

# ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

## ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ РЕАКЦИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС В ДИНАМИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

*Н.А. Клименко, А.Н. Шевченко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

На модели хронического гранулематозного воспаления у крыс, вызванного сефадексом А-25, показано, что изменения количества и функциональной активности лейкоцитов крови носят фазный характер, отражают реакции всей системы крови при воспалении — события в очаге, костном мозге и самой крови, соотношение между эмиграцией лейкоцитов в очаг и поступлением их из костного мозга в кровь, персистенцию воспаления. На 6-й час наблюдался нейтрофильный лейкоцитоз, на 1-е сутки — тенденция к лейкопении, на 5-е — к лейкоцитозу и с 10-х до 21-х суток — лейкопения, главным образом нейтро- и монопении. На 28-е сутки отмечалось заметное восстановление общего количества лейкоцитов, особенно лимфо- и моноцитов. Активность маркерных ферментов лейкоцитов изменялась, главным образом в соответствии с количественными изменениями клеток периферической крови. На 28-е сутки активность кислой фосфатазы нейтрофилов оставалась сниженной,  $\alpha$ -нафтилацетатэстеразы моноцитов — повышенной, кислой фосфатазы лимфоцитов и количество лимфоцитов, содержащих  $\alpha$ -нафтилацетатэстеразу, — увеличенными.

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

В предыдущих исследованиях нами изучена лейкоцитарная реакция периферической крови крыс в динамике острого инфекционного [1] и хронизирующегося карагиненового асептического воспаления [2] начиная с 6-го часа по 28-е сутки. Существенное значение имеет подробное исследование лейкоцитарной реакции периферической крови в динамике при первично хроническом воспалении и сравнение ее с таковой при острым и вторично хроническом.

Цель исследования — изучение лейкоцитарной реакции периферической крови при хроническом гранулематозном воспалении у крыс в динамике.

**Материал и методы.** Опыты поставлены на 66 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Воспаление вызывали подкожным введением сефадекса А-25 в дозе 1 мг в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [3].

В динамике воспаления начиная с 6-го часа и по 28-е сутки исследовали общее количество лейкоцитов (ОКЛ) в крови, лейкоцитарную формулу, функциональное состояние лейкоцитов по активности маркерных фер-

ментов: миелопероксидазы (МПО) нейтрофилов,  $\alpha$ -нафтилацетатэстеразы ( $\alpha$ -НАЭ) моноцитов и кислой фосфатазы (КФ) нейтрофилов и лимфоцитов, которые определяли цитохимическими методами Грехема–Кнолля, Леффлера, Берстона и выражали в средних цитохимических коэффициентах; в процентах определяли количество лимфоцитов, содержащих  $\alpha$ -НАЭ [4].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерной программы Stadia-6.0 и t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** К 6-му часу наблюдалась тенденция к увеличению ОКЛ в 1,3 раза, что, по-видимому, связано с преобладанием поступления лейкоцитов из костного мозга в кровь над их эмиграцией в очаг в связи с выходом клеток из костномозгового постмитотического резервного пула (табл. 1). Отмечалось достоверное увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов в 1,7 раза, тенденция к повышению количества эозинофилов и моноцитов. К 1-м суткам наблюдалась тенденция к уменьшению ОКЛ в 1,4 раза по

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

Срок исследования	Общее количество	Эозинофилы	Нейтрофилы		Лимфоциты	Моноциты
			ПЯН	СЯН		
Контроль	10,70±1,33	0,157±0,0277	0,287±0,044	3,95±0,66	5,81±0,626	0,513±0,0632
6 ч	13,50±1,43	0,323±0,0739	0,287±0,0281	6,79±0,882*	5,45±0,687	0,604±0,0831
1 сут	7,50±1,02	0,144±0,0305	0,192±0,0369	2,490±0,379	4,33±0,552	0,343±0,0545
2 сут	8,92±1,37	0,143±0,0273	0,210±0,0239	3,120±0,512	4,94±0,755	0,503±0,0954
3 сут	10,30±2,18	0,135±0,0515	0,188±0,0524	3,820±0,848	5,71±1,17	0,444±0,115
5 сут	13,30±2,07	0,222±0,0521	0,350±0,0796	4,450±0,673	7,65±1,24	0,579±0,0738
7 сут	8,58±1,96	0,138±0,044	0,193±0,0512	3,390±0,705	4,48±1,09	0,388±0,103
10 сут	7,21±0,881*	0,117±0,0253	0,0967±0,023 <sup>#</sup>	2,28±0,306*	4,41±0,618	0,305±0,0369*
14 сут	6,92±0,515*	0,122±0,0256	0,0963±0,0214 <sup>#</sup>	2,05±0,439*	4,36±0,307	0,292±0,0406 <sup>#</sup>
21 сут	6,88±0,308*	0,138±0,0254	0,148±0,0111 <sup>#</sup>	1,91±0,321*	4,43±0,394	0,249±0,0258 <sup>#</sup>
28 сут	8,67±1,82	0,114±0,0441	0,176±0,0385	1,85±0,506*	6,13±1,21	0,390±0,0836

Примечания: 1. Достоверность по сравнению с контролем (интактными крысами): \*  $p < 0,05$ ; <sup>#</sup>  $p < 0,01$ .  
2.  $n = 6$ .

сравнению с исходным, что, по-видимому, связано с преобладанием эмиграции лейкоцитов над их поступлением из костного мозга в кровь. Происходило уменьшение количества лейкоцитов всех видов, особенно по сравнению с отмеченным на 6-й час. К 3-м суткам ОКЛ и содержание лейкоцитов всех видов приближалось к исходному, что, возможно, связано с активацией кроветворения, установлением равновесия между выходом их из костного мозга в кровь и эмиграцией в очаг. На 5-е сутки вновь наблюдалась тенденция к увеличению ОКЛ и содержания всех лейкоцитарных форм, что, по всей видимости, связано с развитием гиперплазии костного мозга [5]. На 10–21-е сутки вновь происходило уменьшение ОКЛ соответственно в 1,5; 1,5 и 1,6 раза по сравнению с исходным и содержания всех лейкоцитарных форм, особенно нейтрофилов и моноцитов, а на 28-е сутки — заметное восстановление, особенно лимфо- и моноцитов, что, вероятно, связано с персистенцией воспаления.

Активность МПО в нейтрофилах была достоверно ниже к 6-му часу, 1, 5 и 10-м суткам соответственно в 1,2; 1,2; 1,1 и 1,3 раза по сравнению с исходной и восстанавливалась в остальные сроки (табл. 2). Снижение активности МПО в нейтрофилах, видимо, связано с их дегрануляцией или сниженным притоком из костного мозга в кровь, а восстановление — с повышенным поступлением нейтрофилов из костного мозга в кровь.

Активность КФ в нейтрофилах была достоверно ниже к 6-му часу и с 5-х до 28-х су-

ток соответственно в 2,5; 1,7; 1,3; 1,4; 1,5; 1,4 и 1,9 раза по сравнению с исходной.

Активность  $\alpha$ -НАЭ в моноцитах достоверно возрастала к 6-му часу, 3-м суткам и с 10-х до 28-х суток соответственно в 1,2; 1,2; 1,3; 1,1; 1,2; 1,3 раза по сравнению с исходной, видимо, из-за усиленной продукции и поступления в кровь моноцитов, необходимых для поддержания моноцитарно-макрофагальной инфильтрации очага хронического воспаления [6].

Активность КФ в лимфоцитах повышалась к 6-му часу — 3-м суткам и 10–28-м суткам. Количество лимфоцитов, содержащих  $\alpha$ -НАЭ, достоверно снижалось на 1-е и 21-е сутки в 1,5 и 1,6 раза и повышалось с 7-х до 14-х суток соответственно в 1,5; 2,0; 2,2 раза и на 28-е сутки — в 1,6 раза.

Таким образом, изменения количества и функциональной активности лейкоцитов крови носят фазный характер, отражают реакции всей системы крови при воспалении — события в очаге, костном мозге и самой крови, соотношение между эмиграцией лейкоцитов в очаг и поступлением их из костного мозга в кровь, персистенцию воспаления. На 6-й час наблюдался нейтрофильный лейкоцитоз, на 1-е сутки — тенденция к лейкопении, на 5-е — к лейкоцитозу и с 10-х до 21-х суток — лейкопения, главным образом нейтро- и монопении. На 28-е сутки отмечалось заметное восстановление ОКЛ, особенно лимфо- и моноцитов. Активность маркерных ферментов лейкоцитов изменялась, главным образом в соответствии с количественными изменениями клеток периферической крови, она снижалась

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

Срок исследования	Миелопероксидаза	$\alpha$ -нафтилацетатэстераза		Кислая фосфатаза	
	нейтрофилы, СЦК	лимфоциты, %	моноциты, СЦК	нейтрофилы, СЦК	лимфоциты, СЦК
Контроль	2,4300 $\pm$ 0,0338	14,20 $\pm$ 1,62	1,2800 $\pm$ 0,0206	0,7880 $\pm$ 0,0477	0,4720 $\pm$ 0,0229
6 ч	2,0700 $\pm$ 0,0304 <sup>®</sup>	12,80 $\pm$ 1,11	1,5700 $\pm$ 0,0178 <sup>®</sup>	0,3180 $\pm$ 0,014 <sup>®</sup>	0,6330 $\pm$ 0,0154 <sup>®</sup>
1 сут	2,1000 $\pm$ 0,0875 <sup>#</sup>	9,170 $\pm$ 0,749 <sup>*</sup>	1,2100 $\pm$ 0,0286	0,7080 $\pm$ 0,0308	0,6230 $\pm$ 0,044 <sup>#</sup>
2 сут	2,3100 $\pm$ 0,0798	10,20 $\pm$ 1,64	1,3000 $\pm$ 0,0697	0,8650 $\pm$ 0,0494	0,7470 $\pm$ 0,0223 <sup>®</sup>
3 сут	2,3500 $\pm$ 0,0481	17,70 $\pm$ 0,76	1,5000 $\pm$ 0,0802 <sup>*</sup>	0,7500 $\pm$ 0,0273	0,6970 $\pm$ 0,0348 <sup>®</sup>
5 сут	2,2200 $\pm$ 0,0339 <sup>®</sup>	13,70 $\pm$ 1,41	1,2400 $\pm$ 0,0222	0,4730 $\pm$ 0,0452 <sup>®</sup>	0,4730 $\pm$ 0,0514
7 сут	2,450 $\pm$ 0,051	21,00 $\pm$ 1,24 <sup>#</sup>	1,3200 $\pm$ 0,0411	0,6230 $\pm$ 0,0418 <sup>*</sup>	0,5530 $\pm$ 0,0848
10 сут	1,930 $\pm$ 0,113 <sup>#</sup>	27,80 $\pm$ 2,34 <sup>®</sup>	1,6000 $\pm$ 0,0365 <sup>®</sup>	0,5530 $\pm$ 0,0443 <sup>#</sup>	0,5930 $\pm$ 0,0308 <sup>#</sup>
14 сут	2,3900 $\pm$ 0,0205	31,7 $\pm$ 1,8 <sup>®</sup>	1,4700 $\pm$ 0,0532 <sup>#</sup>	0,5100 $\pm$ 0,0248 <sup>®</sup>	0,6200 $\pm$ 0,0314 <sup>#</sup>
21 сут	2,4200 $\pm$ 0,0367	8,670 $\pm$ 0,919 <sup>#</sup>	1,5200 $\pm$ 0,0531 <sup>#</sup>	0,5500 $\pm$ 0,0419 <sup>#</sup>	0,5670 $\pm$ 0,0295 <sup>*</sup>
28 сут	2,300 $\pm$ 0,113	23,5 $\pm$ 1,5 <sup>#</sup>	1,6200 $\pm$ 0,0469 <sup>®</sup>	0,4080 $\pm$ 0,0363 <sup>®</sup>	0,552 $\pm$ 0,018 <sup>*</sup>

Примечания: 1. Достоверность по сравнению с контролем (интактными крысами): \*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,01$ ; ®  $p < 0,001$ .

2.  $n = 6$ .

при преобладании эмиграции и восстанавливалась или возрастала при преобладании поступления лейкоцитов из костного мозга в кровь. На 28-е сутки активность КФ нейтрофилов оставалась сниженной,  $\alpha$ -НАЭ моноцитов — повышенной, КФ лимфоцитов и количество лимфоцитов, содержащих  $\alpha$ -НАЭ, — увеличенными.

В отличие от острого инфекционного [1] гранулематозное воспаление характеризуется отсутствием транзиторной лейкопении и более ранней тенденцией к лейкоцитозу (6-й час против 2-х суток), что, по-видимому, объясняется меньшей эмиграцией лейкоцитов, продолжающимися фазными изменениями количества и функциональной активности лейкоцитов, особенно моно- и лимфоцитов, в то вре-

мя как при остром воспалении ОКЛ практически восстанавливалось на 14-е сутки, а лейкоцитарная формула — к 28-м суткам.

Сравнив карагиненовое асептическое воспаление [2] с хроническим гранулематозным, установили, что последнее также характеризуется отсутствием транзиторной лейкопении и более ранней тенденцией к лейкоцитозу (6-й час против 2-х суток). Кроме того, при карагиненовом воспалении наблюдается выраженный лейкоцитоз (на 3-и сутки), отсутствующий при гранулематозном воспалении, и более выраженная лейкопения на 14–28-е сутки, особенно моно- и лимфопения, что отражает тот факт, что карагиненовое воспаление начинается как выраженное острое, а затем хронизируется.

### Список литературы

1. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Лейкоцитарная реакция периферической крови крыс в динамике острого инфекционного воспаления. Медицина сегодня и завтра 2004; 1: 40–43.
2. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Лейкоцитарная реакция периферической крови крыс в динамике карагиненового асептического воспаления. Медицина сегодня и завтра 2003; 4: 12–15.
3. Макарова О.В., Ковалева В.Л., Сладкопевцев А.С., Михайлова Л.П. и др. Экспериментальная модель неинфекционного гранулематоза легких. Пульмонология 1996; 1: 76–79.
4. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник; Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
5. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. 276 с.
6. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 272 с.

### ЛЕЙКОЦИТАРНА РЕАКЦІЯ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЩУРІВ У ДИНАМІЦІ ХРОНІЧНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ЗАПАЛЕННЯ

М.О. Клименко, О.М. Шевченко

На моделі хронічного гранулематозного запалення у щурів, викликаного сефадексом А-25, показано, що зміни кількості й функціональної активності лейкоцитів крові носять фазний характер, відбуваються реакції всієї системи крові при запаленні — події у вогнищі, кістковому мозку і самій крові, співвідношення між еміграцією лейкоцитів у вогнище і надходженням їх з кісткового мозку в кров, персистенцію запалення. На 6-ту годину спостерігався нейтрофільний лейкоцитоз, на 1-шу добу —

тенденція до лейкопенії, на 5-ту — до лейкоцитозу і з 10-ї до 21-ї доби — лейкопенія, головним чином нейтро- і монопенія. На 28-му добу відмічалось помітне відновлення загальної кількості лейкоцитів, особливо лімфо- і моноцитів. Активність маркерних ферментів лейкоцитів змінювалася, головним чином відповідно до кількісних змін клітин периферичної крові. На 28-му добу активність кислої фосфатази нейтрофілів залишалася зниженою,  $\alpha$ -нафтилацетатестерази моноцитів — підвищеною, кислої фосфатази лімфоцитів і кількість лімфоцитів, що містять  $\alpha$ -нафтилацетатестеразу, — збільшеними.

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

#### LEUKOCYTIC REACTION OF PERIPHERAL RAT BLOOD IN DYNAMICS OF CHRONIC GRANULOMATOUS INFLAMMATION

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

On a model of chronic granulomatous inflammation in rats, induced by Sephadex A-25, it is shown that changes of leukocyte quantity and leukocyte activity in blood have phase character and reflect the reactions of the whole blood system at inflammation — events in the inflammatory focus, bone marrow and in the blood itself, interaction between leukocyte emigration into the focus and their outcome from bone marrow; persistence of inflammation. On the 6<sup>th</sup> hour neutrophil leukocytosis was observed, on 1<sup>st</sup> day tendency to leucopenia was observed, on 5<sup>th</sup> day tendency to leukocytosis was observed and from 10<sup>th</sup> to 21<sup>st</sup> day — there was leucopenia, especially neutro- and monocytopenia. On 28<sup>th</sup> day marked recovery of total leukocyte count was observed, especially of mono- and lymphocytes. The activity of leukocyte marker enzymes changed accordingly to quantitative changes of cells in peripheral blood. On 28<sup>th</sup> day the activity of neutrophil acid phosphatase was decreased, the activity of monocyte  $\alpha$ -naphthylacetatesterase was increased, the activity of lymphocyte acid phosphatase and the quantity of lymphocytes containing  $\alpha$ -naphthylacetatesterase was increased.

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

Поступила 12.02.04

## ЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ ОСІДАННЯ ЕРИТРОЦИТІВ І ЕЛЕКТРОКІНЕТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТИН ЛЮДИНИ ПРИ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ СТАНАХ

*Т.В. Колупасва, В.Г. Шахбазов*

*Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна*

Вивчена реакція організму 14 донорів на дію фактора голодування шляхом дослідження зв'язку між показниками відсотку клітин з електронегативними ядрами і швидкості осідання еритроцитів. Матеріалом для досліджень були клітини букального епітелію та еритроцити крові обстежених осіб. Встановлено, що дозоване голодування призводить до значного зниження відсотку клітин з електронегативними ядрами і підвищення швидкості осідання еритроцитів. Вихід з голодування супроводжується підвищенням першого вивченого показника і зниженням другого. Час виходу з голодування коротший у молодих донорів, краще адаптованих до дії даного стрес-фактора. Отримані результати вказують на зв'язок дзета-потенціалу клітинних ядер епітеліальних клітин з показником швидкості осідання еритроцитів.

**Ключові слова:** стрес, букальний епітелій, клітинне ядро, мікроелектрофорез, еритроцит.

Проблема визначення стану здоров'я людини є актуальною для багатьох галузей медицини, гігієни праці й спорту, валеології, геронтології. Для оцінки загального стану здоров'я використовують різні методики. Як правило, таке тестування пов'язане з досить складним медичним, фізіологічним і біохімічним обстеженням і вимагає значного часу й обладнання.

Так, Г.Л. Апанасенко для діагностики біоенергетики й рівня соматичного здоров'я запропонував тест, який містить в собі визна-

чення функціональних показників (життєвої ємкості легенів, частоти серцевих скорочень, артеріального систолічного тиску та ін.) і проведення біохімічних досліджень, наприклад, визначення вмісту холестерину в крові. Результати діагностики оцінюють в балах [1].

Дослідженнями, проведеними на кафедрі генетики і цитології ХНУ ім. В.Н. Каразіна, встановлений зв'язок рівня біоенергетики і соматичного здоров'я з біоелектричними властивостями клітинних ядер [2–4]. В даних експериментах як показник біоенергетики вико-

ристовують результат мікроелектрофоретичного дослідження клітин букального епітелію, в процесі якого визначають електрокінетичний потенціал клітинних ядер (дзета-потенціал).

Показана залежність електрокінетичного потенціалу клітинних ядер букального епітелію від віку донора [5]. Електрокінетичний потенціал клітинних ядер людини знижується при перевтомі, а також при різних захворюваннях, причому ступінь зниження пов'язаний з тяжкістю захворювання. При успішному лікуванні цей показник підвищується до рівня вікової норми [6, 7].

Як відомо, реакція осідання еритроцитів також є чутливим показником загального стану організму. Встановлено, що швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) змінюється з віком людини. Реакцію осідання еритроцитів визначають при клінічних дослідженнях і використовують як важливий діагностичний показник наявності різних запальних процесів та інших патологічних станів [8].

Метою даної роботи було дослідження зв'язку між змінами електрокінетичного потенціалу клітинних ядер букального епітелію і показника осідання еритроцитів при дії такого екстремального фактора як дозоване голодування.

**Матеріал і методи.** Матеріалом для досліджень були клітини букального епітелію та еритроцити крові людини.

Методика визначення електрокінетичного показника клітинних ядер полягає в проведенні мікроелектрофорезу пробі клітин букального епітелію за допомогою спеціального приладу в плоскій камері у розчині 3,03 мМ фосфатного буфера з рН=7,0 з додаванням 2,69 мМ хлориду кальцію при напруженості в камері 15 В/см. В мазку епітеліальних клітин при збільшенні у 400 разів визначають відсоток клітин з електронегативними ядрами (ЕНЯ%). Детальний опис методики подано в [5].

Для визначення показника осідання еритроцитів використовували скляні градуйовані капіляри висотою 100 мм з позначкою Р (реактив) на відмітці 50 мм. Спочатку промивали капіляр 5 % розчином лимоннокислого натрію. Потім в цей капіляр набирали лимоннокислий натрій до позначки Р і зливали його у круглодонну пробірку. Після цього, починаючи з другої краплі, двічі набирали кров з пальця у капіляр до позначки К (кров), зливали її в пробірку з лимоннокислим натрієм і перемішували. Суміш крові з лимоннокислим натрієм набирали в інший капіляр до нульової відмітки і ставили у штатив. Через 1 год записували значення ШОЕ [9].

Обстежено 14 донорів. Проби брали у обстежених осіб о 8-й годині ранку. Робота про-

ведена в лабораторії біофізичної генетики і цитології ХНУ ім. В.Н. Каразіна. Результати дослідження опрацьовані методами варіаційної статистики.

**Результати та їх обговорення.** Вивчали реакцію організму людини при дії фактора голодування, для цього визначали зв'язок між показниками ЕНЯ і ШОЕ. Задачею дослідження було встановлення зворотного зв'язку з організмом обстеженого і розробка в подальшому практичних рекомендацій для осіб, які використовують такий засіб оздоровлення як дозоване голодування.

Слід зазначити, що всі обстежені мали досвід дозованого голодування. Учасники даного дослідження протягом двох років і більше застосовували триденне голодування (щомісяця) з обов'язковим очищенням організму як методом оздоровлення.

При вивченні реакції обстежених на дію дозованого голодування методом внутрішньоклітинного мікроелектрофорезу за показником ЕНЯ клітин букального епітелію виявлені значні зміни цього показника у різних осіб.

Донори клітин за фоновими значеннями ЕНЯ були розподілені на дві групи. Середній паспортний вік в цих групах однаковий: в першій групі — (60,0±2,0) роки, в другій — (59,6±2,0) роки. Норма ЕНЯ у 60-річному віці становить (27,5±3,2) %. В першій групі обстежених фонові значення показника ЕНЯ становили (52,83±2,04) %, тобто перевищували вікову норму показника на 25 %. В другій групі донорів фонові значення ЕНЯ були дещо нижчими за норму — (24,17±1,74) %.

Таким чином, за рівнем біоенергетики перша група обстежених значно перевершувала другу. Під час голодування показники ЕНЯ в цих групах змінювалися по-різному.

В першій групі обстежених протягом 3 днів голодування показник ЕНЯ поступово знижувався і на 4-й день спостереження становив (22,75±1,40) %. На 8-й день спостереження показник ЕНЯ досяг контрольного рівня і на 9-й день перевищив його. Обстежені відмічали позитивний вплив голодування за такими ознаками: зменшується стомлюваність, покращується пам'ять, нормалізується артеріальний тиск, поліпшується сон, зникає дратівливість. Ці зміни відбуваються на тлі високих значень показника ЕНЯ, що дозволяє говорити про позитивний вплив дозованого голодування в першій групі обстежених.

