; 10: 121–122.
6. Полукчи А.К. Генетические маркеры ABO и Rh у больных дифтерией. Медицина сегодня и завтра 2001; 3: 48–49.
7. Савранский Ф.З. Распределение ассоциаций антигенов крови у лиц с заболеваниями пародонта. Врач. дело 1988; 9: 99–100.
8. Мельничук Г.М., Мельничук А.С. Генетичні маркери захворювань тканин пародонту: Матер. III з'їзду медичних генетиків України. Львів, 2002: 74.
9. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. М.: Медицина, 1983. 208 с.
10. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина, 1973. 141 с.

ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ СИСТЕМ КРОВІ ABO та Rh У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ

I.I. Sokolova

Проаналізовано частотний розподіл еритроцитарних антигенів систем ABO та Rh у 206 хворих на генералізований пародонтит, 115 з яких мали спадкову схильність до даного захворювання. Розроблений прогностичний алгоритм для виділення критеріїв прогнозу виникнення та розвитку несприятливих клінічних варіантів генералізованого пародонтиту.

Ключові слова: генералізований пародонтит, спадкова схильність, генетичні маркери, еритроцитарні антигени.

GENETIC MARKERS OF A BLOOD SYSTEMS ABO and Rh AT THE PATIENTS GENERALIZED PARODONTITIS

I.I. Sokolova

The distribution erythrocytes of systems antigens ABO and Rh at 206 patients with generalized parodontitis is analysed frequency, 115 of which had hereditary predisposition to the given disease. The prognostic algorithm for allocation of criteria of the forecast of occurrence and development of adverse clinical variants generalized parodontitis is developed.

Key words: generalized parodontitis, hereditary predisposition, genetic markers, erythrocytes antigens.

МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
СУДОВИХ МЕДИКІВ І КРИМІНАЛІСТІВ
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ
СУДОВОЇ МЕДИЦИНИ ТА КРИМІНАЛІСТИКИ»
(14–16 ВЕРЕСНЯ 2005 РОКУ, м. ХАРКІВ)

З нагоди 200-річчя кафедри судової медицини та основ права Харківського державного медичного університету у Харкові 14–16 вересня 2005 року відбулася міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання та перспективи розвитку судової медицини та криміналістики». Організаційний комітет наукового форуму очолювали співголови: А.Я. Циганенко – президент, почесний ректор ХДМУ, академік, професор; В.М. Лісовий – виконуючий обов'язки ректора ХДМУ, професор; В.Г. Бурчинський – головний судово-медичний експерт МОЗ України, доцент; Б.О. Волос – начальник управління охорони здоров'я Харківської облдержадміністрації, доцент.

Взяти участь у конференції виявили бажання більшість судових медиків України – з Донецька, Луганська, Києва, Одеси, Львова, Тернополя, Запоріжжя, Чернівців, Полтави, Сум і Харкова. Оргкомітет конференції висловлює щирі подяки всім учасникам, які представили свої матеріали для публікації. Особлива подяка – нашим колегам з Росії, судовим медикам із Санкт-Петербурга та Белгорода, які також надіслали свої наукові доповіді.

Тези доповідей більше 150 авторів опубліковані у науковому збірнику «Актуальні питання та перспективи розвитку судової медицини та криміналістики», що був виданий напередодні конференції, і відбивають широкий спектр питань судово-медичної науки і практики.

Перший розділ збірника присвячений історії розвитку судової медицини, зокрема становленню Харківської судово-медичної школи. Вперше в один збірник увійшли історичні дані про розвиток кафедри судової медицини Харківського державного медичного університету (проф. В.О. Ольховський із співавт.), кафедри судово-медичної експертизи Харківської медичної академії післядипломної освіти (доц. О.М. Гуров), Харківського товариства судових медиків і криміналістів (доц. І.М. Козаченко), Харківського обласного бюро судово-медичної експертизи (В.В. Хижняк із співавт.) та Харківського науково-дослідного інституту судових експертиз ім. засл. проф. УРСР М.С. Бокаріуса (доц. М.Л. Цимбал із співавт.). Також вперше в збірнику опубліковані особисті спогади учня про вчителя – доцента Л.М. Наместнікової про професора М.С. Бокаріуса.

З урахуванням сформованих роками серед судових медиків традицій другий розділ збірника присвячений філософським, соціальним і правовим аспектам судової медицини, де авторами порушуються питання кримінальної відповідальності медичних працівників, піднімаються філософські, релігійні, культурологічні проблеми смерті як соціокультурного феномена. Цікавими є дослідження, виконані разом із фахівцями латинської мови, щодо особливостей структури другого видання книги римського лікаря XVII ст. Павла Закхея «*Questiones medico-legales*» («Судово-медичні питання»), Nuremberg, 1727 р.