У донорів другої групи після трьох днів голодування ЕНЯ становило лише (5,60±0,96) % і в подальші три дні не спостерігалось значного підвищення показника ЕНЯ. На 8-й день показник ЕНЯ дорівнював (15,30±1,22) % і лише на 10-й день досяг контрольного рівня. Протягом всього 10-денного періоду спостережень

обстежені цієї групи скаржилися на негативні прояви самопочуття, а саме: на запаморочення, серцебиття, безсоння, тремор кінцівок.

Отже, голодування як засіб оздоровлення не слід використовувати особам з низьким вихідним рівнем ЕНЯ.

В наших дослідженнях за змінами стану організму обстежених при дії фактора голодування спостерігалися також відхилення показника ШОЕ від контрольних значень. На 3-й день голодування ШОЕ в обох групах обстежених підвищився, але більші зрушення цього показника спостерігалися у осіб з низьким рівнем біоенергетики. Ці зміни відбувалися в межах фізіологічної норми реакції осідання еритроцитів.

Показник ШОЕ, як відомо, має велику інформативну цінність при визначенні загального стану здоров'я людини. Механізми реакції осідання еритроцитів до кінця ще не з'ясовані.

Як відомо, осідання еритроцитів — це фізико-хімічний процес. Окрім того, ШОЕ як один із показників клітинної реакції є відбиттям біохімічних змін в організмі.

Осідання еритроцитів залежить від заряду еритроцитів і білкового складу плазми. Еритроцити несуть на своїй поверхні негативний заряд, зумовлений в основному сіаловими кислотами, які є в складі клітинної мембра-

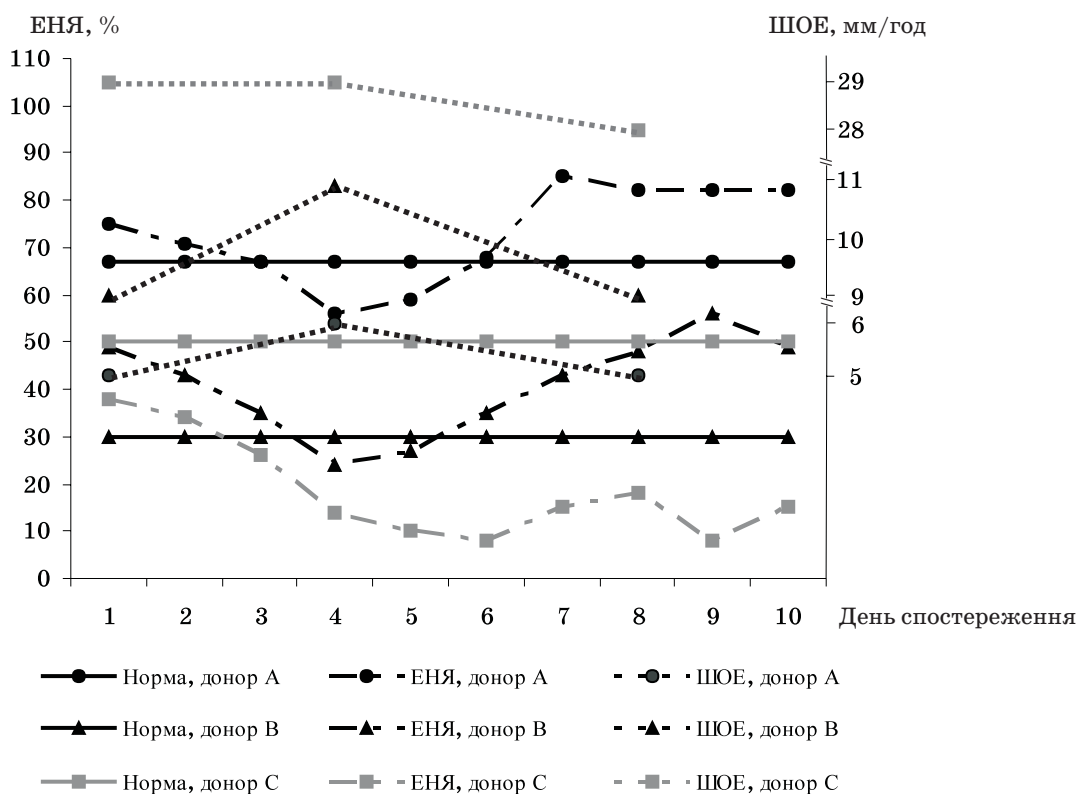
ни. Величина заряду залежить від віку еритроцитів, кількості ретикулоцитів і в'язкості цитоплазми. Велике значення має також еритроцитарна рівновага [8, 10]. Всі ці фактори чинять вплив на значення ШОЕ у обстежених, в організмі яких в період голодування відбуваються значні зрушення.

Важливе значення при застосуванні голодування як методу оздоровлення має також вік і стан здоров'я обстежених. Зміни ЕНЯ і ШОЕ в залежності від віку й стану здоров'я донорів наведені на рисунку, де представлені результати обстеження трьох чоловіків: донора А 28 років; донора В 57 років; донора С 40 років.

У донорів А і В рівень енергетики, визначений за показником ЕНЯ, був достатньо високим: у донора А показник ЕНЯ в контролі дорівнював 75 % (норма становить 67 %), у донора В — 49 % (норма — 30 %).

Як видно з рисунку, у цих двох донорів після 3 днів голодування (на 4-й день спостереження) показник ЕНЯ значно знижувався, а показник ШОЕ підвищувався. У молодшого донора А показник ЕНЯ набув максимальних значень вже на 7-й день спостережень і становив 85 %.

Донор А на 7-й день спостереження почувався дуже добре, міг виконувати звичайний об'єм навантаження, як і в дні повноцінного харчування.



Динаміка показників ЕНЯ та ШОЕ при голодуванні

У старшого донора В 57 років після 3 днів голодування також спостерігалось поступове підвищення показника ЕНЯ. Але максимальних значень (56 %) показник ЕНЯ набув лише на 9-й день спостережень, і на 10-й день показник ЕНЯ у цього донора лише дорівнював контролю, а не перевищував його, як це спостерігалось у донора А.

Слід відмітити, що коливання показників осідання еритроцитів у обстежених А і В відбувалися в межах фізіологічної норми реакції цього показника. Винятком є результати спостереження, отримані при обстеженні донора С. У донора С 40 років, який нещодавно перехворів на бронхіт, показник ЕНЯ виявився нижчим від вікової норми на 12 %, при цьому реакція осідання еритроцитів була прискореною — 29 мм/год. Після голодування спостерігалися відхилення реакції організму донора С за показниками ШОЕ і ЕНЯ. Не було значного підвищення показника ЕНЯ після виходу з голодування; у всі наступні дні, починаючи з четвертого, показник ЕНЯ не досягав навіть контрольних значень. Не було також і значних змін ШОЕ. Наведені дані свідчать про недоцільність голодування при незадовільному стані організму.

Отримані результати вказують на зв'язок дзета-потенціалу клітинних ядер епітеліальних клітин з показником ШОЕ. Це підтверджує залежність ШОЕ від дзета-потенціалу еритроцитів. А отже, і показник ЕНЯ, і ШОЕ характеризують біоелектричні властивості організму під час проведення аналізів. На показник ШОЕ можуть впливати також інші фактори, а саме: іонний склад середовища, кохезійні сили, які склеюють клітини. Але виявлений нами вперше зв'язок показників ЕНЯ і ШОЕ вказує на спільність біоелектричних властивостей різних за локалізацією і функціями клітин організму, що дозволяє говорити про його загальний енергетичний стан.

Результати проведених спостережень свідчать про наявність значних реакцій ядерного

генома за показником ЕНЯ на стресові умови, при цьому ШОЕ є більш сталим показником. Позитивний вплив голодування як методу оздоровлення спостерігається лише у осіб з високим початковим рівнем біоенергетики.

В дослідженнях, проведених раніше, встановлено, що під впливом фізичних і психологічних навантажень відбувається виражене зниження ЕНЯ. Ступінь зниження ЕНЯ значно варіює у різних осіб і є показником сталості організму до дії екстремальних факторів [11, 12]. Існує багато гіпотез, що стосуються шляхів і механізмів впливу стрес-факторів на організм [13, 14]. Відомо, що при дії стрес-факторів порушується діяльність багатьох органів, систем і практично всіх видів метаболізму [15–17], а також поступово формується інтегральна реакція організму [18].

Досліджені показники відбивають загальні зміни стану організму при дії стрес-факторів і його резервні можливості.

#### Висновки

1. Дозоване голодування призводить до значного зниження відсотку клітин з електронегативними ядрами і підвищення швидкості осідання еритроцитів.

2. Вихід з голодування супроводжується підвищенням відсотку клітин з електронегативними ядрами і зниженням швидкості осідання еритроцитів. Час виходу з голодування скорочений у осіб, молодших за віком і краще адаптованих до дії даного стрес-фактора.

3. У осіб з високим початковим рівнем біоенергетики після голодування спостерігається значне підвищення відсотку клітин з електронегативними ядрами, що підтверджує позитивний вплив дозованого голодування.

4. Показники відсотку клітин з електронегативними ядрами і швидкості осідання еритроцитів відбивають загальні зміни стану організму людини і можуть бути використані при вивченні реакції організму на дію стресових факторів.

#### Список літератури

1. Апанасенко Г.Л. Диагностика уровня здоровья индивида. Журн. практ. врача 1997; 6: 35–36.
2. А. с. 1169614 СССР. Способ определения биологического возраста человека. Шахбазов В.Г., Набоков А.Л., Колупаева Т.В. Заявл. 30.10.81; опубл. 30.07.85, бюл. 28: 15.
3. Григорьева Н.Н., Колупаева Т.В., Шахбазов В.Г., Яроцкая Э.П. Изменение электрокинетических свойств ядер клеток человека при рефлексотерапии. Физиология человека 2000; 26, 1: 1–6.
4. Колупаева Т.В., Шахбазова С.В., Назинян С.Л. Влияние системных продуктов харчування на стан здоров'я людини. Вісник проблем біології і медицини. Полтава, 2002: 21–26.
5. Шахбазов В.Г., Колупаева Т.В., Набоков А.Л. Новый метод определения биологического возраста человека. Лаб. дело 1986; 7: 404–407.
6. А. с. 1235493 СССР. Способ определения утомления человека. Шахбазов В.Г., Колупаева Т.В., Набоков А.Л. и др. Заявл. 09.07.80; опубл. 07.06.86, бюл. 21: 9–10.
7. Пат. України 28113 С2. Спосіб експрес-тестування ефективності реабілітації здоров'я людини. Шахбазов В.Г., Колупаева Т.В., Шувалова І.М. та ін. Промислова власність України 2000; 5, 1: 3.1.327.
8. Алмазов В.А. Оседание эритроцитов. БМЭ; 17. М., 1981: 442–443.
9. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследований в клинике: Справочник; Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987: 122.

10. *Мосягина Е.М.* Эритроцитарное равновесие в норме и патологии. М., 1962. 272 с.
11. *Корзун Е.И., Шахбазов В.Г., Колупаева Т.В. и др.* Электрокинетические свойства клеточных ядер буккального эпителия человека в условиях гипоксии и при болезни движения. Пат. физиология и эксперим. терапия. М., 1985; 6: 63–66.
12. *Сутюшев Т.А., Шахбазов В.Г., Григор'єва Н.М.* Визначення фізіологічного стану розвідника в період рейду. Зб. наук. праць ХІЛ ВПС України. 1998; 1: 37–42.
13. *Анохин П.К.* Очерки по физиологии функциональных систем. М., 1975. 447 с.
14. *Горизонтов П.Д.* Стресс. Система крови в механизме гомеостаза. Стресс и болезни. Гомеостаз. М., 1981: 538–569.
15. *Хайдарлиу С.Х.* Функциональная биохимия адаптаций. Кишинев, 1984. 270 с.
16. *Тигранян Р.А.* Стресс и его значение для организма. М., 1988. 174 с.
17. *Барабой В.А., Сутковой Д.А.* Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. К., 1997; 1. 220 с.
18. *Фурдуй Ф.И.* Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов. Кишинев, 1986. 239 с.

#### СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ И ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ

*Т.В. Колупаева, В.Г. Шахбазов*

Изучена реакция организма 14 доноров на действие фактора голодания путем исследования связи между показателями процентов клеток с электроотрицательными ядрами и скорости оседания эритроцитов. Материалом для исследований служили клетки буккального эпителия и эритроциты крови обследованных лиц. Установлено, что дозированное голодание приводит к значительному снижению процента клеток с электроотрицательными ядрами и повышению скорости оседания эритроцитов. Выход из голодания сопровождается повышением первого изучаемого показателя и снижением второго. Время выхода из голодания короче у молодых доноров, лучше адаптированных к действию данного стресс-фактора. Полученные результаты указывают на связь дзета-потенциала клеточных ядер эпителиальных клеток с показателем скорости оседания эритроцитов.

*Ключевые слова:* стресс, буккальный эпителий, клеточное ядро, микроэлектрофорез, эритроцит.

#### THE CONNECTION OF THE INDEXES OF ERYTHROCYTES SEDIMENTATION RATE AND ELECTROKINETIC PROPERTIES OF HUMAN EPITHELIUM CELLS AT THE EXTREME STATE

*T.V. Kolupajeva, V.G. Shakhbazov*

The human organism reaction on the influence of the state of hungry was studied by means of the investigation of the connection of indexes of ENN and ESR. Buccal epithelium cells and erythrocytes of blood of the individuals tested served as the material for the investigation. It was established, that dosed state of hungry leads to the essential decrease of the index of ENN and to the increase of ESR. Ending of the state of hungry is accompanied by the increase of the index of ENN and the decrease of RSE. The time of this process is shorter in young donors, which are better adapted to the influence of this stress factor.

*Key words:* stress, buccal epithelium, cell nucleus, microelectrophoresis, erythrocyte.

*Поступила 02.06.03*

## СОСТОЯНИЕ ОГРАНИЧЕННОГО ПРОТЕОЛИЗА И ИНГИБИТОРНОГО ПОТЕНЦИАЛА НА МОДЕЛИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

*И.И. Фомочкина*

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

Проведена серия экспериментов по созданию иммобилизационного стресса у крыс. Установлено, что при кратковременном иммобилизационном стрессе наблюдалось незначительное повышение активности протеолитических ферментов, что свидетельствовало о высоком уровне ингибиторного потенциала. При хронической иммобилизации, наложении жгутов и комбинированном воздействии отмечалось снижение уровня ингибиторов и рост активности протеиназ.

**Ключевые слова:** иммобилизационный стресс, ограниченный протеолиз, ингибиторы протеиназ.

Увеличение количества техногенных и природных катастроф диктует необходимость изучения поведенческих физиологических реакций человека в ответ на воздействие повреждающих факторов. Одной из таких наиболее часто встречающихся реакций является иммобилизационный стресс. Для оценки степени выраженности повреждающего действия стрессорного фактора важно изучить функциональное состояние стрессреализующих и стресслимитирующих систем. Такой интерес к соотношению активности систем объясняется тем, что именно функциональное равновесие в процессе длительного воздействия определяет характер ответной реакции и последствий для организма. В результате взаимодействия стресс-системы и системы, специфически ответственной за адаптацию, достигается восстановление гомеостаза и, соответственно, завершается стресс-реакция. Однако данная схема реализуется только в том случае, если сила и продолжительность воздействия стрессора умеренны. Чрезмерно сильное стрессорное воздействие вызывает превращение этих эффектов в повреждающие и приводит к нарушению функций и изменениям органов и тканей.

Интерес исследователей к системе ограниченного протеолиза и ее эффектам, отражающимся на функционировании организма и поддержании гомеостаза, постоянно возрастает. Обусловлено это тем обстоятельством, что благодаря знанию биохимических основ реализации стресс-реакций можно воздействовать на них веществами природного или синтетического происхождения в целях предупреждения или ослабления повреждающего действия иммобилизации на организм.

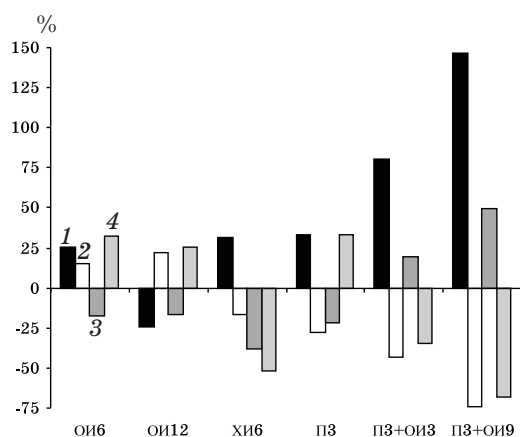
**Материал и методы.** Экспериментальные исследования проведены на 70 белых крысах-самцах линии Вистар массой 200–220 г, которых содержали в стандартных условиях вивария. Стресс-синдром изучали на модели иммобилизационного стресса. Были сформированы шесть экспериментальных групп и одна контрольная по десять особей в каждой. В первых трех сериях опытов осуществляли иммобилизацию животных в пеналах в положении на животе сроком на 6 ч (ОИ6), 12 ч (ОИ12) и в хроническом эксперименте — иммобилизацию по 6 ч в течение 5 дней (ХИ6). В ранние сроки иммобилизация вызывает изменения, характерные для стрессового состояния, и только с увеличением времени воздействия появляются сдвиги, свойственные обездвиживанию как таковому [1, 2]. Целесообразность использования в работе модели кратковременной вынужденной иммобилизации связана с тем, что именно начальному периоду иммобилизации присущ отрицательный эмоционально-стрессовый характер воздействия на организм. В отдельной серии опытов моделировали постишемическую токсемию путем реваскуляризации конечностей после наложения резиновых жгутов на обе задние конечности на уровне паховой складки сроком на 3 ч (ПЗ).

В последующих сериях опытов животных подвергали комбинированному воздействию: наложение жгутов на обе задние конечности сроком на 3 ч и дальнейшая иммобилизация в пеналах в течение 3 и 9 ч (ПЗ+ОИ3, ПЗ+ОИ9). Забор крови осуществляли путем декапитации.

Для изучения интенсивности процессов протеолиза определяли следующие показатели: трипсино- (ТПА), эластазоподобную (ЭПА) и антитриптическую активность (АТА), уро-

вень кислотостабильных ингибиторов (КСИ). ТПА плазмы крови измеряли спектрофотометрическим методом, основанным на измерении скорости отщепления N-бензоил-L-аргинина (БА) от синтетического субстрата N-бензоил-L-аргинина этилового эфира (БАЭЭ) (Reanal) [3]. Измерение ЭПА сыворотки проводили по гидролизу синтетического субстрата N-т-бок-аланил-п-нитрофинилового эфира (БАНФЭ) [4]. АТА в сыворотке крови ( $\alpha_1$ -ингибитор протеиназ) определяли унифицированным методом [5]. Метод основан на определении торможения БАЭЭ-эстеразной активности трипсина сывороткой крови, разведенной в 50 раз. Гидролиз БАЭЭ трипсином измеряли по приросту оптической плотности пробы при длине волны 253 нм. Для определения КСИ в пробах сыворотки крови предварительно осаждали кислотостабильные белки [4, 6]. Дальнейшее определение проводили также, как и определение  $\alpha_1$ -ингибитора протеиназ. Полученные результаты подвергали статистической обработке. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Установлено достоверное увеличение ТПА на 25,81 % ( $p < 0,05$ ) при ОИ6 (рисунок). При 12-часовом



Состояние ограниченного протеолиза и ингибиторного потенциала при иммобилизационном стрессе: 1 — ТПА-БАЭЭ; 2 — ТПА-БАЭЭ; 3 — ЭПА; 4 — КСИ-БАЭЭ;  $p < 0,05$

иммобилизационном стрессе наблюдалось снижение ТПА на 24,07 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. При хронической иммобилизации, наложении жгутов и комбинированном воздействии наблюдался рост этого показателя на 31,31; 33,58 % ( $p < 0,05$ ); 80,41; 146,91 % ( $p < 0,01$ ) соответственно. Рост ТПА при кратковременной иммобилизации свидетельствует об активации процессов ограниченного протеолиза. С увеличением времени воздействия происходит снижение ТПА, что

может указывать на рост активности ингибиторов протеиназ. Полученные данные согласуются с литературными [7]. Повторные кратковременные стрессовые воздействия приводят к своеобразной адаптации организма. В хроническом эксперименте, при наложении жгутов уровень ТПА остается высоким и значительно увеличивается при комбинированном воздействии, что свидетельствует о росте активности протеолитических ферментов.

При ОИ6 и ОИ12 отмечалось снижение ЭПА на 17,85 и 16,77 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Хроническое воздействие приводило к дальнейшему снижению показателя на 37,78 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем. При комбинации иммобилизации животных с наложением жгутов на конечности отмечался рост ЭПА на 19,87 % ( $p < 0,05$ ) и 49,76 % ( $p < 0,01$ ) при 3- и 9-часовой иммобилизации соответственно, что свидетельствует об активации протеолиза.

Уровень КСИ при ОИ6 и ОИ12 сохранялся на достаточно высоком уровне: 32,04 и 25,84 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. При ХИ6 отмечалось снижение уровня КСИ на 51,47 % ( $p < 0,01$ ), указывающее на истощение резервных возможностей организма. При комбинированном воздействии: ПЗ+ОИ3 и ПЗ+ОИ9 — отмечалось достоверное снижение КСИ на 34,59 % ( $p < 0,05$ ) и 68,02 % ( $p < 0,01$ ) соответственно.

При ОИ6 и ОИ12 наблюдался рост АТА на 14,81 и 21,63 % ( $p < 0,05$ ). При хроническом воздействии повреждающего фактора отмечалось снижение АТА на 16,69 % ( $p < 0,05$ ). При наложении жгутов наблюдалось уменьшение уровня АТА на 27,86 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем, которое стало еще значительнее при комбинированном воздействии. Так, при наложении жгутов и 3-часовой иммобилизации АТА уменьшилась на 42,89 % ( $p < 0,01$ ), а при 9-часовой — на 74,57 % ( $p < 0,01$ ).

### Выводы

1. При кратковременном иммобилизационном стрессе рост активности протеолитических ферментов контролируется высоким уровнем ингибиторов протеиназ.

2. При хронической иммобилизации, наложении жгутов и комбинированном воздействии наблюдается истощение ингибиторного потенциала и значительный рост активности протеиназ.

3. Изменения в протеиназ-ингибиторной системе следует рассматривать как одно из звеньев патогенеза иммобилизационного стресса, что дает возможность поиска целенаправленных путей медикаментозной коррекции метаболических нарушений.

**Список литературы**

1. Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н. Гипокинезия. М.: Медицина, 1980. 310 с.
2. Самохина А.А., Куликова А.Д., Миндубаева Ф.А., Морозов И.М. и др. Влияние экстремальных факторов биологической среды на некоторые функции организма животных. Морфофизиол. и эколог. особенности животного мира. Караганда, 1985: 79–82.
3. Кринская А.В., Пасхина Т.С. Количественное определение калликреина и калликреиногена в сыворотке (плазме) крови человека. Современные методы биохимии. М.: Медицина, 1977: 163–170.
4. Оглоблина О.Г., Платонова Л.В., Мясникова Л.В. и др. Активность протеиназ гранулоцитов и уровень кислотостабильных ингибиторов протеиназ в бронхо-альвеолярном секрете детей с бронхопатиями различной этиологии. Вопросы мед. химии 1980; 3: 387–392.
5. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Определение антитриптической активности в сыворотке крови человека. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977: 188–191.
6. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Очистка и свойства кислотостабильного ингибитора трипсина из сыворотки крови кролика. Биохимия 1969; 2: 282–292.
7. Меерсон Ф.З., Халфен Э.Ш., Лямина Р.П. Влияние стрессорной и физической нагрузок на ритмическую деятельность сердца и состояние адренергической регуляции у больных нейроциркуляторной дистонией. Кардиология 1990; 30, 5: 56.

**СТАН ОБМЕЖЕНОГО ПРОТЕОЛИЗУ ТА ІНГІБІТОРНОГО ПОТЕНЦІАЛУ НА МОДЕЛІ ІМОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ****І.І. Фомочкіна**

Проведено серію експериментів з відтворення імобілізаційного стресу у щурів. Встановлено, що при короточасному імобілізаційному стресі спостерігалось незначне підвищення активності протеолітичних ферментів, що свідчило про високий рівень інгібиторного потенціалу. При хронічній імобілізації, накладанні джгутів та їхньому комбінованому впливі виявлялося зниження рівня інгібіторів та зростання активності протеїназ.

**Ключові слова:** імобілізаційний стрес, обмежений протеоліз, інгібітори протеїназ.

**CONDITION OF LIMITED PROTEOLYSIS AND INHIBITOR POTENTIAL ON MODEL IMMOBILIZATION STRESS****I.I. Fomochkina**

A series of experiments on creation immobilization stress at rats is lead. It was established, that the insignificant growth of activity proteolytical enzymes that testified to a high level inhibitor potential was observed at short-term immobilization stress. At chronic immobilization, imposing of tourniquet and the combined influence of them decrease in a level inhibitors and growth of activity proteinazis was marked.

**Key words:** immobilization stress, limited protheolise, proteinase inhibitors.

Поступила 17.12.03

## ИЗМЕНЕНИЯ СТРОЕНИЯ ПОДМЫШЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЦИКЛОФОСФАНА

*С.А. Кащенко*

*Луганский государственный медицинский университет*

Изучены морфологические особенности лимфатических узлов белых крыс разных периодов постнатального развития после введения малых доз циклофосфана. Установлено, что введение циклофосфана крысам разных возрастных периодов постнатального онтогенеза вызывает обратимые изменения в микроструктуре подмышечных лимфатических узлов. Наиболее реактивными являются изменения в лимфатических узлах неполовозрелых крыс.

**Ключевые слова:** лимфатические узлы, циклофосфан, иммунная система.

Цитостатик циклофосфан широко используется в трансплантологии, при лечении аутоиммунных заболеваний, в онкологии [1]. Как показывают результаты клинических исследований, вследствие введения циклофосфана возникает дисфункция органов иммунной системы. Однако сведения о характере влияния данного цитостатика на состояние соматических лимфатических узлов преимущественно иммунологического, а не морфологического направления. Морфологические работы, касающиеся сути структурных изменений в лимфатических узлах после введения циклофосфана, единичны, в них недостаточно раскрыты особенности развития локального иммунного процесса в регионарных лимфатических узлах [2].

Целью настоящей работы было изучение морфологических особенностей лимфатических узлов белых крыс разных периодов постнатального развития после введения малых доз циклофосфана.

**Материал и методы.** Эксперимент проведен на 180 крысах-самцах неполовозрелого, половозрелого и старческого возрастов с исходной массой тела 30–40, 120–150 и 230–250 г. Крысам в течение 10 дней внутрибрюшинно вводили алкилирующий цитостатик циклофосфан в дозе 1 мг/кг массы тела. В дозе менее 5 мг/кг циклофосфан воздействует преимущественно на В-клеточное звено иммунитета [1]. Каждая группа состояла из шести животных. Контролем служили крысы, которым вводили физиологический раствор в эквивалентных объемах по той же схеме. Выведение животных из эксперимента производили способом декапитации под эфирным наркозом через 7, 15, 30, 90 и 180 дней после прекращения введения препарата. Лимфатические узлы тщательно препарировали от жировой ткани и фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина.

Гистологические срезы органа толщиной 5 мкм, произведенные на уровне его ворот, окрашивали гематоксилин-эозином. Препараты изучали с помощью аппаратно-программного комплекса, включающего в себя микроскоп Olympus BX 41, цифровой фотоаппарат Olympus C 5050 Z, фотоадаптер, плату цифровой кодировки видеосигналов и компьютер. Для морфометрии материала использовали оригинальную программу Morpholog Light [3]. Линейные показатели: диаметры лимфатических узелков (ЛУ) и их герминативных центров (ГЦ), ширина мантийной зоны (МЗ) — регистрировали с помощью создания «объекта-расстояния» между двумя точками (в микрометрах). Площадь сечения корковой зоны лимфатического узла определяли способом «наложения масок». Морфометрический подсчет производили в шести полях зрения каждого среза, анализировали шесть срезов с каждого объекта.

**Результаты и их обсуждение.** Подмышечные лимфатические узлы обеспечивают локальный иммунный ответ. Они расположены в месте слияния лимфатических сосудов от верхней конечности и латеральной стенки грудной клетки. Лимфатические узлы работают как фильтры в системе лимфообращения. На срезе препарата различают корковое и мозговое вещество. В корковом веществе лимфатических узлов содержатся округлые лимфатические узелки разных размеров, которые служат центрами продукции В-лимфоцитов (рис. 1). Корковое плато и паракортикальная зона лимфатических узлов являются лабильными Т-зависимыми образованиями. В мякотных тяжках мозгового вещества происходит дифференцировка плазмочитов.

В разные сроки после введения циклофосфана морфологическая конструкция подмы-

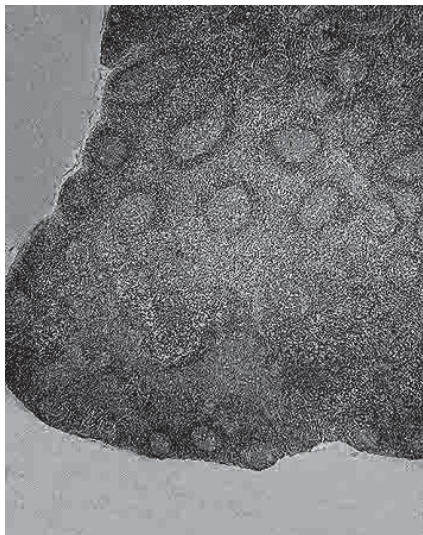


Рис. 1. Подмышечные лимфатические узлы контрольных половозрелых белых крыс. Окраска гематоксилин-эозином

печных лимфатических узлов неполовозрелых животных в целом сохраняла типичное строение. Однако на 7-е и 15-е сутки после введения цитостатика наблюдалось относительно слабое окрашивание препаратов гематоксилин-эозином. Граница между корковым и мозговым веществом видна неотчетливо. Контуры лимфатических узелков были «размыты», что, по-видимому, связано с нарушением обычного порядка насыщения В-лимфоцитами соответствующих зон лимфатических узлов после применения цитостатика циклофосфана. Размеры лимфатических узелков коркового вещества на 7, 15 и 30-е сутки наблюдения в опытной группе были меньше, чем в контроле на 7,34; 6,69 и 6,32 % соответственно. В последующие сроки обычная структура органа восстанавливалась, при этом отчетливо выявлялись корковое, мозговое вещество и паракортикальная зона. Лимфатические узелки с герминативными центрами не обнаруживались вплоть до 90-х суток после прекращения введения препарата, их размеры были значительно меньше сравниваемых контрольных показателей. Ширина мантийной зоны в лимфатических узелках лимфатических узлов у подопытных крыс не отличалась от контрольной. Маргинальная зона плохо контурировалась. Площадь сечения коркового вещества в лимфатических узлах у опытных и контрольных крыс достоверно не различалась.

У крыс половозрелого возрастного периода на 7-е сутки после введения циклофосфана в корковом веществе лимфатического узла выявлялись некрупные лимфатические узелки, содержащие мелкие герминативные центры. Средний диаметр лимфатических узелков у

подопытных животных в этот срок наблюдения составлял  $(153,07 \pm 0,46)$  мкм, что на 36,25 % меньше, чем в контроле. Количество герминативных центров также снижалось на  $(8,12 \pm 0,11)$  %. Их средний диаметр составил  $(43,82 \pm 0,52)$  мкм. На 15-е сутки наблюдения лимфатические узелки укрупнялись, их диаметры возрастали и достигали  $(222,63 \pm 6,06)$  мкм, однако этот показатель все еще был меньше, чем в контроле на 9,10 %. Герминативные центры становились значительно крупнее и по размеру от контрольных уже не отличались. Мантийная зона в контроле и опыте имела одинаковую ширину. В последующие сроки наблюдения (30, 90, 180 сут) морфометрические и морфологические характеристики лимфатических узелков лимфатических узлов от контроля существенно не отличались (рис. 2).

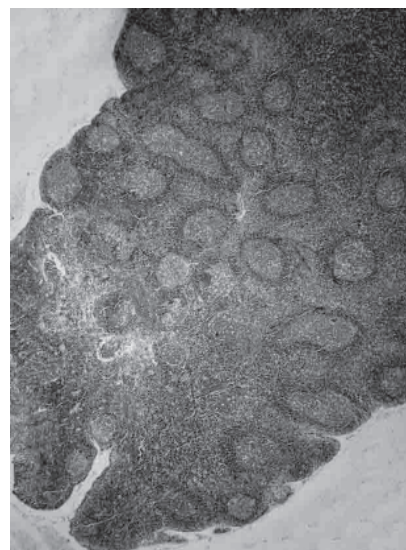


Рис. 2. Подмышечные лимфатические узлы половозрелых белых крыс через 30 сут после введения циклофосфана. Окраска гематоксилин-эозином

У крыс периода выраженных старческих изменений введение циклофосфана не оказывало значительного влияния на морфологические параметры подмышечных лимфатических узлов. Вместе с тем в корковом веществе отмечалось наличие некрупных лимфатических узелков с плохо выраженными герминативными центрами, количество которых на 7-е сутки после завершения курса введения циклофосфана было на 8,16 % меньше, чем в контроле. В ранние сроки опыта размеры лимфатических узелков в лимфатических узлах опытных животных были меньше контрольных на 23,12 % (7-е сутки) и 18,33 % (15-е сутки). В последующие сроки наблюдения достоверных различий по этому показателю не наблюдалось. Крупные герминативные центры в лимфатических узелках лимфатических уз-

лов, характерные для нормальной структуры узла, наблюдались, начиная с 30-х суток после прекращения введения циклофосфана. Герминативные центры на 7–15-е сутки наблюдения были существенно мельче, чем в контроле, на 24,49 и 16,14 % соответственно. На 30–180-е сутки эти показатели в эксперименте и контроле сравнивались. Ширина мантийной зоны в лимфатических узелках колебалась от 41,22 до 79,28 мкм и существенно не различалась у опытных и контрольных крыс.

Курсовое введение циклофосфана вызывает у крыс существенные сдвиги в содержании фибриногена (повышает на 48 %), возрастании гематокрита на 4 %, увеличении вязкости плазмы крови, снижении деформируемости эритроцитов (на 18–22 %) [4], воздействует на популяционный состав лимфоцитов [2, 5, 6] и печеночные клетки [7]. Обнаруженные изменения в лимфатических узлах, тем не менее, являются обратимыми.

Таким образом, в результате внутрибрюшинного введения циклофосфана в дозе 1 мг/кг в течение 10 дней крысам разных возрастных периодов постнатального онтогенеза

происходят следующие обратимые изменения микроструктуры подмышечных лимфатических узлов:

- временное сокращение количества лимфоцитов в органе вследствие нарушения процессов миграции, порядка заселения лимфатических узлов и возможный частичный цитоллиз лимфоцитов у неполовозрелых крыс на 7–15-е сутки после прекращения введения препарата;
- уменьшение диаметров лимфатических узелков коркового вещества на 7–15-е сутки наблюдения и уменьшение размеров герминативных центров у половозрелых и старых животных;
- восстановление морфоструктуры лимфатических узлов у животных всех возрастных групп на 30–180-е сутки после прекращения введения цитостатика в примененной дозировке.

В дальнейших публикациях планируется осветить вопросы взаимосвязи центральных и периферических органов иммунной системы с морфогенезом костей животных различных возрастных групп при иммуносупрессии.

#### Список литературы

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. Т. II. М.: Медицина, 2002. 688 с.
2. *Гусев Е.Ю., Поносков В.Л., Кеворков Н.Н.* Взаимосвязь клеточного и гуморального иммунного ответа на различные дозы эритроцитов барана у мышей. Иммунология 1991; СХП, 9: 271–273.
3. А. с. 9604. Компьютерная программа для морфометрических исследований «Morpholog». Овчаренко В.В., Маврич В.В. Зарегистр. 19.03.2004.
4. *Плотников М.Б., Маслов М.Ю., Алиев О.И., Васильев А.С., Тюкавкина М.А.* Реологический статус крыс при совместном введении циклофосфамида и антиоксидантного комплекса. Эксперим. онкология 2000; 22, 4: 228–230.
5. *Albers P., Perabo F.G., Melchior D.* Adjuvant chemotherapy in stage I and stage II testicular cancer. World J. Urol. 2001; Apr., 19 (2): 76–81.
6. *Sweeney C.J., Hermans B.P., Heilman D.K. et al.* Results and outcome of retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I embryonal carcinoma — predominant testis cancer. J. Clin. Oncol. 2000; Jan., 18 (2): 358–362.
7. *Кропачова К., Мишурова Е.* Индукция латентного повреждения печени циклофосфамидом. Иммунология 1989; СХП, 6: 756–758.

#### ЗМІНИ БУДОВИ ПАХВОВИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ БІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ЦИКЛОФОСФАНА

*С.А. Кащенко*

Вивчено морфологічні особливості лімфатичних вузлів білих щурів різних періодів постнатального розвитку після введення малих доз циклофосфану. Встановлено, що введення циклофосфану щурам різних вікових періодів постнатального онтогенезу викликає зворотні зміни в микроструктурі пахвових лімфатичних вузлів. Найбільш реактивними є зміни в лімфатичних вузлах статевонезрілих щурів.

**Ключові слова:** лімфатичні вузли, циклофосфан, імунна система.

#### VARIATIONS OF STRUCTURE OF AXILLARY LYMPH NODES AT WHITE RATS AFTER CYCLOPHOSPHANUM INTRODUCTION

*S.A. Kashchenko*

Morphological peculiarities of lymph nodes have been studied at white rats of different age periods postnatal development after cyclophosphanum introduction in small dose. It was established, that introduction cyclophosphanum to rats of different age periods of postnatal ontogenesis causes convertible changes in a microstructure of axillary lymph nodes. The most jet are changes in lymph nodes of preadolescent rats.

**Key words:** lymph nodes, cyclophosphanum, immune system.

Поступила 24.03.04

## ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЭПИЛЕПСИИ

*В.И. Сипитый, О.В. Кочин*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучена динамика морфологических и биохимических изменений в головном мозге крыс после формирования экспериментального пенициллинового эпилептического очага в ретролатеральном гиппокампе. Установлено, что морфологические изменения, обусловленные операционной травмой, регрессируют в первые три недели после операции с сохранением эпилептических изменений в виде склероза гиппокампа. Кроме того, отмечено изменение уровня адреналина и серотонина в стволе головного мозга.

**Ключевые слова:** *экспериментальный эпилептический очаг, гиппокамп, адреналин, серотонин.*

Распространенность эпилепсии в странах СНГ варьирует от 0,96 до 10,00 больных на 1 000 населения [1], в связи с чем данную патологию можно считать одним из самых распространенных заболеваний центральной нервной системы. Часто тяжелое течение эпилепсии приводит к резкому снижению работоспособности и социальной дезадаптации пациентов, превращаясь тем самым в серьезную социальную проблему.

Согласно литературным данным, консервативная терапия эпилепсии с применением противосудорожных средств эффективна в той или иной степени лишь у 60–70 % больных. У остальной части заболевание является фармакологически резистентным. Помощь данному контингенту больных при определенных условиях может быть оказана только путем хирургического вмешательства [2].

В последние годы все большее внимание уделяется применению трансплантации эмбриональной нервной ткани в комплексном хирургическом лечении больных эпилепсией [3, 4]. Однако механизмы биологического действия данного метода еще нуждаются во всестороннем экспериментальном изучении. В связи с этим возникает потребность моделирования данного вида патологии у лабораторных животных, причем необходимо формирование четко локализованного эпилептического очага, который впоследствии станет мишенью хирургического воздействия.

В качестве объекта исследования нами выбрана достаточно часто используемая пенициллиновая модель эпилептического очага, что обусловлено ее высокой надежностью и сравнительной легкостью выполнения.

Поскольку оперативное вмешательство сопровождается некоторой травмой головного мозга, возникает необходимость в дифференцировке травматических морфофункциональных и биохимических изменений от изменений собственно эпилептических, чтобы избежать неточностей в трактовке полученных результатов. В доступной литературе мы не обнаружили данных, касающихся сроков стихания травматических изменений, возникающих при моделировании эпилепсии, в связи с чем целью нашего исследования явилось определение данных сроков.

**Материал и методы.** Эпилепсию моделировали на крысах-самцах линии Вистар в возрасте 6 мес массой 200–250 г путем инъекции натриевой соли пенициллина в область правого дорзального гиппокампа. Для моделирования отбирали животных с исходной низкой аудиогенной судорожной готовностью. Отбор осуществляли путем звукового воздействия громкостью до 90 дБ в течение 3 мин с 3–4-кратным прозваниванием. Если судороги после данного воздействия не возникали, то животное использовали в эксперименте [5].

Скелетотопическими ориентирами на черепе животного служили венечный и стреловидный швы, брегма (точка пересечения указанных швов), а также ламбда (точка пересечения сагиттального и сигмовидного швов).

В условиях эфирного наркоза голову животного фиксировали в стереотаксической установке за верхние резцы и наружные слуховые проходы так, чтобы брегма находилась на 1 мм выше ламбды, а сагиттальная плоскость проходила строго через верхние резцы и стреловидный шов.

Линейный разрез мягких тканей длиной до 1,5 см в проекции сагиттального шва начинали в 0,5 см кзади от линии, проведенной через верхние края орбит. Кость скелетировали для достаточной визуализации брегмы и стреловидного шва.

Стереотаксические координаты гиппокампа определяли по атласу Fikova and Marsala (1967) на 3 мм каудальнее, на 2 мм латеральнее брегмы и на 3 мм вентральнее поверхности кости [6]. Фрезевое отверстие накладывали на 3 мм кзади от брегмы и на 2 мм правее стреловидного шва. Микроинъекцию раствора натриевой соли пенициллина осуществляли микроинъектором, жестко закрепленном на стереотаксическом аппарате, на глубину 3 мм в дозе 100 ЕД объемом 1 мкл со скоростью 0,5 мкл/мин. Согласно литературным сведениям [7], данная доза считается минимальной для возникновения эпилепсии во всех опытах. Затем иглу извлекали. Рану ушивали двумя узловыми швами.

Морфологию эпилептического очага и сопутствующих специфических изменений в гиппокампе животных изучали в сроки от 3 до 40 сут в микропрепаратах фронтальных срезов головного мозга, окрашенных по ван Гизон.

Кроме того, изучено содержание адреналина, норадреналина, дофамина и серотонина в стволе головного мозга крыс в те же сроки, а также содержание указанных веществ в цельном головном мозге методом колонковой спектрографии. Результаты биохимических исследований оценивали в соответствии с показателями содержания указанных веществ в головном мозге крыс контрольной группы, у которых описанным методом установлена низкая аудиогенная судорожная готовность и оперативные вмешательства не производились. Полученные нами данные, касающиеся норм содержания биогенных аминов в головном мозге крыс, совпадают с литературными [8].

**Результаты и их обсуждение.** После окончания действия наркоза у 80 % прооперированных животных возникали приступы тонико-клонических генерализованных судорог длительностью до 5 мин. Затем судороги спонтанно прекращались. Возникновение судорог сразу после операции можно считать одним из критериев эффективности хирургического вмешательства. На высоте судорог погибало до 5 % животных.

После операции у всех животных судороги провоцировали звуковым воздействием с помощью звонка громкостью 90 дБ в течение 2 мин. По нашим данным, при правильном выполнении оперативного вмешательства эффективность данной модели приближается к 100 %.

Морфологические и биохимические исследования мозга животных выполнены в сроки

от 3 до 40 сут. После введения пенициллина в области зубчатой извилины формируется полость, выполненная кровью (рис. 1).

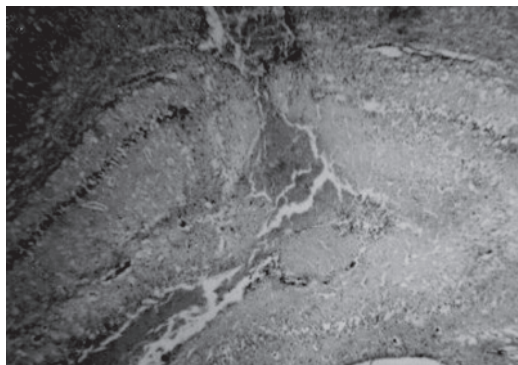


Рис. 1. Полость, выполненная кровью, в области поля СА1 правого гиппокампа и зубчатой извилины. 3-и сутки после инъекции пенициллина. Окраска по ван Гизон. х 100

Установлено, что острые травматические изменения в зоне введения регрессируют к 3–4-й неделе после операции, заменяясь глиальным рубцом (рис. 2). Снижение количества нейронов в полях СА1 и СА2 рострального гиппокампа на 20–30 % по сравнению с таковым в контрольной группе отмечалось после трехкратного вызывания судорог путем звукового воздействия. Снижение количества нейронов сопровождалось реактивным глиозом.

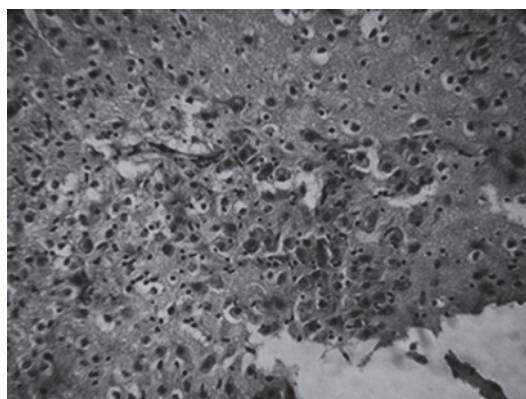


Рис. 2. Глиальный рубец в области введения раствора пенициллина. 20 сут после операции. Окраска по ван Гизон. х 400

Результаты исследования содержания биогенных аминов в цельном головном мозге крысы показали, что существует тенденция к некоторому повышению уровня дофамина, норадреналина и адреналина в сроки от 3 до 15 сут после операции. Содержание серотонина остается повышенным даже на 30-е сутки после операции (табл. 1).

В стволе головного мозга в сроки до 15 сут после операции отмечено появление адреналина, который в норме не определяется. По-

Таблица 1. Содержание основных биогенных аминов в цельном головном мозге крысы, нм/г

Основной биогенный амин	Норма	Срок после операции, сутки			
		10	15	20	30
Норадреналин	6,93±0,65	8,11±0,23	7,22±0,35	6,53±0,15	6,00±0,11
Адреналин	0,31±0,02	0,45±0,12	0,25±0,011	0,21±0,18	0,23±0,26
Дофамин	2,93±0,17	3,45±0,11	4,03±0,21	2,68±0,21	2,06±0,23
Серотонин	6,75±0,53	6,32±0,15	6,05±0,14	7,13±0,23	7,89±0,12

сле 15-х суток следы адреналина в стволе головного мозга уже не определялись. Присутствие адреналина в стволе головного мозга можно расценивать как реакцию на операционную травму. Содержание норадреналина и дофамина существенно не отклонялось от нормы за весь период наблюдения. Уровень серотонина после операции неуклонно повышался, достигнув на 30-е сутки 13,57 нм/г при норме (9,25±0,85) нм/г (табл. 2).