Третій розділ збірника присвячений організаційно-методичним питанням судової медицини, зокрема організації й аналізу роботи підрозділів обласних бюро судово-медичної експертизи, особливостям проведення комплексних експертиз, підготовці молодих фахівців у галузі судово-медичної експертизи, оцінці характеру причинно-наслідкових зв'язків при проведенні судово-медичних експертиз та ін.

У четвертому розділі збірника, присвяченому танатологічним питанням судової медицини, авторами аналізуються статистичні показники смертності по Україні, у тому числі при самогубствах, піднімаються проблеми удосконалення діагностики причини смерті у випадках раптової смерті, отруєння алкоголем, алкогольної кардіоміопатії, отруєння оксидом вуглецю, утоплення, дії електричного струму, розглядаються питання, пов'язані із встановленням давності настання смерті.

П'ятий розділ збірника присвячений проблемам вогнепальних ушкоджень, у тому числі при ураженні гумовими й еластичними кулями, пострілах із пневматичної зброї, вибуховій травмі.

У шостому розділі, присвяченому питанням травматології, представлені роботи по діагностиці ушкоджень, заподіяних тупими твердими предметами, зокрема при падінні з висоти, тракторній травмі, ушкодженнях лицьового відділу черепа.

Сьомий, восьмий і дев'ятий розділи збірника присвячені питанням лабораторної діагностики, окремо висвітлені проблеми судово-медичної криміналістики, токсикології та імунології з біохімією. Представлені роботи, які стосуються ідентифікації особи, особливостей використання додаткових методів дослідження при проведенні судово-медичних експертиз, зокрема молекулярно-генетичного аналізу і методу лазерної поляриметрії, використання різних методик по виявленню хімічних речовин, у тому числі лікарських препаратів у біологічному матеріалі, встановлення групової приналежності різних об'єктів експертизи. Є низка робіт з біохімії, де авторами вивчалися імунні показники крові при різних станах, характер змін антиоксидантної системи організму і перекисного окиснення ліпідів при алкогольній інтоксикації та ін.

У десятому розділі збірника, присвяченому питанням експертизи живих осіб, авторами піднімаються проблеми судово-медичної оцінки черепно-мозкової травми, ушкоджень м'яких тканин лица, ЛОР-органів, встановлення віку та статевої зрілості.

Завершує збірник розділ, у якому наведені випадки з експертної практики.

Напередодні конференції рішенням Вченої ради ХДМУ кафедри судової медицини та основ права з нагоди її 200-річчя було присвоєно почесне ім'я заслуженого професора УРСР Бокаріуса Миколи Сергійовича, а під час роботи конференції відбулось урочисте відкриття його пам'ятної меморіальної дошки на фасаді будинку кафедри по вул. Дмитрівській, 16. Як відомо, М.С. Бокаріус з 1910 по 1931 р. очолював кафедру судової медицини Харківського медичного інституту, був фундатором судово-медичної служби в Україні, першим її керівником та започаткував криміналістичний напрямок у судовій медицині.

Делегати та гості конференції стали першими відвідувачами музею історії кафедри судової медицини ХДМУ і Харківського обласного бюро судово-медичної експертизи, який було відкрито в дні роботи конференції. Центральною частиною експозиції музею стала воскова фігура проф. М.С. Бокаріуса за його власним робочим столом. В музеї також представлені предмети та меблі кінця XIX – початку XX ст., фотографії М.С. Бокаріуса із сімейного архіву, його власні речі, книги, документи, мікроскоп тощо.

До початку роботи конференції був створений власний web-сайт кафедри за адресою www.sme.iatr.org.ua (автори – асистент кафедри В.В. Бондаренко і молодший науковий співробітник ХНДІСЕ ім. засл. проф. М.С. Бокаріуса О.В. Чешкала). На сайті міститься інформація про життя, історію, професіональну діяльність кафедри, зміст збірників, виданих з нагоди проведення конференції та ін.