Перспективой данного исследования является разработка более эффективных методов хирургического лечения эпилепсии с использованием криоконсервированных эмбриональных клеток и клеток стромы костного мозга.

#### Выводы

1. Результаты морфологических и биохимических исследований мозга животных по-

Таблица 2. Содержание основных биогенных аминов в стволе головного мозга крысы, нм/г

Основной биогенный амин	Норма	Срок после операции, сутки			
		10	15	20	30
Норадреналин	8,12±1,12	7,85±0,11	7,32±0,31	6,85±0,15	6,72±0,27
Адреналин	0	0,21±0,06	0	0	0
Дофамин	3,32±0,85	5,54±0,24	4,11±0,07	3,02±0,22	2,37±0,16
Серотонин	9,25±0,85	10,58±0,33	12,03±0,24	13,22±0,12	13,57±0,26

Наблюдаемое повышение уровня серотонина может быть расценено как защитная реакция исходно нормально функционирующих медиаторных систем головного мозга на повышенную судорожную готовность. Известно, что активность корковых возбуждающих нейронов, играющих важную роль в формировании эпилептического процесса, регулируется ГАМК-ергическими интернейронами, активность которых, в свою очередь, подавляется с помощью норадренергических нейронов. Последние ингибируются терминалями серотонинергических нейронов, концентрация которых особенно высока в стволе головного мозга (в ядрах шва) [9, 10]. Следовательно, подавление эпилептической активности у лабораторных животных может обеспечиваться повышенной активностью ГАМК-ергических нейронов в результате снижения активности норадренергической системы под действием возросшей медиации серотонинергических нейронов.

#### Список литературы

1. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко Г.А. Эпилепсия: Руководство для врачей. К.: Книга-плюс, 2001. 168 с.
2. Шрамка М., Чхенкели А. Эпилепсия и ее хирургическое лечение. Братислава: Веда, 1990. 287 с.
3. Лалоногов О.А., Антоненко В.Г. Комбинированные методы нейрохирургического лечения эпилепсии у детей. Бюл. Укр. асоціації нейрохірургів 1998; 5: 102–103.

4. Пат. України 58539А. Спосіб хірургічного лікування епілепсії. Сіпітій В.І., Григорова І.А., Сторчак О.А. Кутовий І.О., Сенчук В.М., Чмут В.А., Кочін О.В. Заявл. 03.12.2002; опубл. 15.07.2003, бюл. 7.
5. Попова Э.Н., Яхин Ф.А. Изменение структуры нейронов, глиальных клеток и капилляров при аудиогенной эпилепсии. Казан. мед. журн. 1997; LXXVIII, 3: 182–184.
6. Буреш Я., Петрань М., Захар И. Электрофизиологические методы исследования. М.: Изд-во иностран. лит-ры, 1962. 456 с.
7. Михайлов И.Б., Гузева В.И., Мельникова Н.В. Ксантуреновая кислота тормозит активность экспериментального эпилептического очага в гиппокампе крыс. Эксперим. и клин. фармакология 1997; 60, 2: 7–9.
8. Сергиенко Н.Г., Грищенко В.И., Логинова Г.А. Биогенные амины и возбудимость головного мозга. К.: Наукова думка, 1992. 145 с.
9. Бехтерева Н.П., Камбарова Д.К., Поздеев В.К. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга. Л.: Медицина, Ленинград. отд-е, 1978. 239 с.
10. Буреш Я., Бурешова О. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа, 1991. 399 с.

#### ДИНАМІКА МОРФОЛОГІЧНИХ І БІОХІМІЧНИХ ЗМІН В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ЕПІЛЕПСІЇ

*В.І. Сіпітій, О.В. Кочін*

Вивчено динаміку морфологічних та біохімічних змін у головному мозку щурів після формування експериментального пеніцилінового епілептичного вогнища у ростральному гіпокампі. Встановлено, що морфологічні зміни, які зумовлені операційною травмою, регресують у перші три тижні після операції зі збереженням суто епілептичних змін у вигляді склерозу гіпокампа. Крім того, відмічена зміна рівня адреналіну та серотоніну у стовбурі головного мозку.

**Ключові слова:** експериментальне епілептичне вогнище, гіпокамп, адреналін, серотонін.

#### MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL CHANGES DYNAMICS IN RAT'S BRAIN DURING EPILEPTIC SIMULATION

*V.I. Sipity, O.V. Kochin*

Morphological and biochemical changes dynamics in rat's head brain after formation of experimental epileptic penicillinic center in rostral hippocampus has been studied. It was established, that the morphological changes caused by an operational trauma, regress in the first three weeks after operation with preservation of only epileptic changes as a hippocampus sclerosis. The change of adrenaline and serotonin level in rat's truncus cerebri has been ascertained.

**Key words:** experimental epileptic center, hippocampus, adrenaline, serotonin.

*Поступила 20.01.04*

## ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ БЕЛКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

*Т.В. Горбач*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Показано, что при экспериментальном гломерулонефрите увеличивается содержание модифицированных белков в сыворотке крови, цитоплазматических мембранах нефро- и гепатоцитов. Предполагается, что перекисное окисление белков лежит в основе механизма развития метаболических нарушений при гломерулонефрите.

**Ключевые слова:** *экспериментальный гломерулонефрит, окисленные белки, перекисная модификация белков.*

При различных формах гломерулонефрита отмечаются разнообразные нарушения белкового, электролитного, углеводного и липидного обменов, обусловленные структурно-функциональными нарушениями в клеточных мембранах [1, 2]. Установлено, что повреждение мембран при гломерулонефрите вызвано действием ряда факторов, среди которых наиболее важное значение имеет чрезмерная активация перекисного окисления липидов [3, 4]. Показано, что патологическая активация перекисного окисления липидов, влияющая на дезорганизацию липидной фазы мембран, приводит к нарушению внутриклеточного гомеостаза. Известно, что активные формы кислорода, которые образуются в организме в норме и при патологии, могут вызывать окислительную деструкцию не только липидов, но и белков [5]. R. T. Dean с соавт. [6] считают, что в состоянии окислительного стресса активные формы кислорода в первую очередь повреждают белки цитоплазматических мембран, что может привести к гибели клетки. В то же время перекисное окисление белков при гломерулонефрите не исследовалось, хотя именно понимание этого процесса могло стать «ключом» к изучению механизма развития метаболических нарушений.

Целью нашей работы явилось изучение интенсивности перекисной модификации белков в динамике экспериментального гломерулонефрита.

**Материал и методы.** Эксперименты проведены на крысах-самцах популяции Вистар массой 150–180 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Гломерулонефрит моделировали путем однократного введения нефротоксической сыворотки в дозе 1,5 мл на 100 г массы тела животного [7]. Титр антипочечных антител сыворотки в реакции пассивной геммагглютинации составлял 1:2560, в реакции связывания комплемента — 1:1280. Животных выводили из эксперимента на 4, 8, 12, 20-е су-

тки после введения нефротоксической сыворотки. Содержание модифицированных белков определяли в сыворотке, а также в мембранах гепато- и нефроцитов. Мембранные фракции получали путем дифференциально-центрифугирования [8]. Для оценки интенсивности окисления белков в сыворотке крови и тканях применяли метод, основанный на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием производного 2,4-динитрофенилгидразона [9]. Контрольной группой были животные, которым вместо нефротоксической сыворотки вводили физиологический раствор.

**Результаты.** Как видно из полученных данных (таблица), у животных контрольной группы в сыворотке крови и плазматических мембранах обнаружены модифицированные белки, причем это преимущественно производные нейтральных белков. Как в тканях, так и в плазматических мембранах содержание окисленных белков основного характера почти в 10 раз ниже, чем содержание нейтральных. Следовательно, белки с высоким содержанием лизина, аргинина, гистидина более устойчивы к окислению, чем белки с высоким содержанием серина, тирозина, глицина. По всей видимости, наиболее устойчивы к перекисному окислению гистоны со средней молекулярной массой 10 000 (богатые лизином) и 20 000 (богатые аргинином), апопротеины В (высокое содержание аргинина и лизина) и Е (высокое содержание аргинина). В значительной степени подвержены окислению трансферрин (высокое содержание глицина и тирозина), апопротеины А1 и С1.

На 4-е сутки эксперимента (латентная стадия процесса) достоверное увеличение содержания окисленных белков отмечается в сыворотке крови (где повышается уровень окисленных нейтральных и основных белков) и в мембранах нефроцитов.

*Содержание окисленных белков в сыворотке крови, мембранах нефроцитов и гепатоцитов крыс при экспериментальном гломерулонефрите, у. е./г белка*

Срок исследования, сутки	Окисленные белки	
	нейтральные	основные
	<i>В сыворотке крови</i>	
Контроль	14,51±1,03	1,38±0,11
4-е	20,11±1,22*	1,58±0,08
8-е	36,83±1,03*	2,06±0,07*
12-е	30,15±1,12*	1,75±0,08*
20-е	24,13±1,06*	1,42±0,07
	<i>В мембранах нефроцитов</i>	
Контроль	2,15±0,09	0,43±0,02
4-е	4,33±0,19*	0,51±0,02
8-е	6,41±0,19*	0,68±0,03*
12-е	5,00±0,11*	0,53±0,02*
20-е	3,54±0,12*	0,47±0,01
	<i>В мембранах гепатоцитов</i>	
Контроль	1,28±0,01	0,14±0,01
4-е	1,57±0,11	0,09±0,01
8-е	3,09±0,06*	0,15±0,01
12-е	2,75±0,09*	0,11±0,01
20-е	1,52±0,01	0,12±0,01

*Примечания:* 1. n=30.

2. \* Достоверность различий показателей по сравнению с контролем.

На 8-е сутки после введения нефротоксической сыворотки (разгар заболевания) в сыворотке крови отмечается достоверное увеличение концентрации окисленных белков нейтрального и основного характера, причем в большей мере увеличивается уровень модифицированных белков нейтрального характера (более чем в 2 раза). Изменения такого же характера происходят в мембранах нефроцитов. В мембранах гепатоцитов выявляется достоверное увеличение только уровня модифицированных белков нейтрального характера.

На 12-е сутки эксперимента (подострый период) отмечается некоторое снижение содержания окисленных белков по сравнению с их содержанием на 8-е сутки, особенно в мембранах нефроцитов. Однако концентрация окисленных белков как в сыворотке крови, так и в плазматических мембранах остается выше, чем у животных контрольной группы. В мембранах нефроцитов в этот период увеличено содержание окисленных белков нейтрального и основного характера, а в сыворотке крови и мембранах гепатоцитов повышено

в основном содержание окисленных белков нейтрального характера.

На 20-е сутки после введения нефротоксической сыворотки практически у всех животных исчезают клинические проявления заболевания (нормализуется давление, прекращается протеинурия, исчезают отеки, нормализуется лейкоцитарная формула). Однако в этот период, как видно из полученных данных, содержание окисленных белков нейтрального характера в сыворотке крови остается повышенным почти в 2 раза, в мембранах нефроцитов — в 1,5 раза. Нормализуется содержание окисленных белков только в мембранах гепатоцитов. Как видно из данных проведенного эксперимента, активация перекисного окисления белков имеет место во все изучаемые сроки после введения нефротоксической сыворотки, наиболее высокий уровень окисления отмечается в мембранах нефроцитов.

**Обсуждение.** Изучению процессов перекисной модификации белков при развитии патологических процессов, в частности гломерулонефрита, уделяется мало внимания. В то же время почки — это орган, функция которого на 100 % определяется состоянием мембран. Содержание белка в мембранах, как правило, выше содержания в них липидов. Агрегация и адгезия, обмен информацией между клетками, восприятие специфических химических и физических стимулов, транспорт через мембрану молекул и ионов — все эти процессы зависят от состояния мембранных белков. К функционально активным белкам, локализованным на наружной поверхности плазматической мембраны, относятся также рецепторы гормонов, цитамин, некоторые ферменты. Следовательно, модификация белков плазматических мембран может привести к существенным нарушениям функционирования транспортных систем, понижению чувствительности к гормонам, цитокинам, т. е. к значительным нарушениям метаболизма. Известно, что при заболеваниях почек, в том числе и при гломерулонефрите, активируется перекисное окисление липидов [10]. В частности, ранее в наших работах показано, что уже в латентной стадии экспериментального гломерулонефрита в нефро- и гепатоцитах отмечается достоверное увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов [11]. Как видно из полученных данных, в этот же период активируются и процессы перекисного окисления белков. Модификация белковых и липидных компонентов, по-видимому, приводит к нарушению их взаимодействия, т. е. к дестабилизации мембран и, как следствие, к развитию функциональных нарушений в органах, способствующих прогрессированию заболевания.

Белки сыворотки крови выполняют транспортную функцию. Их модификация при развитии гломерулонефрита, по-видимому, приводит к нарушению доставки в ткани гормонов, жирных кислот, минералов, что вызывает прогрессирование заболевания. Перекисное окисление белковой компоненты транспортных форм липидов может привести к нарушению их катаболизма, что, вероятно, является одной из причин отмечаемой многими авторами дислипотеидемии при гломерулонефрите.

Данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что в мембранах гепатоцитов в разгар заболевания относительное увеличение содержания окисленных белков меньше, чем в нефроцитах и сыворотке крови. По-видимому, это связано с более высоким содержанием в этом органе (по сравнению с другими тканями) витамина Е, являющегося

мощным антиоксидантом. Можно предположить, что при развитии экспериментального гломерулонефрита метаболические нарушения в печени менее выражены, чем в почках. Мы полагаем, что дальнейшее изучение вопроса приблизит нас к пониманию механизмов нарушений многих метаболических процессов при гломерулонефрите.

#### Выводы

1. На 8-е сутки после введения нефротоксической сыворотки увеличивается перекисное окисление белков сыворотки крови и цитоплазматических мембран нефро-, гепатоцитов.

2. Степень активации перекисного окисления белков наиболее высокая в мембранах нефроцитов.

3. Перекисное окисление белков может быть одной из причин развития метаболических нарушений при гломерулонефрите.

#### Список литературы

1. *A Meguid El Nahas*. Plasticity of kidney cells: Role in kidney remodeling and scarring. *Kidney International* 2003; 64: 1553–1563.
2. *Бельська О.А., Балчевцева І.В., Толстикова О.В., Педенко О.В.* Характеристика дисметаболических порушень та їх корекція у дітей з гломерулонефритом. Актуальні проблеми нефрології: Зб. наук. праць, вип. 6. І нац. з'їзд нефрологів України. К., 2001: 104–106.
3. *Bin Yang, Timothy S. Johnson, John L. Naylor, Bart Wagner*. Effects of caspase inhibition on the progression of experimental glomerulonephritis. *Kidney International* 2003; 63: 2050–2064.
4. *Пиріг Л.А., Дудар І.А.* Дисліпідемія при гломерулонефриті (нефротичному синдромі) та її значення для прогресування захворювань нирок. *Врач. практика* 2000; 2: 13–21.
5. *Троицкий Г.В.* Дефективные белки. Постсинтетическая модификация. К.: Наукова думка, 1991. 228 с.
6. *Dean R.T., Hunt I.V., Craut A.T.* *Free Radical. Biol. Med.* 1991; 11, 12: 161–165.
7. *Саркисов Д.С., Ремизов П.И.* Воспроизведение болезней человека в эксперименте. М.: Медгиз., 1960. 780 с.
8. *Финдлей Дж., Эванс У.* Биологические мембраны. Методы. М.: Мир, 1990. 423 с.
9. *Дубинина Е.Е., Бурмистрова Р.О., Хадив Д.А.* Окислительная модификация белка сыворотки крови человека, методы ее определения. *Вопросы мед. химии* 1995; 41, 1: 24–26.
10. *Appel G.* Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney International* 1991; 39: 164–183.
11. *Горбач Т.В., Жуков В.И., Козин Ю.И.* Структурно-метаболические механизмы формирования гломерулонефритов. Белгород: Полисинтез, 2003. 170 с.

#### ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ БІЛКІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІ

*Т.В. Горбач*

Показано, що при експериментальному гломерулонефриті збільшується вміст модифікованих білків у сироватці крові та у мембранах нефро- і гепатоцитів. Зроблено припущення, що перекисне окиснення білків є складовою частиною механізму розвитку метаболічних порушень при гломерулонефриті.

**Ключові слова:** експериментальний гломерулонефрит, окислені білки, перекисна модифікація білків.

#### THE PROTEIN'S PEROXIDATION DURING EXPERIMENTAL GLOMERULONEPHRITIS

*T.V. Gorbach*

It was shown, that the modifycate protein's concentration in the rat's serum, nephrocyte's and hepatocyte's membranes was increased during experimental glomerulonephritis. The authors made the conclusion, that the protein's peroxidation plays a significance role at the disturbance of metabolism during experimental glomerulonephritis.

**Key words:** experimental glomerulonephritis, oxidate proteins, protein's peroxidate modification.

Поступила 24.02.04

## ПРОФИЛАКТИКА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И НАРУШЕНИЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ

*Н.А. Клименко, А.Г. Костенко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучено влияние определенного комплекса антиоксидантов на состояние свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в печени и крови при воздействии ионизирующей радиации. Предварительное введение антиоксидантов перед массивным облучением выявляло существенный протективный эффект.

**Ключевые слова:** ионизирующее излучение, свободнорадикальное окисление, антиоксиданты, печень, кровь.

Известно, что устойчивость организма к радиации зависит от многих причин: от характера лучей, дозы, радиочувствительности облученных тканей, исходного состояния и реактивности организма в момент облучения, характера питания и т. д. [1, 2]. Указанные обстоятельства диктуют необходимость применения средств защиты и коррекции радиационных повреждений. Существуют и активно используются в практике средства защиты от радиации, созданные с учетом физических особенностей ионизирующих излучений и характеристик противолучевых материалов [3].

Воздействие ионизирующих излучений в целом подчиняется закономерностям, общим для всех видов радиации. Существуют два вида физической защиты от радиации — расстоянием и экранированием. Но самая совершенная защита не может полностью решить проблему. Необходимы другие средства, в частности лекарственные.

Корригирующими способами негативных биологических эффектов радиационного загрязнения могут быть малотоксичные высокоэффективные препараты природного происхождения, способные улучшить клеточный метаболизм, усилить продукцию энергии, снизить концентрацию свободных радикалов, гидроокисей и перекиси [4, 5].

Из данных литературы известно, что некоторые химические соединения обладают радиозащитными свойствами (цистеин, группа азидов, нитрилов, цистамин) [6]. Были обнаружены радиозащитные эффекты серотонина, меланина, мексамина и многих других веществ (гистамин, адреналин, резерпин, окись углерода) [7]. Наиболее эффективными радиопротекторами оказались вещества, содержащие серу (амиотиолы и меркаптоалкиламины), а также индомелалкиламины, биогенные амины, не содержащие серы. Проблема изы-

скания защитных средств против повреждающего действия ионизирующего излучения остается одной из наиболее актуальных в медицине.

Целью данного исследования явилось изучение влияния определенного комплекса антиоксидантов (АО) на свободнорадикальное окисление и антиоксидантную защиту при введении до воздействия радиации.

**Материал и методы.** Исследования выполнены на 67 крысах линии Вистар массой 180–210 г. Животных подвергали общему фракционному  $\gamma$ -облучению с помощью  $\gamma$ -кобальтовой пушки «Агат-2» (изотоп  $Co^{60}$ ) в суммарной дозе 7 Гр в течение трех дней: 1-й день — 2,5 Гр; 2-й — 2,5 Гр и 3-й — 2,0 Гр. Проведены три серии опытов: 1-я — интактные животные; 2-я — животные, подвергавшиеся облучению; 3-я — животные, получавшие комплекс АО, после чего подвергавшиеся облучению. Через сутки после окончания облучения на фоне гексеналового наркоза шприцем отбирали кровь из сердца и после забоя животного извлекали печень. В состав комплекса АО входили вточной дозе:  $\beta$ -каротин — 5 мг/кг;  $\alpha$ -токоферол — 20 мг/кг; аскорутин — 50 мг/кг. Комплекс вводили на протяжении шести месяцев (12 дней каждого месяца).

Об относительном уровне вторичных продуктов перекисного окисления липидов судили по накоплению в печени и крови малонового диальдегида (МДА), который определяли методом Ю.А. Владимирова и А.И. Арчакова [7]. Активность каталазы определяли методом О.Р. Архиповой [8], активность супероксиддисмутазы (СОД) — методом, описанным О.О. Брусовым и др. [9]. Определяли также спонтанный гемолиз эритроцитов [10], содержание свободного холестерина [11], церулоплазмينا [12] и диеновых конъюгат (ЛПНП, ЛПОНП) [13] в сыворотке крови.

**Результаты и их обсуждение.** При введении комплекса АО наблюдалась тенденция к нормализации в тканях печени содержания МДА до и после инкубации, активности каталазы и СОД (табл. 1).

В крови концентрация диеновых конъюгат и спонтанный гемолиз эритроцитов сохраняли значения на уровне облучения, но концентрация МДА до и после инкубации имела четкую тенденцию к нормализации (табл. 2). Активность каталазы крови, концентрации церулоплазмينا и холестерина приближались к норме (табл. 3). Однако активность СОД была на уровне показателей при облучении, что указывало на повышенную продукцию супероксиданионрадикала.

Таким образом, предварительное введение АО перед массивным  $\gamma$ -облучением оказывало существенный протективный эффект. По-видимому,  $\beta$ -каротин, имея системы двойных связей, может быть субстратом для перекисного окисления липидов, что ограничивало действие активных форм кислорода на жирные полиненасыщенные кислоты мембранных липидов. Аскорбиновая кислота, рутин, токоферол, очевидно, создавали антиоксидантную цепь переноса восстановительных эквивалентов и сами были способны ингибировать активные формы кислорода. В результате в организме образовывался стойкий запас этих АО, которые при необходимости могли подвергаться большей мобилизации. Извест-

*Таблица 1. Изменение показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в печени крыс при воздействии радиации*

Показатель	Серия эксперимента		
	1-я (n=10)	2-я (n=10)	3-я (n=14)
Концентрация МДА, мкмоль/кг			
до инкубации	76,40±1,17	123,30±2,22 p<0,01	92,80±2,16 p, p <sub>1</sub> <0,01
после инкубации 1,5 ч	82,40±1,34	146,80±2,28 p<0,01	107,50±2,19 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,02
Прирост МДА за время инкубации			
мкмоль/кг	6,00±0,39	23,50±0,85 p<0,01	14,70±0,82 p<0,05
%	7,8	19,0	15,1
Активность каталазы, ед. акт.	7,85±0,12	3,73±0,15 p<0,01	5,74±0,13 p, p <sub>1</sub> <0,01
Активность СОД, ед. акт.	1,42±0,14	2,38±0,20 p<0,01	1,910±0,21 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,05

*Примечание.* Здесь и в табл. 2, 3 достоверность различий показателей: p — по сравнению с 1-й серией опытов; p<sub>1</sub> — 3-й и 2-й серий опытов. Значения p и p<sub>1</sub> больше 0,05 не приведены.

*Таблица 2. Изменение показателей свободнорадикального окисления в крови крыс при воздействии радиации после введения комплекса антиоксидантов*

Показатель	Серия эксперимента		
	1-я (n=10)	2-я (n=10)	3-я (n=14)
Концентрация МДА, мкмоль/л			
до инкубации	4,92±0,39	8,20±1,45 p<0,01	5,81±1,14 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,05
после инкубации 1,5 ч	5,87±0,34	10,56±2,25 p<0,01	7,05±0,82 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,05
Прирост МДА за время инкубации			
мкмоль/л	0,95±0,05	2,36±0,15 p<0,01	1,24±0,02 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,01
%	19,3	28,7	20,0
Концентрация конъюгат ЛПНП+ЛПОНП, мкмоль/л	30,37±1,28	40,80±3,0 p<0,01	36,50±3,34 p<0,05
Содержание холестерина, мкмоль/л	1,46±0,13	2,58±0,06 p<0,01	1,46±0,14 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,01
Спонтанный гемолиз эритроцитов, %	7,37±0,80	11,08±1,54 p<0,01	10,19±1,34 p<0,01

Таблица 3. Изменение показателей антиоксидантной защиты в крови крыс при воздействии радиации после введения комплекса антиоксидантов

Показатель	Серия эксперимента		
	1-я (n=10)	2-я (n=10)	3-я (n=14)
Активность каталазы, ед. акт.	2,10±0,39	1,23±0,03 p<0,01	1,85±0,34 p, p <sub>1</sub> <0,01
Активность СОД, ед. акт.	1,08±0,09	1,63±0,18 p<0,01	1,77±0,12 p<0,03
Содержание церулоплазмина, мг/л	302,5±16,3	206,40±14,15 p<0,02	281,9±11,3 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,05

но, что β-каротин и токоферол обладают протективными свойствами в отношении генома, а β-каротин, превращаясь в активные формы витамина А, способствует пролиферации и дифференциации камбиальных клеток. Последнее весьма существенно для поврежденных клеток, которые в процессе пролиферации подвергаются апоптозу.

#### Выводы

1. Предварительное введение комплекса антиоксидантов на протяжении шести месяцев (12 дней каждого месяца) оказывает существенное профилактическое действие на проок-

сидантно-антиоксидантный статус при облучении, что проявляется тенденцией к нормализации концентрации малонового диальдегида до и после инкубации, активности каталазы и супероксиддисмутазы в тканях печени, концентрации малонового диальдегида до и после инкубации и активности каталазы в крови.

2. В крови концентрация церулоплазмина, холестерина и активность каталазы приближаются к норме, вероятно, в результате того, что комплекс антиоксидантов увеличивает антиоксидантный потенциал в организме, который при воздействии радиации подвергается большей мобилизации.

#### Список литературы

1. Лисовский И.В., Черняк С.И. Прогноз ближайших и отдаленных последствий ионизирующего излучения: Обзор литературы. Военно-мед. журн. 1998; 2: 44–46.
2. Morgan K.S. The different of low-level radiation. Health. Phys. 1989; 56: 964–970.
3. Барабой В.А., Горчакова Н.О., Хмельвский Ю.В. Корекція променевих уражень, спричинених низькоінтенсивним опроміненням за допомогою антиоксидантів. Укр. біохім. журн. 1994; 66, 6: 3–22.
4. Kigsberg J.B., Minenko V.E., Buglova E.E. Radiation effect on the population of Belarus after the Chernobyl accident and the prediction of stochastic effect. World Health Statistics Quarterly 1996; 1, 49: 58–61.
5. Ben-Amotz, Yatsit S., Sela M. et al. Effect of natural beta-carotene supplementation in children to radiation from the Chernobyl accident. Radiat. and Environm. Biophys. 1998; 3, 37: 187–193.
6. Мамаджанов Т.М. Спонтанная двигательная активность и физическая выносливость крыс при острой лучевой болезни, развивающейся на фоне применения радиопротекторов. Радиобиология 1990; 30, 4: 522–523.
7. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 236 с.
8. Архипова О.Г. Методы исследования в профпатологии. М.: Медицина, 1988. 207 с.
9. Брусов О.С., Герасимов А.М., Панченко Л.Ф. Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на автоокисление адреналина. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1976; 1: 33–35.
10. Спиричев В.Б., Матусик И.И., Бонштейн Л.М. Витамин Е. Эксперим. витаминология. Минск: Наука и техника, 1979: 18–57.
11. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник; Под ред. В.В. Меншикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
12. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. Минск: Беларусь, 1976: 216–220.
13. Воскресенский О.Н., Дельва В.А., Дудченко М.А. Методы диагностики метаболических нарушений при атеросклерозе и дифференцированное применение противоатеросклеротических средств: Метод. рекомендации. Полтава, 1982. 26 с.

#### ПРОФІЛАКТИКА ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ І ПОРУШЕНЬ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ

М.О. Клименко, А.Г. Костенко

Вивчено вплив певного комплексу антиоксидантів на стан вільнорадикального окиснення та оксидантного захисту при дії іонізуючої радіації. Попереднє введення антиоксидантів перед масивним опроміненням виявляло суттєвий протективний ефект.

**Ключові слова:** іонізуюче опромінення, вільнорадикальне окиснення, антиоксиданти, печінка, кров.

## PREVENTION OF FREE RADICAL OXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENSE UNDER IONIZED RADIATION INFLUENCE

*N.A. Klimenko, A.G. Kostenko*

The influence of definite antioxidant complex on free radical oxidation and antioxidant defense under ionized radiation influence has been studied. The preliminary introduction of antioxidants before massive irradiation has been found out the essential protective effect.

**Key words:** *ionized radiation, free radical oxidation, antioxidants, liver, blood.*

*Поступила 11.02.04*

## СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ УЛЬТРАЗВУКА И ЭЛЕКТРОКОАГУЛЯЦИИ НА ПЕЧЕНЬ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

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

Экспериментально исследованы две группы крыс, у которых произведена сравнительная характеристика реакций ткани печени на 1, 3, 7-е сутки при воздействии диатермокоагуляции и ультразвука. Показано, что применение ультразвука приводит к меньшей активации процессов перекисного окисления липидов и на 7-е сутки исследуемые показатели возвращаются к норме.

**Ключевые слова:** *перекисное окисление липидов, печень, ультразвук, хемиллюминесценция, электрокоагуляция.*

В 60-х гг. XX в. впервые были сформулированы представления о возможности возникновения и развития реакции свободнорадикального окисления в биологических системах. Эти представления базировались на детально разработанной к тому времени теории жидкофазного окисления углеводов [1, 2]. Идея о ведущей роли реакций свободнорадикального окисления в липидной фазе биологических мембран, называемых также реакциями перекисного окисления липидов (ПОЛ), первоначально была выдвинута для двух патологических состояний — лучевой болезни и злокачественного роста. В последующие годы список патологий, в патогенезе и этиологии которых предполагали вовлечение активации процессов ПОЛ, был существенно расширен и в него были включены: токсикозы, возникающие при действии галогеналканов, токсическое действие гиперболической оксигенации и озона, Е-авитаминоз, гипер- и гиповитаминозы D, ишемические и реоксигенационные повреждения, гемолитические анемии, стрессорные расстройства и т. д.

Благодаря наличию множества ответственных функций плазматическая мембрана оказывает регулирующее влияние на внутриклеточные процессы, поэтому нарушение ее функции может играть решающую роль в судьбе клетки. В связи с выполняемой мембраной барьерной функцией реакция ее на

экстремальные воздействия может быть иной, чем у других органоидов. Известно, что стрессовые состояния приводят к локальным нарушениям внутриклеточных мембран. В отличие от этого повреждение любого компонента плазматической мембраны может иметь существенные последствия и оказывать влияние на жизнедеятельность всей клетки. Одним из последствий изменения состояния липидного бислоя мембраны может явиться нарушение скорости липоперекисобразования [1, 3–5]. Таким образом, изучение состояния клеточной мембраны при воздействии экстремальных факторов является актуальной задачей.

Целью данной работы явилось изучение процессов ПОЛ в эксперименте на животных под воздействием ультразвука и электрокоагуляции.

**Материал и методы.** Для решения поставленных задач на базе ХНУ им. В.Н. Каразина проведены экспериментальные работы на 12 половозрелых крысах-самцах, включавшие в себя сравнительную характеристику реакции тканей печени на 1, 3, 7-е сутки при использовании диатермокоагуляции и ультразвука.

Для этих целей были использованы реакция с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) и хемиллюминесцентные методы исследования.

Для определения уровня ПОЛ ткань печени крыс гомогенизировали в 100 ммоль трис-НСl-буфере (рН=7,4) и фильтровали через

нейлоновую ткань [2]. Уровень ПОЛ в ткани печени и сыворотке крови определяли по концентрации ТБК согласно методу [4, 7].

**Результаты и их обсуждение.** Как видно из данных табл. 1, электрокоагуляция приводит к значительно большей активации процессов ПОЛ на 1-е сутки как в зоне нанесения повреждения, так и в интактной ткани печени (в 2,2 и 1,6 раза соответственно в сравнении с контролем). При ультразвуковом повреждении эти показатели значительно ниже (в 1,6 и 1,3 раза), что свидетельствует о более щадящем его воздействии на ткань печени. На 3-и сутки наблюдения уровень ТБК в интактной ткани печени, на которую оказывали ультразвуковое воздействие, возвращался к норме. В то же время концентрация ТБК в интактной ткани печени, которая подвергалась электрокоагуляции, в эти сроки больше нормы в 1,3 раза, а к норме возвращалась лишь на 7-е сутки. Уровень ПОЛ соответствовал норме как в интактной ткани, так и в той области, которая подвергалась ультразвуковому воздействию, а в области, которая подвергалась электрокоагуляционному воздействию, уровень ПОЛ выше нормы в 1,2 раза. Следовательно, электрокоагуляция приводит к более выраженному поражению ткани по сравнению с ультразвуком, при этом процессы нормализации ПОЛ протекают значительно медленнее.

В целях изучения общей реакции организма на различные виды воздействия определена концентрация ТБК в сыворотке крови крыс. Установлено, что на 1-е сутки эксперимента эти показатели превышают норму при обоих видах воздействия, по-видимому, вследствие выхода продуктов ПОЛ с поврежденной ткани печени в кровяное русло. Но при ультразвуковом

воздействии этот показатель меньше, чем при электрокоагуляции, и возвращается к норме на 3-и сутки, тогда как после электрокоагуляции в эти сроки он больше нормы в 1,8 раза и снижается до нормы только на 7-е сутки (табл. 2).

Если уровень ТБК дает информацию о количестве конечных продуктов ПОЛ, то интенсивность хемилюминесценции (ХЛ), индуцированной  $Fe^{2+}$ , пропорциональна количеству свободных радикалов в биологическом объекте и, таким образом, дает информацию о начальном этапе активации ПОЛ. ХЛ, индуцированная  $H_2O_2$ , позволяет оценить стойкость биологического объекта до перекисного окисления, которое зависит от многих факторов и в первую очередь от мощности антиоксидантных систем, которые уничтожают перекиси.

При патологических уровнях ПОЛ изменяется спектр ненасыщенных липидов в мембранах клеток, уменьшается вязкость мембран, а это приводит к изменению физико-химических характеристик микроокружения ферментов, которые встроены в мембрану, и к уменьшению их активности. Кроме того, возможно непосредственное повреждение молекул белка, в том числе и ферментов, а также антиоксидантов липидными радикалами [4]. А эти изменения, в свою очередь, могут активировать процессы ПОЛ.

Характер разных моментов процесса ПОЛ в печени, исследованной методом ХЛ, указывает на то, что при воздействии ультразвуком и электрокоагуляцией активируется возникновение свободных радикалов в ткани органа (ХЛ, стимулированная  $Fe^{2+}$ ), уменьшается стойкость к перекисному окислению (ХЛ, стимулированная  $H_2O_2$ ) (табл. 3).

Таблица 1. Концентрация ТБК в ткани печени в зависимости от условия эксперимента, нмоль/г ткани

Условие эксперимента	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Контроль	3,9±0,2	3,8±0,1	3,9±0,1
Место воздействия ультразвука	6,3±0,5	5,2±0,3	3,9±0,3*
Место, не подверженное воздействию ультразвука	5,1±0,4	3,8±0,2*	4,0±0,3*
Место воздействия электрокоагуляции	8,6±0,6	6,2±0,4	4,8±0,2
Место, не подверженное воздействию электрокоагуляции	6,2±0,4	4,2±0,2	4,1±0,3*

Примечание. Здесь и в табл. 2–4 \*  $p > 0,05$  погрешность недостоверности по сравнению с контролем.

Таблица 2. Концентрация ТБК в сыворотке крови крыс в зависимости от условий эксперимента, нмоль/мл

Условие эксперимента	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Контроль	3,1±0,1	2,9±0,1	2,9±0,1
Воздействие ультразвука на печень	4,5±0,2	3,1±0,2*	3,2±0,1*
Воздействие электрокоагуляции на печень	6,6±0,5	5,1±0,3	3,0±0,2*

Таблица 3. Интенсивность ХЛ печени (нативная часть) в зависимости от условий эксперимента

Условие эксперимента	Fe <sup>2+</sup>			H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		
	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Контроль	186±13	195±19	179±17	631±49	587±54	618±53
Воздействие ультразвука на печень	862±75	317±22	201±16*	1495±123	623±77*	679±52*
Воздействие электрокоагуляции на печень	1438±124	893±72	697±59	2387±197	1981±162	1270±113*

При этом показатели ПОЛ, изученные ХЛ методом, возвращаются к норме только в случае воздействия ультразвука на печень.

Данные, приведенные в табл. 4, позволяют утверждать, что активация ПОЛ после дей-

ством ультразвука оба показателя на 7-е сутки возвращаются к норме.

#### Выводы

Электрокоагуляция приводит к более значительному поражению тканей печени по

Таблица 4. Интенсивность ХЛ сыворотки крови в зависимости от условий эксперимента

Условие эксперимента	Fe <sup>2+</sup>			H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		
	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Контроль	2307±207	2195±185	2279±203	2579±232	2618±239	2483±219
Воздействие ультразвука на печень	7195±531	5329±509	2207±224*	5619±518	3721±332*	2591±221*
Воздействие электрокоагуляции на печень	12807±1205	9581±807	6139±561	10475±926	7905±734	4601±411

ствия как электрокоагуляции, так и ультразвука происходит не только в ткани печени, а и на уровне организма, потому что наблюдается значительное превышение нормы интенсивности ХЛ, индуцированной Fe<sup>2+</sup>. Кроме того, активация процесса ПОЛ происходит и в крови животных, при этом стойкость сыворотки к ПОЛ также уменьшается, что может быть вызвано повышенным расходом антиоксидантов при таких воздействиях. Однако при ульт-

сравнению с ультразвуком. Электрокоагуляция в отличие от ультразвука приводит к более выраженной активации перекисного окисления липидов как в зоне нанесения повреждения, так и в интактной ткани и на уровне всего организма. Но при ультразвуковом воздействии на 7-е сутки все исследуемые показатели возвращаются в норму, в отличие от таких же показателей при воздействии электрокоагуляцией.

#### Список литературы

1. Бабенко Г.А., Гонский Я.И., Антоник И.Н. и др. О роли металлов в процессах свободнорадикального окисления в тканях организма по данным спонтанной и индуцированной хемилюминесценции. Хемилюминесценция. М.: Наука, 1983: 164–179.
2. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекомендации. СПб.: Фолиант, 2000: 104.
3. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекомендации; Под ред. В.Х. Хавинсона. СПб.: Медицина, 2000. 30 с.
4. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. Наука 1972; 1: 250–252.
5. Benson E.E. Chemiluminescence in cryopreserved plant tissue cultures: the possible involvement of singlet oxygen in cryoinjury. Cryo-Lett. 1988; 9, 2: 120–131.
6. Гаврилов В.Б., Гаврилов А.П., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. Вопросы мед. химии 1987; 33, 1: 118–122.

#### СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПІД ВПЛИВОМ УЛЬТРАЗВУКУ ТА ЕЛЕКТРОКОАГУЛЯЦІЇ НА ПЕЧІНКУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТУ

*Н.В. Черкова*

Експериментально досліджено дві групи щурів, у яких проведена порівняльна характеристика реакцій тканини печінки на 1, 3, 7-му добу під впливом діатермокоагуляції та ультразвуку. Виявле-

но, що застосування ультразвуку призводить до меншої активації процесів перекисного окиснення ліпідів та на 7-му добу досліджені показники повертаються до норми.

**Ключові слова:** перекисне окиснення ліпідів, печінка, ультразвук, хемілюмінесценція, електрокоагуляція.

#### CONDITIONS OF PEROXIDE OXIDATION OF LIPIDS UNDER THE INFLUENCE OF ULTRASOUND AND ELECTROCOAGULATION ON A LIVER IN EXPERIMENT

*N.V. Cherkova*

Experimental researches on 2 groups of rats have been carried out during which the comparative characteristics of liver tissue reactions on 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 7<sup>th</sup> days under the influence of a diathermocoagulation and ultrasound were made. It was established, that application of ultrasound results in smaller activation of processes of peroxide oxidation of lipids and researched parameters come back to norm on the 7<sup>th</sup> day.

**Key words:** peroxide oxidation of lipids, a liver, ultrasound, chemiluminescence, electrocoagulation.

*Поступила 05.01.04*

## ОТДАЛЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ ГЛИКОЛЕЙ НА ОРГАНИЗМ БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ПОДОСТРОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

*Е.В. Сиренко, Н.А. Ващук\**

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

Проведено исследование влияния тормозной жидкости «Роса», метилкарбитола и метилцеллозольва на крыс. Выявлено наличие дозозависимого эмбрио-, гонадотоксического и мутагенного действия данных веществ на организм теплокровных животных. Зарегистрированные изменения показателей находятся на общетоксическом уровне. Исследованные смеси являются потенциально опасными для здоровья человека, что обуславливает актуальность их дальнейшего изучения в целях гигиенического регламентирования.

**Ключевые слова:** отдаленные эффекты, эмбриотоксичность, гонадотоксичность, мутагенность.

Отличительной чертой современной органической химии является интенсивный синтез новых веществ и смесей, используемых в различных отраслях народного хозяйства. В результате в промышленную и окружающую среду могут попадать вещества с неизвестными токсиколого-биохимическими параметрами [1]. Отсутствие токсиколого-гигиенической характеристики затрудняет регламентирование безопасных для сохранения среды обитания и здоровья человека уровней малоизученных соединений [2]. Так, практически неизученными в гигиеническом отношении являются тормозная жидкость «Роса» (ТЖ) и продукты ее промежуточного синтеза — метилцеллозольв (МЦ) и метилкарбитол (МК), производство которых в странах СНГ составляет около 200 тыс. тонн в год. В современной научной литературе отсутствуют данные о токсикодинамических свойствах этих многокомпонентных органических смесей, в то же время широкомасштабность производства

и использования этих веществ обусловила актуальность проведенного исследования.

Целью работы было изучение отдаленных эффектов воздействия (эмбрио-, гонадотоксического и мутагенного) ТЖ «Роса», МК и МЦ на организм белых крыс в условиях подострого опыта.

ТЖ «Роса» является многокомпонентной органической смесью, состоящей из метилового эфира полиэтиленгликоля, полного борного эфира, сложного эфира этилкарбитола и синтетических жирных кислот. МЦ — монометиловый эфир этиленгликоля, который образуется в процессе взаимодействия оксиэтилена с метанолом с последующей ректификацией. МК получают при ректификации обезвоженного летучего продукта в производстве ТЖ «Роса». Применяются МК и МЦ в качестве растворителей, в производстве лаков, эмалей, искусственной кожи и т. д.

**Материал и методы.** В подостром опыте (2,5 мес) использовали крыс популяции Вис-

тар (самцы, самки) в группах по 15 животных массой 180–200 г. Животных опытной группы подвергали заправке 1/100 и 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> исследуемых веществ, что составило 0,160 и 0,016; 0,0150 и 0,0015; 0,10 и 0,01 г/кг соответственно для ТЖ «Роса», МЦ и МК.

Гонадотоксическое действие исследовали по общепринятым методикам (МУ № 1744-77). Оценивали функциональное состояние сперматозоидов — подвижность (мин), количество (млн.), осмотическую резистентность (% NaCl), кислотную резистентность (рН) и наличие дегенеративных форм. Исследовали такие морфологические показатели семенников, как масса (г), коэффициенты массы, внешний вид, а также показатели морфологического состояния сперматогенного эпителия: количество сперматогониев, количество канальцев со слущенным эпителием и 12-й стадией мейоза (%), индекс сперматогенеза.

Для изучения эмбриотоксического действия веществ самок крыс на стадии эструса и проэструса подсаживали к самцам в соотношении 3:1. Затравку производили с первого дня беременности ежедневно. На 20-е сутки крыс декапировали и учитывали количество, вид и массу живых эмбрионов, массу плацент, количество мест имплантации, до- и послеимплантационную гибель зародышей. Аномалии органов определяли по методу Вильсона в модификации А.П. Дыбана (1970) (МУ № 2926-84).

Мутагенное действие веществ изучали на клетках красного костного мозга белых крыс (МУ № 4110-86). За 2 ч до забоя животным внутривенно вводили колхицин из расчета 2,5 мг/кг. Препараты готовили по общепринятой методике (А.В. Багалиев с соавт., 1978), окрашивали по Романовскому–Гимза. Анализировали по 100 метафаз от каждого животного, учитывали одиночные и парные фрагменты, транслокации, дигцентрики, делеции, кольцевые хромосомы (за исключением пробелов).

**Результаты и их обсуждение.** В результате исследования морфометрических и функциональных показателей гонад установлено, что исследуемые многокомпонентные смеси в 1/100 ДЛ<sub>50</sub> достоверно снижали показатели функциональной активности сперматозоидов (табл. 1).

Воздействие веществ выражалось в снижении количества сперматозоидов в суспензии придатков крысы, сокращении времени их подвижности. Воздействие 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> веществ не вызывало статистически значимых изменений этих показателей. Наиболее выраженными были нарушения, обусловленные воздействием МК, — сокращение времени подвижности сперматозоидов в 1,3 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), уменьшение количества сперматозоидов в суспензии придатков крысы в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), увеличение количества мертвых форм сперматозоидов в 1,9 раза по сравнению с контролем. Воздействие ТЖ «Роса» не влияло на осмотическую и кислотную резистентность клеток, а МК и МЦ достоверно снижали значение этих показателей.

Для исследования сперматогенеза из семенников готовили окрашенные гематоксилин-эозином препараты, в которых производили подсчет канальцев со слущенным эпителием, индекс сперматогенеза, количество сперматогоний и относительное количество клеток с 12-й стадией мейоза. Воздействие веществ на морфологические показатели сперматогенеза также было дозозависимым (табл. 2).

МК и МЦ в дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub> вызывали усиление десквамации сперматогенного эпителия, снижали количество канальцев с 12-й стадией мейоза, существенно уменьшали количество сперматогоний на фоне увеличения количества клеток с дегенеративными изменениями. Токсическое действие ТЖ «Роса» проявлялось в достоверном снижении количества сперматогоний.