Підсумки конференції були оголошені на заключному пленарному засіданні. Зокрема, поставлено питання про активізацію роботи Української асоціації судових медиків. Підкреслено, що до асоціації слід залучати не лише судових медиків, а й криміналістів і фахівців інших галузей медицини, які беруть участь у проведенні судово-медичних експертиз. Наприкінці пленарного засідання учасники конференції ухвалили резолюцію. В ній, зокрема, говориться: «Наукові дослідження судових медиків та криміналістів вкрай потрібні для утвердження справедливого демократичного суспільства, забезпечення прав і свобод людини та їх гарантії, закріплених в Конституції України, реформи в галузі права і в судовій системі нашої держави. Без глибоких знань судової медицини не може обійтися жоден лікар і фахівець-юрист. На початку нового століття утверджуються нові методи досліджень, застосування яких значно підвищує рівень об'єктивності висновків експертів, що, у свою чергу, повинно допомагати встановлювати істину під час судочинства. Подальший розвиток судово-медичної служби в Україні тісно пов'язаний з підготовкою нових науково-педагогічних кадрів. Безумовно, підготовка не може бути повноцінною, якщо не враховувати історичний досвід і досягнення попередніх поколінь судових медиків. За 200 років існування кафедри судової медицини Харківського державного медичного університету була створена Харківська судово-медична школа, кращі представники якої зробили вагомий внесок у розвиток судово-медичної науки, брали активну участь у створенні та розбудові судово-медичної і криміналістичної служби в Україні, створили підручники та посібники по судовій медицині, що ввійшли до скарбниці вітчизняної та світової медицини».

*Проф. В.О. Ольховський, зав. кафедрою судової медицини та основ права ХДМУ;
В.В. Хижняк, нач. Харківського обласного бюро судово-медичної експертизи;
П.А. Каплуновський, В.В. Бондаренко, Ю.В. Довженко (ХДМУ)*

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ І ДОСЯГНЕННЯ КРІОБІОЛОГІЇ ТА КРІОМЕДИЦИНИ

20–24 листопада 2005 року в Інституті проблем кріобіології та кріомедицини (ІПКіК) НАН України відбулася міжнародна конференція. У її роботі взяли участь 260 учених з різних країн, зокрема України, Росії, Болгарії, Молдови, Великобританії, США.

Привітати учасників конференції прийшли представники обласної адміністрації, НАН України, РНБО України, МОЗ України, Міжнародного товариства кріобіологів, Харківського державного медичного університету. Були одержані привітання з багатьох вітчизняних та зарубіжних установ.

Губернатор Харківської області Арсен Аваков у вітальній промові відзначив, що відкриття наукового форуму – визначна подія, адже держава без науки не має майбутнього. Тому Уряд України та Харківська облдержадміністрація роблять усе можливе для піднесення авторитету вітчизняної науки до світового рівня.

За роки існування в галузі кріобіології та кріомедицини досягнуто значних успіхів, у першу чергу завдяки відкриттю в Харкові ІПКіК НАН України. Науковці інституту за короткий термін часу створили ряд кріотехнологій, які лягли в основу праці багатьох наукових установ як в Україні, так і в усьому світі.

Робота конференції була дуже насиченою. Працювали такі наукові секції: «Низькотемпературне консервування. Фундаментальні і прикладні проблеми», «Стовбурові клітини. Сучасні проблеми клітинної та тканинної терапії», «Гіпотермія і екстремальна кріотерапія», «Біологічні особливості кріоконсервованих клітин крові і їх застосування в медицині». З доповідями з цих проблем виступили провідні вчені світу, академіки, член-кореспонденти, доктори та кандидати наук.

Слід відзначити високий науковий рівень проведеної конференції. Адже авторитет ІПКіК НАН України як провідної установи з кріобіології та кріомедицини дуже вагомий.

Ученими різних країн було відмічено, що Україна в першу чергу завдяки інституту випереджає інші країни в дослідженні особливостей стовбурових клітин, створенні на їх основі цілої науки високоефективних медичних засобів лікування та новітніх кріотехнологій. У той же час помітна тенденція деяких посадовців, що досконало не володіють питанням фундаментальних досліджень у цій галузі, втручатися й безпідставно забороняти ряд важливих досліджень. Це може призвести до відставання та втрати пріоритету вітчизняної науки в цій українській важливій галузі медицини. Тому рекомендовано ряду відомств створити авторитетну наукову комісію із професійних учених з метою внести корективи й доповнення в закон України про трансплантацію, які дали б змогу стимулювати й розвивати наші досягнення.

На конференції працювала виставка кріобіологічного та кріомедичного обладнання, а ряд фірм провели презентацію засідання «круглого столу», а також семінар про застосування найсучаснішого обладнання в кріобіологічних та кріомедичних дослідженнях.

Акад. В.І. Грищенко, директор ІПКіК НАН України