Таблица 1. Влияние ТЖ «Роса», МЦ и МК на функциональное состояние сперматозоидов ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль	ТЖ «Роса»		МЦ		МК	
		1/100	1/1000	1/100	1/1000	1/100	1/1000
Время подвижности сперматозоидов, мин	152,1±3,8	115,3±10,2*	150,0±7,1	117,5±6,1*	155,3±14,1	112,0±11,9*	148,1±15,7
Количество сперматозоидов, млн./мин	12,7±1,2	7,9±1,1*	11,2±1,4	6,7±0,7*	11,3±0,7	7,7±0,3*	10,9±1,3
Количество мертвых клеток, %	5,3±1,2	11,2±2,7*	7,5±2,2	9,1±1,3*	5,7±1,8	10,9±2,5*	7,1±3,3

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

Таблица 2. Влияние ТЖ «Роса», МЦ и МК на морфологические показатели семенников белых крыс ( $M \pm t$ )

Морфологический показатель	Контроль	ТЖ «Роса»		МЦ		МК	
		1/100	1/1000	1/100	1/1000	1/100	1/1000
Индекс сперматогенеза	3,84±0,06	3,71±0,09	3,73±0,20	3,48±0,05*	3,69±0,07	3,71±0,30	3,75±0,08
Количество сперматогоний	70,2±1,2	62,1±1,6*	68,4±1,7	56,4±1,3*	69,1±1,7	56,70±1,32*	67,1±2,2
Канальцы с 12-й стадией мейоза	3,42±0,35	2,3±0,2	2,9±0,4	2,10±0,31*	2,7±0,5	2,2±0,2*	2,9±0,3
со слущенным эпителием	3,15±0,25	3,60±0,33	3,5±0,4	5,50±0,41*	3,4±0,3	5,10±0,32*	2,80±0,41

Наиболее выраженное эмбриотоксическое действие на организм белых крыс оказывал МК, при влиянии которого показатели общей эмбриональной гибели в опытной группе в 2,8 раза превышали уровень гибели эмбрионов в контрольной группе (табл. 3). Наименее выраженными были токсические эффекты, обусловленные воздействием ТЖ «Роса». Воздействие препаратов во всех случаях было дозозависимым, т. е. доза 1/100 ДЛ<sub>50</sub> практически во всех случаях обуславливала статистически значимое увеличение количества резорбций, снижение массы плодов и их размеров, увеличение массы плаценты, а также рост показателей эмбриональной гибели. Специфических эмбрио- и гонадотоксических эффектов выявлено не было, а следовательно, отдаленные эффекты воздействия исследуемых веществ находят на уровне общетоксических [2].

В результате проведенных цитогенетических исследований установлено, что воздействие ТЖ «Роса», МК и МЦ в дозе 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> не вызывает статистически значимых различий показателей в опытной и контрольной группах. Препараты в дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub> вызывали достоверное снижение митотической активности клеток красного костного мозга, обуславливали возникновение хромосомных aberrаций (пробелов, делеций, дидентриков), т. е. оказывали неспецифическое мутагенное действие. Влияние ТЖ «Роса», МК и МЦ на организм белых крыс проявлялось достоверным снижением количества генеративных клеток во всех стадиях развития, вызывая как морфологические, так и функциональные нарушения в репродуктивном аппарате экспериментальных животных, что позволяет отнести исследуемые вещества к потенциально опасным продуктам органической химии [3–5].

Таблица 3. Эмбриотоксическое действие ТЖ «Роса», МК и МЦ на белых крыс ( $M \pm t$ )

Показатель	Контроль	ТЖ «Роса»		МЦ		МК	
		1/100	1/1000	1/100	1/1000	1/100	1/1000
Количество плодов	10,8±1,5	8,8±0,9	9,1±1,2	8,1±0,6	10,3±0,7	8,3±0,4	9,5±0,8
резорбций	0,53±0,2	0,92±0,70	0,53±0,40	1,21±0,30*	0,54±0,30	1,12±0,50*	0,55±0,30
желтых тел беременности	12,3±0,8	10,2±1,6	11,3±0,9	11,3±1,1	12,7±1,3	12,1±1,1	12,3±1,4
Масса плода, г	3,94±0,2	3,21±0,20*	3,84±0,40	3,32±0,30*	3,74±0,20	3,31±0,40*	3,81±0,40
Масса плаценты, г	0,5±0,2	0,73±0,20*	0,51±0,20	0,74±0,3*	0,61±0,20	0,86±0,20*	0,54±0,30
Размер плодов, мм	38,5±2,3	37,2±2,5	38,4±1,5	33,2±1,4*	37,2±3,6	34,9±0,7*	37,6±0,8
Эмбриональная гибель, %							
доимплантационная	6,1±2,7	8,1±3,2	6,7±2,1	15,5±3,1*	7,5±2,3	22,1±7,2*	12,7±5,3*
постимплантационная	4,6±1,5	5,6±2,4	4,9±3,1	8,2±1,1*	5,1±2,3	12,1±4,9*	8,3±4,1*
общая	10,8±2,2	12,3±3,1	9,9±3,2	17,9±2,4*	11,3±2,5	31,2±7,1*	18,3±8,1*

**Выводы**

1. Тормозная жидкость «Роса», метилкарбитол и метилцеллозольв в 1/100 ДЛ<sub>50</sub> оказывают гонадотоксическое действие, нарушая морфологические и функциональные показатели сперматозоидов и сперматогоний белых крыс.

2. В дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub> исследованные препараты оказывают эмбриотоксическое действие, вызывая увеличение эмбриональной гибели и снижение массы и размеров плодов.

3. В 1/100 ДЛ<sub>50</sub> изученные препараты обладают мутагенным эффектом, вызывая сни-

жение митотической активности клеток красного костного мозга и появление хромосомных аберраций.

4. Выявленные отдаленные эффекты воздействия препаратов находятся на уровне общетоксических.

5. Тормозная жидкость «Роса», метилкарбитол и метилцеллозольв относятся к потенциально опасным веществам, оказывающим эмбрио-, гонадотоксическое и мутагенное действие. Целесообразно дальнейшее изучение их токсикологических свойств в целях гигиенического регламентирования безопасных уровней.

**Список литературы**

1. Дремкало М.М. Проблеми охорони довкілля від забруднення токсичними промисловими відходами. Довкілля та здоров'я. К., 1998; 1 (14): 62–63.

2. Телегин В.А., Жуков В.И., Зайцева О.В., Мещерякова О.П. Отдаленные последствия влияния группы неонолов при нормировании их в воде водных объектов. Гигиенические проблемы охраны здоровья населения: Мат. науч.-практ. конф. Самара, 2000: 182.

3. Магомедов Н.Г. Влияние сочетанного радиационно-химического воздействия на показатели ПОЛ у белых крыс и морфологическую характеристику гонад. Гигиена и санитария. М.: Медицина, 2002; 4: 53–56.

4. Владимцева Т.М., Успенская Ю.А., Нефедова В.В., Егорова А.Б. Окислительный стресс и нарушение морфологии гамет, индуцируемое хлоридом цинка. Гигиена и санитария. М.: Медицина, 2003; 1: 58–60.

5. Messan C.A., Pittman R.N. Experimental cell resposens. J. High res Chromatog. 1998; 238: 386–388.

**ВІДДАЛЕНІ ЕФЕКТИ ВПЛИВУ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ СУМІШЕЙ НА ОСНОВІ ГЛІКОЛЕЙ НА ОРГАНІЗМ БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ПІДГОСТРОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ**

*О.В. Сіренко, М.А. Ващук*

Проведено дослідження впливу гальмової рідини «Роса», метилкарбітолу та метилцеллозольву на щурів. Виявлено наявність дозозалежної ембріо-, гонадотоксичної та мутагенної дії даних речовин на організм теплокровних тварин. Зареєстровані зміни показників знаходяться на загальнотоксичному рівні. Досліджувані сполуки є потенційно небезпечними для здоров'я людини, що потребує їхнього подальшого вивчення з метою гігієнічного регламентування.

**Ключові слова:** віддалені ефекти, ембріотоксичність, гонадотоксичність, мутагенність.

**REMOTE EFFECT OF SUBSTANCES ON THE BASE OF GLYKOLES INFLUENCE ON THE ORGANISM OF WHITE RATS IN THE LATE EXPERIMENT**

*E.V. Sirencо, N.A. Vaschuk*

The influence of brake liquid «Rosa», methyl carbitol and methylcellozolv has been investigated. Dose independed embriotoxic, teratotoxic and mutagenic influence of these substances on organism of warm-blood animals has been ascertained. Registered changes of datas are on the level of commontoxic effects. Studied combinations are potential dangerous for human health. It requines furtcher study.

**Key words:** remote effects, embriotoxic, teratotoxicity, mutagenity.

*Поступила 29.01.04*

## ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ДВУХСЕКТОРНЫХ ПОЧЕК ЧЕЛОВЕКА

*Н.Ю. Кондрусик*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Методами коррозии и пиелографии в сочетании с ангиографией на 119 препаратах почек человека зрелого возраста изучены особенности деления почечной артерии в зависимости от типа ветвления чашечно-лоханочного комплекса. Установлена связь между количеством почечных чашек в каждом из экскреторных секторов почки и распределением артериальных стволов первого порядка в ее паренхиме. На основе полученных данных появляется возможность морфологически обосновать методику органосохраняющих операций на почках.

**Ключевые слова:** экскреторный сектор, почка, почечная артерия, почечная чашка, чашечно-почечный комплекс.

В последнее время в хирургии все больше внимания уделяется органосохраняющим операциям. Много работ посвящено разработке щадящих способов, применяемых в оперативной нефрологии [1, 2]. Но в их основу, к сожалению, положены схемы распределения артериальных сосудов почки без учета особенностей строения ее чашечно-лоханочного комплекса. Некоторые авторы описывали артериальные сосуды почки во взаимосвязи с чашечно-лоханочной структурой [3, 4], но лишь после выделения экскреторных секторов как морфофункционально обособленных участков паренхимы почки [5, 6] становится реальным анатомическое обоснование экономных резекций почки, учитывающих взаимосвязь экстраренальных мочевых путей с артериальным руслом почки.

Целью настоящего исследования явилось изучение общих закономерностей распределения почечных артерий первого порядка в зависимости от типа ветвления чашечно-лоханочного комплекса почки человека и количества почечных чашек в каждом из них.

**Материал и методы.** Материалом настоящего исследования послужили 119 изолированных почек людей зрелого возраста обоего пола, умерших от заболеваний, не связанных с поражением почек. В работе применялись следующие основные методы исследования: анатомическое препарирование; изготовление коррозийных препаратов чашечно-лоханочного комплекса и артерий почек; ангиография в сочетании с пиелографией.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что почки, состоящие из двух экскреторных секторов — верхнего и нижнего, встречаются в 31,8 % случаев (38 препаратов). При таком типе ветвления чашечно-лоханочного комплекса отмечается следующее распределение почечных артерий первого порядка.

В большинстве случаев (55,3 %; 21 препарат) кровоснабжение двухсекторной почки осуществляется двумя почечными артериями первого порядка. В 39,51 % случаев (15 препаратов) они распределяются на переднюю и заднюю ветви почечной артерии (рис. 1), а кровоснабжаемые ими верхний и нижний экскреторные секторы почки включают в себя следующее количество почечных чашек. Верхний сектор в большинстве случаев (18,42 %; 7 препаратов) состоит из двух почечных чашек — верхней и передней верхней, в 15,79 % случаев (6 препаратов) — из трех почечных чашек: верхней, передней верхней и задней верхней — и в 5,3 % случаев (2 препарата) представлен только одной верхней почечной чашкой.

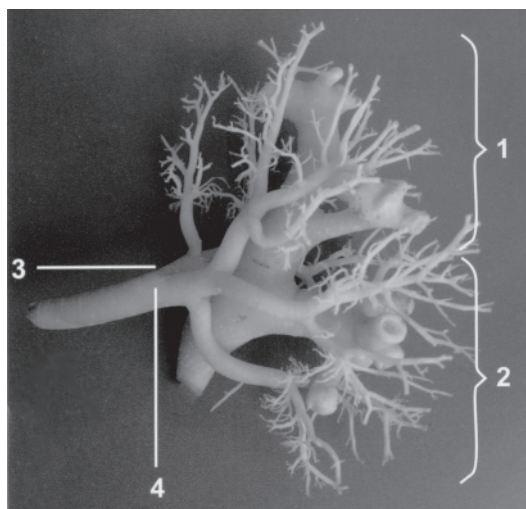


Рис. 1. Двухсекторная почка. Почечная артерия разделена на переднюю и заднюю ветви: 1 — верхний экскреторный сектор; 2 — нижний экскреторный сектор; 3 — передняя ветвь почечной артерии; 4 — задняя ветвь почечной артерии

Нижний экскреторный сектор почки, которая кровоснабжается передней и задней ветвями почечной артерии, в отличие от верхнего, чаще всего (18,42 % случаев; 7 препаратов) включает в себя три почечных чашки: нижнюю, переднюю нижнюю и заднюю нижнюю, в 15,79 % случаев (6 препаратов) — две: нижнюю и переднюю нижнюю, и в 5,3 % случаев (2 препарата) количество слагаемых его почечных чашек превышает три.

При кровоснабжении двухсекторной почки двумя почечными артериями первого порядка — верхней и нижней (рис. 2), идущими вверх и вниз к полюсам почки (15,79 % случаев; 6 препаратов), верхний экскреторный сектор, по нашим наблюдениям, в 7,89 % случаев (3 препарата) состоит из трех почечных чашек — верхней, передней верхней и задней верхней, в 5,3 % случаев (2 препарата) — из двух почечных чашек (верхней и передней верхней). Более трех почечных чашек в верхнем экскреторном секторе отмечено в 2,6 % случаев.

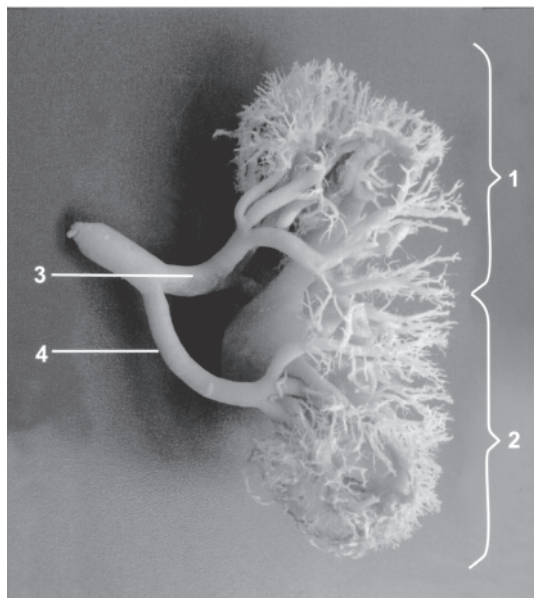


Рис. 2. Двухсекторная почка. Почечные артерии первого порядка направляются вверх и вниз к полюсам почки: 1 — верхний экскреторный сектор; 2 — нижний экскреторный сектор; 3 — верхняя почечная артерия; 4 — нижняя почечная артерия

Нижний экскреторный сектор при верхне-нижнем распределении почечных артерий первого порядка в большинстве случаев (10,53 %; 4 препарата) состоит из двух почечных чашек — нижней и передней нижней, остальные препараты этой группы распределяются поровну (по 2,6 %) и содержат одну (нижнюю) или три почечных чашки (нижнюю, переднюю нижнюю и заднюю нижнюю).

Получено 17 препаратов (44,7 %) с двухсекторным типом ветвления чашечно-лоханочного комплекса почки, которые кровоснабжались верхней и нижней почечными артериями первого порядка и задней ветвью почечной артерии (рис. 3). При таком варианте распределения артерий верхний экскреторный сектор в большинстве случаев (26,25 %; 10 препаратов) представлен тремя почечными чашками — верхней, передней верхней и задней верхней, в 13,15 % случаев (5 препаратов) — двумя почечными чашками (верхней и передней верхней), и в 5,3 % случаях (2 препарата) количество почечных чашек этого сектора превышает три.

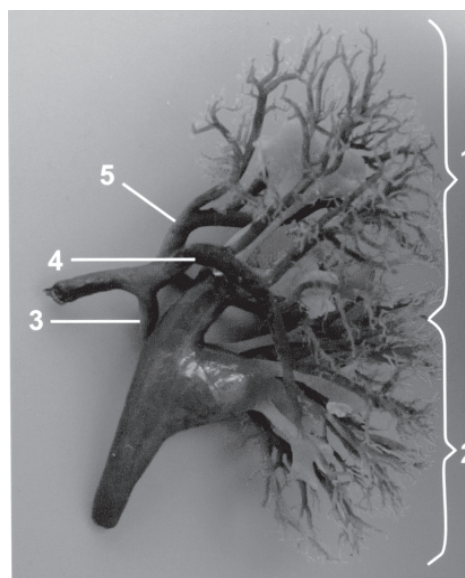


Рис. 3. Двухсекторная почка: 1 — верхний экскреторный сектор; 2 — нижний экскреторный сектор; 3 — верхняя почечная артерия первого порядка; 4 — задняя ветвь почечной артерии; 5 — нижняя почечная артерия первого порядка

Нижний экскреторный сектор почки, которая кровоснабжается верхней и нижней почечными артериями первого порядка и задней ветвью почечной артерии, по нашим данным, в 21,02 % случаев (8 препаратов) состоит из трех почечных чашек — нижней, передней нижней и задней нижней, в 15,79 % случаев (6 препаратов) он насчитывает четыре почечных чашки и в 7,89 % случаев (3 препарата) — более четырех.

#### Выводы

Установленная нами взаимосвязь между типом ветвления чашечно-лоханочного комплекса почки, количеством почечных чашек в каждом из экскреторных секторов и распределением почечных артерий первого порядка в паренхиме может быть использована в качестве морфологической основы органосохраняющих операций на почке.

**Список литературы**

1. Айвазян А.В. Гемостаз при операциях на почке. М.: Наука, 1982. 280 с.
2. Переверзев А.С. Хирургия опухолей почки и верхних мочевых путей. Харьков: Лорамед. Фарм., 1997. 392 с.
3. Ковешников В.Г., Коптеева Е.Е. К возрастной морфологии почечной лоханки в связи с формой и ветвлением почечных сосудов. Мат. 5-й научн. конф. по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. М., 1962: 546–549.
4. Тапфер Х.Х. О внутриорганных кровеносных сосудах почки и их взаимоотношениях с лоханочно-чашечной системой. Тарту, 1970. 40 с.
5. Бурых М.П. Стереотопометрия чашечно-лоханочного комплекса почки человека применительно к органосохраняющим операциям. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии 1988; 4: 69–73.
6. Бурых М.П. Анатомия чашечно-лоханочного комплекса почки человека в постнатальном онтогенезе. Харьков, 2000. 84 с.

**ОСОБЛИВОСТІ АРТЕРІАЛЬНОГО КРОВОПОСТАЧАННЯ ДВОСЕКТОРНИХ НИРОК ЛЮДИНИ****Н.Ю. Кондрусик**

Методами корозії та пієлографії у сполученні з ангиографією на 119 препаратах нирок людини зрілого віку досліджені особливості розподілу ниркової артерії в залежності від типу гілкування чашково-мискового комплексу. Встановлено зв'язок між кількістю ниркових чашок у кожному з екскреторних секторів нирки та розподіленням артеріальних гілок першого порядку у її паренхімі. На основі одержаних даних з'являється можливість морфологічно обґрунтувати методику органозберігаючих операцій на нирках.

**Ключові слова:** екскреторний сектор, нирка, ниркова артерія, ниркова чашка, чашково-мисковий комплекс.

**PECULIARITIES OF KIDNEY ARTERY DIVISION ACCORDING TO HUMAN'S KIDNEYS, WICH INCLUDE TWO CALYCO-PELVIS COMPLEXES****N.Yu. Kondrusik**

Peculiarities of kidney artery division depending on the type of radicle calyco-pelvis complex on 119 preparations of human's (mature age) kidney have been studied by methods of corrosion and pyelography with angiography. Connection between the amounts of kidney excretory sectors, renal cups quantity and distribution of the first raw artery tubes in its parenchima has been established. Opportunity of morphological basing the organopreservative operation method on kidney appears on the grounds of received data.

**Key words:** excretory sector, kidney, kidney artery, renal cup, calyco-pelvis complex.

Поступила 03.03.04

## ВЕГЕТО-МЕДІАТОРНІ ПОКАЗНИКИ АНТИСТРЕСОВОЇ ДІЇ КСАНТИНІВ

*Є.О. Зубова*

*Харківський державний медичний університет*

В експерименті на щурах показано, що на тлі емоційного стресу, який порушує вегето-медіаторну рівновагу (збільшення вмісту катехоламінів — адреналіну та норадреналіну — і пригнічення активності холінестерази в мозку і крові), похідні ксантину (кофеїн, еуфілін та пентоксифілін — 100 мг/кг двократно внутрішньошлунково), як і препарат порівняння «Пірацетам» (150 мг/кг за тих самих умов) відновлюють зазначене зрушення, більш виразно нормалізуючи рівень ацетилхоліну в крові й мозку в порівнянні з рівнем катехоламінів, що відбиває їхню стреспротекторну дію.

**Ключові слова:** похідні ксантину, катехоламіни, ацетилхолін, емоційний стрес.

Відомо, що стрес-реакція розвивається у відповідь на дію незвичайних за якістю, силою чи тривалістю подразників шляхом активації двох провідних стресреалізуючих систем: гіпоталамо-симпато-адрено-медулярної та гіпоталамо-гіпофізо-кортико-адреналової, — яка супроводжується збільшенням в організмі їх гуморальних продуктів — катехоламінів та глюкокортикоїдів [1]. В механізмі реалізації стрес-синдрому певну роль також відіграє підвищення холінергічного тону, що потенціює порушення функцій окремих органів (ЦНС, ШКТ, гепатобіліарної системи, матки), викликане холінергічними впливами [2].

У зв'язку з цим нормалізація вказаних параметрів лікарськими засобами може бути показником їх антистресової дії.

Метою даної роботи було дослідження в експерименті впливу трьох похідних ксантину на стан адрен- і холінергічної медіації при гострому емоційному стресі.

**Матеріал і методи.** Досліди виконані на 36 білих статевозрілих щурах-самцях лінії WAG популяції Вістар масою 160–200 г, які були розподілені на шість груп: інтактний контроль (I), емоційний стрес (II) та емоційний стрес з введенням препаратів, які вивчали (III–V), і препарату порівняння (VI). Емоційний стрес (ЕС) моделювали за допомогою конфлікту аферентних подразнень [3], який виконували впродовж 2 днів тривалістю 4 і 2 год. Початок кожного етапу ЕС сполучався з введенням одного з препаратів, які досліджували. Фармакологічним об'єктом дослідження були кофеїн, еуфілін і пентоксифілін, які в дозі 100 мг/кг, апробованій в експериментальних роботах [4, 5], вводили двічі внутрішньошлунково. Препаратом порівняння був пірацетам, який в дозі 150 мг/кг використовували за аналогічних умов досліду. Тварини

контрольної групи за тих самих умов отримували дистильовану воду замість препаратів.

Тонус симпатичної нервової системи визначали за вмістом катехоламінів — адреналіну і норадреналіну в гомогенаті цілісного мозку і сироватці крові [6]. Про стан холінергічного тону робили висновок за активністю холінестерази в мозку і крові щурів, яку визначали титрометрично [7] в динаміці після однієї та двох годин інкубації в термостаті й виражали у відсотках розкладеного ацетилхоліну.

Отримані дані обчислювали статистично методом варіаційного ряду за t-критерієм Стьюдента [8] при  $p \leq 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Як видно з табл. 1, ЕС призводить до статистично достовірного підвищення рівня адреналіну і норадреналіну в мозку і крові. Кофеїн, не змінюючи вмісту адреналіну у вивчених біосубстратах, викликає тенденцію до зниження в них вмісту норадреналіну, більш виразну — в мозку. Еуфілін нормалізує рівень адреналіну і норадреналіну в мозку, зберігаючи їхнє стресове значення в крові. Пентоксифілін призводить до відновлення контрольних значень адреналіну в мозку і норадреналіну в крові; концентрація адреналіну в крові та норадреналіну в мозку зберігається на тому рівні, що і при ЕС. Пірацетам за даних умов досліду не спричинює позитивного впливу на тонус симпатичної нервової системи, декілька посилюючи стресове значення вивчених катехоламінів.

Стан холінергічної медіації у щурів в наших досліджах наведено в табл. 2. Встановлено, що ЕС супроводжується статистично достовірним зниженням активності холінестерази, яке наростає в динаміці від однієї до другої години термостатування. З урахуванням ролі холінестерази у функціонуванні ацетил-

Таблиця 1. Вплив похідних ксантину на вміст катехоламінів у мозку й крові щурів за умов емоційного стресу

Умова досліджу	Адреналін		Норадреналін	
	мозок, мкг/г тканини	кров, мкг/л	мозок, мкг/г тканини	кров, мкг/л
Контроль	0,021±0,001	1,730±0,027	0,271±0,008	3,865±0,079
ЕС	0,036±0,003*	2,930±0,044*	0,319±0,009*	5,543±0,093*
Кофеїн+ЕС	0,031±0,001	2,870±0,034	0,298±0,006	4,004±0,037**
Еуфілін+ЕС	0,025±0,001**	2,680±0,107	0,295±0,006	3,972±0,023**
Пентоксифілін+ЕС	0,027±0,002	2,810±0,054	0,343±0,004	3,895±0,005**
Пірацетам+ЕС	0,041±0,001	2,990±0,022	0,409±0,002	5,77±0,12

Примітка. Тут і в табл. 2 \* достовірність у порівнянні з контролем; \*\* у порівнянні з ЕС.

Таблиця 2. Вплив похідних ксантину на активність холінергери у мозку й крові щурів за умов емоційного стресу, % розкладеного ацетилхоліну

Умова досліджу	Мозок		Кров	
	1 год	2 год	1 год	2 год
	Контроль	25,760±0,959	33,660±0,862	44,960±1,335
ЕС	6,220±0,233*	17,170±1,702*	12,890±0,541*	22,140±2,321*
Кофеїн+ЕС	24,040±0,756**	30,660±0,782**	41,000±1,005**	52,330±0,877**
Еуфілін+ЕС	24,390±0,848**	32,400±0,729**	45,130±0,583**	51,85±1,35**
Пентоксифілін+ЕС	27,720±0,935**	32,890±0,694**	43,380±1,039**	53,070±0,792**
Пірацетам+ЕС	25,800±0,877**	31,00±0,43**	43,950±0,774**	54,040±0,765**

холіну визначено, що при ЕС тонус парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи також підвищується. Результати аналізу ефектів вивчених ксантинів свідчать про виразне відновлення ними холінергічної медіації однаковою мірою незалежно від структурних особливостей і дії окремих препаратів.

Як видно з табл. 3, де представлені вивчені показники у відсотках в порівнянні з контро-

мозку (еуфілін, пентоксифілін) і норадреналіну в крові (кофеїн, еуфілін, пентоксифілін). Відсоток збільшення рівня катехоламінів під впливом пірацетама перевищував стресовий.

#### Висновки

1. Кофеїн, еуфілін і пентоксифілін у дозі 100 мг/кг двократно внутрішньошлунково за умов гострого емоційного стресу однаковою

Таблиця 3. Стан вегетативної нервової системи щурів при емоційному стресі та його корекція похідними ксантину, %

Умова досліджу	Катехоламіни				Холінергери			
	адреналін		норадреналін		1 год інкубації		2 год інкубації	
	мозок	кров	мозок	кров	мозок	кров	мозок	кров
Контроль	100	100	100	100	100	100	100	100
ЕС	171	170	116	143	24	29	51	39
Кофеїн+ЕС	148	166	110	104	93	91	91	93
Еуфілін+ЕС	119	155	109	103	95	100	96	92
Пентоксифілін+ЕС	129	162	127	103	108	97	98	94
Пірацетам+ЕС	195	173	151	147	100	98	92	96

лем, прийнятим за 100 %, досліджені препарати, як і препарат порівняння, за умов ЕС більш закономірно відновлюють холінергічну медіацію. Нормалізуються такі показники адренергічної медіації, як вміст адреналіну в

мірою нормалізують рівень ацетилхоліну в крові й мозку, не відрізняючись від захисного ефекту пірацетама.

2. Вивчені препарати за даних умов закономірно відновлюють вміст катехоламінів

в мозку і крові стресованих щурів, наближаючи рівень адреналіну в мозку (досліди з еуфіліном і пентоксифіліном) і норадреналіну в обох субстратах (кофеїн, еуфілін) і в крові (пентоксифілін) до контрольних.

3. Досліджені ксантини відновлюють порушені емоційним стресом показники вегетомедіаторної системи (адренергічні менше, ніж холінергічні), що свідчить про наявність у них антистресової дії.

### Список літератури

1. *Хачатурьян М.Л.* Морфологические и биохимические изменения миокарда и катехоламины надпочечников при норадреналиновом стрессе у крыс с различной устойчивостью к гипоксии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1993. 19 с.
2. *Меерсон Ф.З., Кузнецов В.И., Салтыкова В.А.* Роль холинэстеразной регуляции и стабилизации структур миокарда в адаптационной защите сердца. Космич. биология и авиакосмич. медицина 1991; 52, 2: 36–43.
3. *Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М.* Модели и механизмы эмоциональных стрессов. Харьков–Киев: Здоров'я, 1983. 134 с.
4. *Лук'янчук В.Д., Білоусова І.П., Савченкова Л.В.* Ксантини: фармакологія і можливості клінічного застосування. Ліки 1998; 6: 40–47.
5. *Коробков О.А.* Патогенетичне обґрунтування фармакокорекції синдрому тривалого роздавлення пентоксифіліном: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одеса, 2002. 19 с.
6. *Матлина Э.Ш.* Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов; Под ред. В.В. Кованова и др. М.: Медицина, 1965: 84–94.
7. *Зубова С.Р., Правдич-Неминская Т.В.* Микрометод определения холинэстеразы в крови. Рефераты научно-исследов. работ АН СССР за 1945 г. М.–Л., 1947: 353–354.
8. *Беленький М.Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963: 10–32.

### ВЕГЕТО-МЕДИАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АНТИСТРЕССОВОГО ДЕЙСТВИЯ КСАНТИНОВ

*Е.О. Зубова*

В эксперименте на крысах показано, что на фоне эмоционального стресса, нарушающего вегетомедіаторное равновесие (увеличение содержания катехоламинов — адреналина и норадреналина — и угнетение активности холинэстеразы в мозге и крови), производные ксантина (кофеин, эуфиллин и пентоксифиллин — 100 мг/кг двукратно внутривентрикулярно), как и препарат сравнения «Пирацетам» (150 мг/кг в тех же условиях) восстанавливают отмеченный сдвиг, более отчетливо нормализуя уровень ацетилхолина в крови и мозгу по сравнению с уровнем катехоламинов, что отражает их стресспротекторное действие.

**Ключевые слова:** производные ксантина, катехоламины, ацетилхолин, эмоциональный стресс.

### VEGETATIVE-MEDIATOR MANIFESTATIONS OF ANTI-STRESS EFFECTS OF XANTHINES

*Е.О. Zubova*

It was shown in experiment on rats that on the background of emotional stress causing disturbances of vegetative-mediator balance (increase of catecholamine contents — adrenaline and noradrenaline — and inhibition of cholinesterase activity in the brain and blood), xanthine derivatives (caffeine, euphylline and pentoxiphylline in dose 100 mg/kg twice intragastrically) as well as comparative drug «Piracetam» in dose 150 mg/kg, restored the changed balance, causing more pronounced normalization acetylcholine level in the blood and brain than that of catecholamines level. It proves the stressprotective activity of xanthine derivatives.

**Key words:** xanthine derivatives, catecholamines, acetylcholine, emotional stress.

Поступила 16.02.04

## НОВЫЕ ИНТЕРНЕЙРОНЫ КОРЫ МОЗЖЕЧКА

*А.Ю. Степаненко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Приведены литературные данные, касающиеся трех новых интернейронов коры мозжечка: клеток Лугаро, канделябродоподобных и кисточковых клеток.

**Ключевые слова:** кора мозжечка, клетки Лугаро, канделябровые клетки, кисточковые клетки.

Строение коры мозжечка было детально изучено еще S. Ramon у Cajal и его современниками С. Golgi, Е. Lugaro в конце XIX века [1–5]. Были выделены пять «классических» типов нейронов: корзинчатые и звездчатые клетки молекулярного слоя, грушевидные нейроны — клетки Пуркинье (КП), образующие ганглионарный слой, зернистые (ЗК) и так называемые крупные интернейроны — клетки Гольджи (КГ) в зернистом слое. Но в последние годы были открыты сразу несколько новых типов нейронов. К ним относятся клетки Лугаро и униполярные кисточковые клетки в зернистом слое и канделябровые — в молекулярном. Стоит отметить, что открытия были сделаны с помощью традиционной, предложенной еще К. Гольджи и столь успешно примененной С. Рамон Кахалем методики импрегнации серебром.

**Канделябровые клетки (КК)** названы так благодаря необычной форме ветвления их аксона, придающей клетке вид канделябра [6]. КК располагаются в глубокой части молекулярного слоя, непосредственно между телами КП, во всех листках коры мозжечка. Перикарион КК небольшого размера, грушевидной формы. От верхнего полюса клетки начинаются один или два толстых дендрита, восходящих в молекулярный слой. От них косо отходят ветви, достигающие мягкой мозговой оболочки. На дендритах неравномерно располагаются шипики. Несколько более тонких дендритов отходят от нижней части перикариона или от проксимальной части ствола главного дендрита и распространяются извилисто на небольшом расстоянии в верхней части зернистого слоя. Аксон отходит или непосредственно от тела клетки, или от проксимального отдела дендрита и петляет в слое КП или непосредственно над ним. По ходу он отдает вертикальные ветви, восходящие высоко в молекулярный слой и придающие клетке вид канделябра. Эти коллатерали имеют по своему ходу утолщения, напоминающие бусинки. Ко-

нечные ветвления аксона образуют сплетения, располагающиеся в парасагиттальной плоскости. Функция КК еще не ясна.

**Униполярные кисточковые клетки.** В 1974 г. J. Altman и S.A. Bayer [7] описали в зернистом слое мозжечка крыс в дольке X (nodulus) и обращенной к ней части дольки IX (uvula), а также в дольках I (lingula), flocculus и paraflocculus новый тип клеток — pale cells (бледные клетки), которые были названы так за светлое окрашивание их ядра. Они отличались от зернистых нейронов несколько более крупными размерами, но были меньше, чем клетки Гольджи.

В 1994 г. E. Mugnaini и A. Floris [8], используя метод импрегнации по Гольджи, также описали ранее не известные униполярные мотонейроны, располагающиеся в зернистом слое, преимущественно в vestibulocerebellum, разветвления дендрита которых напоминали кисточку художника — unipolar brush cells (униполярные кисточковые клетки, УКК) [9–12]. Подобные нейроны были найдены позднее и в кохлеарном ядре [10]. Была установлена идентичность pale cells и УКК [8].

От перикариона УКК отходит единственный дендрит, разветвляющийся на более мелкие коллатерали — дендриолы, — в виде кисточки тянущиеся к одной из гломерул зернистого слоя [10]. Все дендриолы одной УКК заканчиваются в составе одной гломерулы, в которой получают возбуждающие синаптические входы от единственного мшистого (МВ) волокна в виде характерных гигантских синапсов [11–14], медиаторами в которых являются глутамат и ацетилхолин [10, 12, 15–17]. В составе гломерул УКК разделяют общие входы от МВ вместе с дендритами ЗК и терминалями КГ [10, 18]. Обнаружены контакты дендриол с дендритами ЗК — дендриоло-дендритные возбуждающие синапсы [10].

Гигантский синапс является динамической структурой. В его составе обнаружены две фракции белка актина, способствующего

динамической перестройке постсинаптических рецепторов в зависимости от уровня активности [19].

Немиелинизированный аксон УКК отходит от тела клетки вблизи дендрита и ветвится в зернистом слое, образуя две-три коллатерали и заканчиваясь в нескольких сотнях микрометров от тела клетки в составе гломерул, в которых он образует асимметричные синапсы с дендритами не только ЗК, но и других УКК [12, 13, 15, 17]. Показано, что аксоны УКК формируют так называемую интрукортикальную (внутреннюю — *intrinsic*) систему МВ, дополняющую собой внешнюю, приходящую из внемозжечковых источников. Причем почти половина терминалей МВ приходится на долю именно этой внутренней системы и в ее составе две трети синаптических контактов аксонов УКК приходится на дендриты других УКК [15]. Иногда аксонные коллатерали спускаются в белое вещество и проходят на противоположную сторону листка, заканчиваясь в молекулярном слое [12].

Характерными особенностями ультраструктуры УКК являются глубокие инвагинации кариолеммы, преобладание деконденсированного хроматина, хорошо развитый комплекс Гольджи, большое количество митохондрий, нейрофибрилл, микротрубочек и наличие не окруженных мембраной включений, имеющих в своем составе особые кольцевидные субъединицы. При этом в цитоплазме обнаруживается небольшое количество гранулярной ЭПС [14].

УКК уже описаны в мозжечке многих млекопитающих и человека. Больше всего их содержится в дольках IX и X червя, а также *flocculus*. В пределах одного листка количество УКК уменьшается в медиолатеральном направлении [20].

Формирование УКК в онтогенезе изучено на кошках [21] и крысах [22]. Показано, что у кошек к рождению УКК обнаруживаются в основном в белом веществе в дольке X червя мозжечка, и только некоторые успевают достичь глубокой части внутреннего зернистого слоя. В конце первой недели жизни УКК заселяют белое вещество и зернистый слой в дольках IX, VIII, I и II червя, откуда затем область их присутствия распространяется в латеральном направлении, в сторону полушарий. На 15-е сутки УКК появляются в дольках III и VII, а затем и соответствующих им дольках полушарий. Позже всего — к 22-м суткам — УКК возникают в дольках V и VI. Увеличение количества УКК заканчивается к 62-м суткам в дольках червя I, II, VII–X, для которых характерно более раннее завершение развития в онтогенезе. В дольках V и VI, развитие которых заканчивается позднее, а также в медиолате-

ральном направлении процесс миграции УКК практически полностью завершается к 132-му дню и остается затем практически без изменения. Но единичные мигрирующие УКК обнаруживаются в белом веществе недалеко от эпендимы IV желудочка и у животных в возрасте одного года [21].

Описаны четыре последовательных морфологических стадии созревания УКК в дольках IX и X мозжечка крыс [22]. В течение первой недели постнатального развития УКК обладают одним или двумя короткими ветвящимися дендритами, а формирование типичной кисточки — морфологическое созревание нейронов — завершается к 21-му дню жизни. При этом в течение 2–12-го дней постнатального развития проходит так называемая протодендритическая стадия; ее сменяют стадии филоподиевой кисточки (12–16-й день), затем промежуточной кисточки (16–21-й день) и наконец дендриолярной кисточки (21–28-й день). Протяженность синаптического контакта МВ и УКК была больше, чем МВ с ЗК и увеличивалась в течение периода изучения, тогда как протяженность контакта МВ и ЗК уменьшалась.

Количество УКК не изменяется с возрастом или при нейродегенеративных заболеваниях [4].

Таким образом, УКК — уникальные интернейроны, получающие глутаматергические возбуждающие импульсы от единичного МВ и передающие их ЗК и другим УКК, которые, в свою очередь, передают их следующим ЗК. Такой характер связей УКК способствует прямому положительному — стимулирующему — воздействию на ЗК, расширению области возбуждения, передающегося от внешнего МВ и его пролонгированию [9, 11, 12, 15]. УКК также синхронизируют активность в кластерах ЗК, вносят тем самым вклад в распространение возбуждения в коре мозжечка [15, 16, 20, 21].

**Клетки Луго (КЛ)** нельзя считать новыми в прямом смысле этого слова, так как они были описаны еще С. Рамон Кахалем и К. Гольджи и позднее более подробно — Е. Лугаро [1–5]. Однако до недавнего времени их функциональная значимость оставалась неясной и КЛ обычно отождествляли с клетками Гольджи и не выделяли в самостоятельный тип [23]. Уникальность КЛ была установлена лишь в последнее время.

КЛ — крупные веретеновидные биполярные нейроны зернистого слоя, по размерам несколько уступающие КП, обычно располагающиеся горизонтально, вертикально или под углом 60–70° к продольной оси листка непосредственно под слоем КП на наружной поверхности зернистого слоя [24–32]. По другим

данным, КЛ могут встречаться на любой глубине зернистого слоя [24–27, 31, 32].

Отличительной особенностью КЛ является горизонтальное расположение ветвлений дендритов в отличие от вертикальной направленности последних у остальных интернейронов коры мозжечка [24–27, 31]. КЛ находятся во всех долях коры мозжечка, чаще всего встречаются в месте перехода коры с червя в полушария [27].

Биполярность КЛ объясняется тем, что два ее горизонтальных дендрита отходят от противоположных полюсов тела клетки. Основной ствол дендрита дает несколько более мелких восходящих и нисходящих ветвей. Траектория дендритов проходит по границе зернистого слоя и слоя КП параллельно наружной поверхности листка обычно в поперечном листку направлении на расстоянии в 150–200 мкм, формируя парасагитальные плексусы. Протяженность каждого дендритного ствола очень крупных нейронов Лугаро достигает 450–500 мкм [27]. Показано, что КЛ имеют горизонтальное центрирование в виде буквы Х с центром в клеточном теле и формируют своеобразную решетчатую структуру под слоем КП [27, 31, 32].

Аксон КЛ начинается от тела клетки или одного из дендритов и направляется в молекулярный слой, обычно делится на ветви, продолжающиеся по ходу параллельных волокон над телами КП, формируя небольшие сплетения протяженностью до 200 мкм и устанавливая связи с 16–25 КП. Иногда одна-две аксонных коллатерали могут возвращаться в зернистый слой [24–27, 29, 32–35].

В ряде случаев аксон направляется в глубину зернистого слоя. Вначале он следует почти параллельно дендритам родительской клетки на расстоянии до 400 мкм, затем уходит в белое вещество. Такие КЛ имеют наиболее протяженную соматодендритную крону [27]. Нисходящий аксон КЛ при входе в белое вещество меняет свое направление, поворачивая обратно к зернистому слою, после чего аксон поднимается в нижний отдел молекулярного слоя, где заканчивается на значительном расстоянии от родительской клетки. Предполагается, что он обеспечивает связь КЛ с дистантными мишенями [27, 32]. В глубине зернистого слоя встречаются веретенообразные нейроны, аксоны которых остаются в зернистом слое. Их принадлежность к КЛ подвергается сомнению [27, 33].

Ряд авторов описывают и другой морфологический тип КЛ. КЛ II типа имеют форму тела в виде равностороннего треугольника. Их толстые одиночные дендриты обычно отходят от вершины треугольного тела и далее делятся на ветви второго и третьего порядка, образуя узкие

сплетения. Аксоны КЛ II типа также отходят от вершины треугольного тела или от одной из его сторон и, проходя короткое расстояние, исчезают в окружающей ткани [4, 5, 24–27].

КЛ контактируют почти со всеми элементами коры мозжечка — корзинчатыми и звездчатыми клетками, параллельными и мховидными волокнами, с телом и первичными дендритами клеток Гольджи, с когтевидными окончаниями дендритов клеток-зерен, с КП, дендриолами и телом кисточковых клеток. При этом образуются разнообразие синаптические контакты: аксо-соматические, аксо-аксональные, аксо-дендритические — с дендритами первого, второго и третьего порядка, а также смешанные полисинаптические — одновременно и на теле, и на дендритах (проксимальных или дистальных их отделах) [24–27, 29]. Интересны контакты аксонов КЛ с дендритами КГ. Одна КЛ контактирует более чем со 100 клетками Гольджи, устанавливая тормозные глицин- и ГАМК-ергические синапсы [24–27, 29].

Но основными мишенями КЛ являются корзинчатые и звездчатые клетки, на которых они формируют асимметричные тормозные ГАМК-ергические синапсы. В свою очередь, на КЛ оканчиваются возвратные коллатерали аксонов КП [32, 33].

КЛ могут располагаться поодиночке либо формировать кластеры — группы по две–пять клеток, в которых плотно прилегают друг к другу. В этом случае наблюдаются касательные контакты их дендритов с дендритами и телами других КЛ этого кластера [24–27].

КЛ — единственные нейроны коры мозжечка, которые возбуждаются серотонином [36, 37]. КЛ образуют ГАМК- и глицинергические волокна и могут расцениваться как интернейроны тормозного типа [24–27, 38–40]. В них обнаружена NO-синтетическая активность [41].

Итак, КЛ оказывают тормозящее действие на корзинчатые и звездчатые нейроны, которые, в свою очередь, являются тормозными по отношению к КП. Таким образом, КЛ через КК и ЗК оказывают на КП дезингибирующее действие. Поскольку КЛ являются основным коллектором возвратных коллатералей аксонов КП, то они выступают в роли релейного звена обратной связи между КП и КК. В модуле коры мозжечка КЛ выступают в роли фильтра, преобразующего тормозную активность КП в их дезингибицию [25–27]. КЛ суммируют возвратную тормозную импульсацию от множества КП и фокусированно передают ее на относительно небольшое количество корзинчатых клеток. Следовательно, КЛ функционирует как аппарат распределительного дезингибирования, который в тандеме с рас-

пределительным торможением, осуществляемым корзинчатыми клетками, считывает информацию непосредственно с КП и перерас-

пределяет ее. Подобная функциональная схема может служить нейронной основой формирования оперативной памяти [27].

### Список литературы

1. *Ramon y Cajal S.* Textura del sistema nervioso dei hombre y de los vertebrados. Т. II. Madrid, 1904: 337–357.
2. *Cajal S.R.* Histologie du Systeme Nerveux de L'Homme et des Vertebres; Vol. II. Paris: Maloine, 1911.
3. *Golgi C.* Untrsuchungen uber den feineren Bau des zentralen und periphersehen Nervensystem. Jena: G. Fisher, 1894: 39–45.
4. *Lugaro E.* Sulle connessioni tra gli elementi nervose della cortica cerebellare: considerazioni generali sul significato fisiologico dei raport tra gli elementi nervisi Rev. sper. Freniat. Regio Emilia 1894; 20: 297–331.
5. *Lugaro E.* Uber die Verbindungen des nervosen Elemente der Klienhirnrinde unter einander mit allgemeinen Betrachtungen uber die physiologische Bedeutung die Rapporte zwischen den nervosen Element. Untersuch. Z. Natur. Mensch und Thiere (Giessen) 1895; 15: 475–514.
6. *Laine J., Axelrad H.* The candelabrum cell: a new interneuron in the cerebellar cortex. J. Comp. Neurol. 1994; Jan., 8; 339 (2): 159–173.
7. *Altman J., Bayer S.A.* Time of origin and distribution of a new cell type in the rat cerebellar cortex. Exp. Brain Res. 1977; Aug., 31; 29 (2): 265–274.
8. *Mugnaini E., Floris A.* The unipolar brush cell: a neglected neuron of the mammalian cerebellar cortex. J. Comp. Neurol. 1994; Jan., 8; 339 (2): 174–180.
9. *Alvarez Vicente M.I., Llorens Martin M., Lacruz Pelea C., Toledano Gasca A.* A new cerebellar neuron: the brush or monopolar cell. Characteristics and possible function. Rev. Neurol. 2004; Feb., 16–29; 38 (4): 339–346.
10. *Mugnaini E., Dino M.R., Jaarsma D.* The unipolar brush cells of the mammalian cerebellum and cochlear nucleus: cytology and microcircuitry. Prog. Brain Res. 1997; 114: 131–150.
11. *Rossi D.J., Alford S., Mugnaini E., Slater N.T.* Properties of transmission at a giant glutamatergic synapse in cerebellum: the mossy fiber-unipolar brush cell synapse. J. Neurophysiol. 1995; Jul.; 74 (1): 24–42.
12. *Dino M.R., Schuerger R.J., Liu Y., Slater N.T., Mugnaini E.* Unipolar brush cell: a potential feedforward excitatory interneuron of the cerebellum. Neuroscience 2000; 98 (4): 625–636.
13. *Dino M.R., Nunzi M.G., Anelli R., Mugnaini E.* Unipolar brush cells of the vestibulocerebellum: afferents and targets. Prog. Brain Res. 2000; 124: 123–137.
14. *Mugnaini E., Floris A., Wright-Goss M.* Extraordinary synapses of the unipolar brush cell: an electron microscopic study in the rat cerebellum. Synapse 1994; Apr., 16 (4): 284–311.
15. *Nunzi M.G., Mugnaini E.* Unipolar brush cell axons form a large system of intrinsic mossy fibers in the postnatal vestibulocerebellum. J. Comp. Neurol. 2000; Jun., 19; 422 (1): 55–65.
16. *Nunzi M.G., Birnstiel S., Bhattacharyya B.J., Slater N.T., Mugnaini E.* Unipolar brush cells form a glutamatergic projection system within the mouse cerebellar cortex. J. Comp. Neurol. 2001; Jun., 4; 434 (3): 329–341.
17. *Dino M.R., Perachio A.A., Mugnaini E.* Cerebellar unipolar brush cells are targets of primary vestibular afferents: an experimental study in the gerbil. Exp. Brain Res. 2001; Sep.; 140 (2): 162–170.
18. *Anelli R., Dunn M.E., Mugnaini E.* Unipolar brush cells develop a set of characteristic features in primary cerebellar cultures. J. Neurocytol. 2000; Feb.; 29 (2): 129–144.
19. *Dino M.R., Mugnaini E.* Postsynaptic actin filaments at the giant mossy fiber-unipolar brush cell synapse. Synapse 2000; Dec., 15; 38 (4): 499–510.
20. *Dino M.R., Willard F.H., Mugnaini E.* Distribution of unipolar brush cells and other calretinin immunoreactive components in the mammalian cerebellar cortex. J. Neurocytol. 1999; Feb.; 28 (2): 99–123.
21. *Takacs J., Borostyankoi Z.A., Veisenberger E., Vastagh C., Vig J., Gorcs T.J., Hamori J.* Postnatal development of unipolar brush cells in the cerebellar cortex of cat. J. Neurosci. Res. 2000; Jul., 1; 61 (1): 107–115.
22. *Morin F., Dino M.R., Mugnaini E.* Postnatal differentiation of unipolar brush cells and mossy fiber-unipolar brush cell synapses in rat cerebellum. Neuroscience 2001; 104 (4): 1127–1139.
23. *Антонова А.А.* К вопросу классификации нейронов коры мозжечка. Архив анатомии, гистологии, эмбриологии 1969; 66, 5: 6–15.
24. *Мелик-Мусян А.Б., Фанарджян В.В.* Гистологическая идентификация клеток Лугаро в коре мозжечка кошки. Морфология 1997; 112, 4: 42–45.
25. *Мелик-Мусян А.Б., Фанарджян В.В.* Структурная организация и связи нейронов Лугаро коры мозжечка кошки. Морфология 1998; 113: 44–48.
26. *Мелик-Мусян А.Б., Фанарджян В.В.* Морфологические особенности клеток Лугаро коры мозжечка. Морфология 2003; 123: 42–47.
27. *Охотин В.Е., Калинин С.Г.* Локализация NO-синтазы в клетках Люгаро и механизмы NO-ергического взаимодействия между тормозными интернейронами коры мозжечка кролика. Морфология 1999; 115, 3: 52–61.
28. *Geurts F.J., Timmermans J., Shigemoto R., De Schutter E.* Morphological and neurochemical differentiation of large granular layer interneurons in adult rat cerebellum. Neuroscience 2001; 104 (2): 499–512.
29. *Sahin M., Hockfield S.* Molecular identification of the Lugaro cell in the cat cerebellar cortex. J. Comp. Neurol. 1990; Nov., 22; 301 (4): 575–584.

30. *Christ H.* Fusiform nerve cells of the granular layer in the cerebellar cortex of the baboon. *Neurosci. Lett.* 1985; May, 14; 56 (2): 195–198.
31. *Laine J., Axelrad H.* Extending the crebellar Lugaro cell class. *Neuroscience* 2002; 115 (2): 363–374.
32. *Laine J., Axelrad H.* Morphology of the Golgi-impregnated Lugaro cell in the rat cerebellar cortex: a reappraisal with a description of its axon. *J. Comp. Neurol.* 1996; Nov., 25; 375 (4): 618–640.
33. *Laine J., Axelrad H.* Lugaro cells target basket and stellate cells in the cerebellar cortex. *Neuroreport* 1998; Jul., 13; 9 (10): 2399–2403.
34. *Laine J., Axelrad H., Rahbi N.* Intermediate cells of Lugaro are present in the immature rat cerebellar cortex at an earlier stage than previously thought. *Neurosci. Lett.* 1992; Oct., 12; 145 (2): 225–228.
35. *Fox C.A.* Intermediate cell of Lugaro in the cerebellar cortex of the monkey. *J. Comp. Neurol.* 1959; 112: 39–51.
36. *Dieudonne S., Dumoulin A.* Serotonin-driven long-range inhibitory connections in the cerebellar cortex. *J. Neurosci.* 2000; Mar., 1; 20 (5): 1837–1848.
37. *Dieudonne S.* Serotonergic neuromodulation in the cerebellar cortex: cellular, synaptic, and molecular basis. *Neuroscientist* 2001; Jun.; 7 (3): 207–219.
38. *Dieudonne S.* Glycinergic synaptic currents in Golgi cells of the rat cerebellum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; Feb., 28; 92 (5): 1441–1445.
39. *Aoki E., Semba R., Kashiwamata S.* New candidates for GABAergic neurons in the rat cerebellum: an immunocytochemical study with anti-GABA antibody. *Neurosci. Lett.* 1986; Aug., 4; 68 (3): 267–271.
40. *Dumoulin A., Triller A., Dieudonne S.* IPSC kinetics at identified GABAergic and mixed GABAergic and glycinergic synapses onto cerebellar Golgi cells. *J. Neurosci.* 2001; Aug., 15; 21 (16): 6045–6057.
41. *Калиниченко С.Г., Охотин В.Е., Мотавкин П.А.* NO-ергическая функция клеток Люгаро и Гольджи коры мозжечка кролика. *Цитология* 1997; 39, 2/3: 159–162.

#### НОВІ ІНТЕРНЕЙРОНИ КОРИ МОЗОЧКА

*О.Ю. Степаненко*

Наведено літературні дані, що стосуються трьох нових інтернейронів кори мозочка: клітин Лугаро, канделябropодібних и китицеподібних клітин.

**Ключові слова:** кора мозочка, клітини Лугаро, канделябropодібні клітини, китицеподібні клітини.

#### NEW INTERNEURONS OF THE CEREBELLAR CORTEX

*A.Yu. Stepanenko*

Three new types of cerebellar cortex interneurons have been described.

**Key words:** cerebellar cortex, lugaro cells, brush cell, candelabrum cells.

Поступила 17.03.04

## МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ НЕЙРОНІВ ПУРКІН'Є ПРИ ДЕМІЄЛІНІЗАЦІЇ, ПІСЛЯ ЛАЗЕРНОГО ОПРОМІНЕННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ «РЕБІФ»

*Н.О. Мельник*

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ*

Вивчено морфометричні показники нейронів Пуркін'є при експериментальному алергічному енцефаломієліті, після лазерного опромінення і введення препарату «Ребіф» (інтерферон- $\beta$ -1a). Визначені морфометричні показники тіл нейронів Пуркін'є — периметр та площа цитоплазми перикаріона, периметр та площа ядра нейрона та індекс Гертвіга. В усі терміни дослідження спостерігали помірні та виразні зміни тіл нейронів Пуркін'є. Лазерне опромінення позитивно впливає на відновлення стану нейронів Пуркін'є. Препарат «Ребіф» є ефективним при довготривалому використанні.

**Ключові слова:** мозочок, експериментальний алергічний енцефаломієліт, демієлінізація, ремієлінізація, лазерна терапія, інтерферон- $\beta$ -1a.

Проблема демієлінізуючих захворювань та особливо розсіяного склерозу (РС) є однією з найактуальніших у сучасній нейроімунології. Рівень захворюваності на РС за останні десятиріччя в Україні значно зріс. Це дуже тяжке хронічне захворювання, яке виникає переважно у молодих людей віком від 25 до 40 років, у більшості випадків може тривати близько десяти років, закінчується інвалідністю та має високу летальність. При РС з органів центральної нервової системи, у яких є ознаки демієлінізуючого процесу, найчастіше уражається мозочок [1]. В основі всіх демієлінізуючих захворювань лежить синтез аутоантитіл до білків мієлінової оболонки, який призводить до руйнування мієлінової оболонки нервових волокон. Дефекти у складі мієлінових оболонок викликають порушення трофіки нейронів і нервовий імпульс. Найбільш поширена гіпотеза виникнення демієлінізації вказує на те, що основною причиною патологічного процесу є порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра, яке призводить до активації Т- і В-лімфоцитів до білків мієлінової оболонки і внаслідок цього до появи антитіл до цих білків у кровоносному руслі [2]. Основними методами лікування демієлінізуючих захворювань є використання інтерферонів, зокрема інтерферону- $\beta$ -1a (препарат «Ребіф»). Доведено, що інтерферон- $\beta$ -1a має той самий фармакологічний профіль, що й природний інтерферон- $\beta$ . Незважаючи на те що не всі ефекти інтерферону- $\beta$ -1a повністю описані, було визначено, що більшість імуномодуляторних ефектів цієї молекули викликані пригніченням утворення деяких протеїнів після його зв'язування з рецепторами на поверхні клітин. Якщо мононуклеарні кліти-

ни периферичної крові стимулювати мітогенами, то суттєво підсилюється секреція ФНП- $\alpha$ , ФНП- $\beta$ , інтерферону- $\gamma$ , інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10. Багато з цих цитокінів виявляють в ділянках ураження мозку чи спинномозкової рідині хворих на РС. В ході досліджень мононуклеарних клітин периферичної крові у здорових людей виявлено швидке і виражене зниження стимульованого вивільнення цитокінів, за винятком інтерлейкіну-10, після ін'єкцій інтерферону- $\beta$ -1a. Інтерферон- $\beta$ -1a є регулятором надмірної реакції імунної системи в запальних зонах ураження при РС, але не викликає загального пригнічення імунної системи [3]. На сьогодні цей препарат є найбільш ефективним у лікуванні пацієнтів з РС, особливо на початкових етапах хвороби та при появі перших ознак загострення. Однак використання інтерферону- $\beta$ -1a має такі недоліки, як висока вартість цього препарату та використання досить довгий час для отримання бажаного ефекту. Останні роки все частіше використовують методики лазерного опромінення при лікуванні захворювань нервової системи, в тому числі й при лікуванні РС [4]. Але в науковій літературі не висвітлене питання, що стосується реактивних змін нейронів мозочка в гостру та ремісійну стадію РС. Також не проводили експериментальних досліджень впливу лазерного опромінення на нейрони мозочка. Не визначений стан нейронів Пуркін'є після використання інтерферону- $\beta$ -1a.

Таким чином, основною метою нашого дослідження було вивчення особливостей реактивних змін нейронів мозочка щурів при експериментальному алергічному енцефаломієліті (ЕАЕ), визначення морфометричних по-

казників основних клітин мозочка після використання лазерного опромінення та препарату «Ребіф».

**Матеріал і методи.** У дослідженні було використано 82 щури-самки масою 220–250 г. Було отримано 74 експериментальні тварини з ЕАЕ шляхом введення гомогенату спинного мозку з ад'ювантом Фрейнда у подушечки кінцівок щурів. Були досліджені два терміни — через 21 добу та 39 днів після ініціації ЕАЕ. 36 тварин отримували лазерне опромінення у проекції тимуса та селезінки. Був використаний гелій-неоновий лазер львівського заводу марки ЛГН-206 — лазер газовий напускний — потужністю 2 мВт,  $\lambda=632$  нм. Розрахунок дози лазерного опромінення проводили відповідно до рекомендацій по використанню гелій-неонового лазера у фізіотерапевтичних цілях [4]. 38 тварин отримували препарат «Ребіф», який вводили підшкірно у ділянці спини тварини. Дозу препарату «Ребіф» розраховували згідно з прийнятими дозами у лікуванні РС людини [3].

Для дослідження тіл нейронів Пуркін'є мозочка через 21 добу та 39 днів тварини були розподілені на п'ять груп: 1-ша — тварини з ЕАЕ; 2-га — тварини, яким проводили 5 сеансів лазерного опромінення протягом 5 днів по 5 хв у ділянку проекції тимуса та селезінки, щоденна доза впливу лазера становила 1,2 Дж; 3-тя — тварини, яким вводили препарат «Ребіф» по 0,55 мкг щоденно протягом 4 днів, загальна кількість отриманого кожною твариною препарату — 2,2 мкг; 4-та — тварини, які отримували препарат «Ребіф» по 0,55 мкг через день протягом 15 днів, загальна кількість отриманого препарату — 4,4 мкг; 5-та — інтактні тварини.

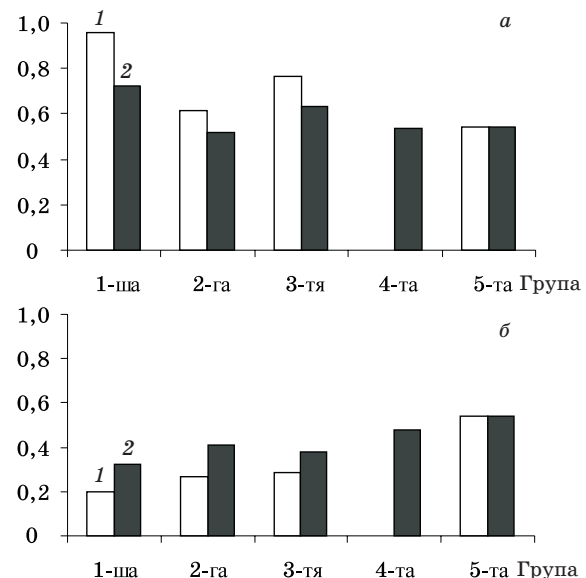
Об'єктом світлооптичного дослідження з подальшим морфометричним аналізом був мозочок. Парафінові зрізи товщиною 4–6 мкм отримували за допомогою ротаційного автоматичного мікротому НМ360 (Carl Zeiss Jena Gmb). Зрізи забарвлювали діамантовим крезиловим фіолетовим та гематоксилін-еозином. Морфометричне дослідження проводили за допомогою аналізатора зображень. Визначили перикаріони нейронів з меншими та більшими деструктивними змінами. Ці зміни характеризувалися змінами форми ядра перикаріона, інтенсивністю їхнього забарвлення та особливостями розміщення хроматофільної речовини. Були вивчені показники площі та периметра профільного поля перикаріона, його ядра та показники співвідношення площі ядра і клітини.

**Результати та їх обговорення.** Через 21 добу та 39 днів після ініціації ЕАЕ у всіх групах тварин визначили тіла нейронів Пуркін'є з помірними та виразними деструктивними змінами. Помірно змінені перикаріони клітин Пур-

кін'є мали округлі ядра, але контури ядерця не визначались. У складі деяких тіл нейронів відмічали зміщення ядер на периферію. У складі цитоплазми таких перикаріонів спостерігали зміну контурів хроматофільної субстанції, але вона була ущільнена й інтенсивніше забарвлювалась. До виразно змінених тіл нейронів були зараховані перикаріони клітин Пуркін'є з ущільненим ядром. При цьому спостерігалась зміна форми таких ядер — вони були вигнутими або паличкоподібними, зникали контури ядерця. Ущільнювалась цитоплазма перикаріона — грудки хроматину не спостерігались. Відповідно до змін стану тіл нейронів Пуркін'є змінювався індекс Гертвіга (ІГ).

Через 21 добу після ініціації ЕАЕ у всіх групах тварин збільшився ІГ для нейронів мозочка з помірними змінами. Найменше значення ядерно-цитоплазматичного індексу спостерігалось у тварин 2-ї групи, які отримували лазерне опромінення. Позитивна зміна ІГ під впливом лазерного опромінення та препарату «Ребіф» для нейронів з помірними змінами відбулася через 39 днів (рисунок, а). Через 21 добу після ініціації ЕАЕ спостерігалось найменше значення ІГ для нейронів мозочка з виразними змінами.

У щурів, які отримували лазерне опромінення, відновлення стану нейронів Пуркін'є з виразними змінами відбувалось через 39 днів. Наближення значення ядерно-цитоплазматичного індексу для клітин з виразними змінами до норми спостерігалось у мозочку щурів 4-ї групи, які отримували препарат «Ребіф» протягом 2 тиж (рисунок, б).



Значення ядерно-цитоплазматичного індексу для нейронів Пуркін'є з помірними (а) та виразними (б) змінами на ранніх (1) та пізніх (2) термінах дослідження

Збільшення значень ІГ для нейронів мозочка на ранніх строках дослідження (21 доба після ініціації ЕАЕ) зумовлювалось зменшенням площі цитоплазми, а для нейронів з виразними змінами зменшення значень ядерно-цитоплазматичного індексу було зумовлене зменшенням площі ядра та зміною його форми. Таким чином, препарат «Ребіф» має найкращий вплив на відновлення стану нейронів Пуркін'є при пролонгованій дії. Лазерне опромінення має менший ефект, ніж інтерферон- $\beta$ -1а, позитивно впливає на відновлення стану клітин на ранніх строках дослідження. Отримані результати підтвердили важливу роль нейронів при демієлінізації, яка була визначена на субмікроскопічному рівні [5]. Демієлінізуючий процес стосується не лише мієлінових оболонки нервових волокон центральної нервової системи, він пов'язаний з морфологічними змінами перикарионів нейронів, зокрема клітин Пуркін'є мозочка.

#### Висновки

1. Клітини Пуркін'є мозочка у гострий період експериментального алергічного енцефало-

ломієліту — через 21 добу після ініціації — мають помірні (незначні ущільнення ядра та цитоплазми) та виразні зміни (ущільнення ядра та цитоплазми, зміни форми ядра, зникнення ядерця).

2. На ранніх строках дослідження — через 21 добу після ініціації експериментального алергічного енцефаломиєліту — у всіх групах тварин спостерігається збільшення індексу Гертвіга для нейронів мозочка з помірними змінами. Лазерне опромінення має позитивний вплив на нейрони мозочка на ранніх строках дослідження.

3. Найкращий вплив на прискорення відновних процесів тіл нейронів мозочка має препарат «Ребіф» (інтерферон- $\beta$ -1а) при пролонгованому використанні у щурів через 39 днів після ініціації експериментального алергічного енцефаломиєліту.

4. Відновлення структури тіл нейронів Пуркін'є є тривалим процесом і не спостерігається через 39 днів після ініціації експериментального алергічного енцефаломиєліту, впливу лазерного опромінення та препарату «Ребіф».

#### Список літератури

1. Віничук С.М., Мяловицька О.А. Розсіяний склероз (клініко-діагностичні та терапевтичні алгоритми). К., 2001. 56 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Одесса, 1999. 604 с.
3. Wagstaff A.J., Goa K.L. Recombinant Interferon- $\beta$ -1a. A Review of its Therapeutic Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *BioDrugs* 1998; 10, 6: 471–494.
4. Москвина С.В., Буйлина В.А. Низкоинтенсивная лазерная терапия. М.: Техника, 2000. 724 с.
5. Запранова Э., Сотников О.С., Сергеева С.С., Делева Д., Филчев А., Султанов Б. Реакция аксонов предшествует демиелинизации в экспериментальных моделях рассеянного склероза. *Морфология* 2002; 122, 5: 54–59.

#### МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙРОНОВ ПУРКИНЬЕ ПРИ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ, ПОСЛЕ ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «РЕБИФ»

*Н.А. Мельник*

Изучены морфометрические показатели нейронов Пуркин'є при экспериментальном алергическом энцефаломиелите, после лазерного облучения и применения препарата «Ребиф» (интерферон- $\beta$ -1а). Определены морфометрические показатели тел нейронов Пуркин'є — периметр и площадь цитоплазмы перикариона, периметр и площадь ядра нейрона и индекс Гертвига. Во все сроки исследования наблюдали умеренные и хорошо выраженные изменения тел нейронов Пуркин'є. Лазерное облучение положительно влияет на восстановление состояния нейронов Пуркин'є. Препарат «Ребиф» эффективен при длительном использовании.

**Ключевые слова:** мозжечок, экспериментальный алергический энцефаломиелит, демиелинизация, ремиелинизация, лазерная терапия, интерферон- $\beta$ -1а.

#### THE MORPHOLOGICAL PARAMETERS OF NEURONS OF CEREBELLUM AT DEMYELINISATION, AFTER A LASER IRRADIATION AND APPLICATION OF PREPARATION «REBIF»

*N.A. Melnik*

Morphological parameters of neurons of cerebellum have been investigated at experimental allergic encephalomyelitis, after laser irradiation and application of preparation «Rebif» (interferon- $\beta$ -1a). Morphological parameters of bodies of neurons of cerebellum — perimeter and the area of cytoplasm of neuron, perimeter and the area of a nucleus of neuron and nucleus-cytoplasm index have been determined. Moderate and sharp changes of bodies of neurons have been observed in all terms of research. The laser irradiation positively influences on regeneration of neurons of cerebellum on early and late terms of experiment. Preparation «Rebif» is effective at long use.

**Key words:** cerebellum, experimental allergic encephalomyelitis, demyelination, remyelination, laser therapy, interferon- $\beta$ -1a.

*Поступила 22.03.04*

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВНУТРЕННЕГО ВВЕДЕНИЯ НИТРИДА ТИТАНА

*А.Ю. Никонов, Н.И. Горголь*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучено состояние внутренних органов экспериментальных животных при разных способах введения нитрида титана в организм. Показано, что при всех способах введения нитрида титана обнаруживались патологические изменения местного и общего характера, которые выражались в развитии дистрофических и некробиотических изменений внутренних органов, дисциркуляторных и реологических нарушений, а также в снижении обменно-синтетических процессов во внутренних органах. Наиболее существенные изменения обнаруживались при алиментарном введении нитрида титана.

**Ключевые слова:** нитрид титана, морфологическое исследование, эксперимент.

При ортопедическом лечении стоматологических больных большое внимание уделяется вопросам безопасности здоровья пациентов, преимуществам использования различных материалов. Все это является предметом всестороннего обсуждения врачей-стоматологов, зубных техников, материаловедов, ученых [1].

В настоящее время зубные протезы с нитрид-титановым покрытием являются наиболее распространенной конструкцией благодаря ряду преимуществ над протезами из нержавеющей стали, о чем свидетельствуют исследования многих авторов [2, 3]. Однако не все авторы придерживаются данной точки зрения [4, 5]. В последнее время увеличилось количество обращений в клинику ортопедической стоматологии с токсико-аллергическими реакциями на ортопедические конструкции, покрытые нитридом титана. Воздействие нитрида титана на организм, на наш взгляд, изучено недостаточно. Большинство авторов используют в исследованиях диски, покрытые нитридом титана, которые имплантировали под кожу подопытным животным. На наш взгляд, это не совсем отвечает естественным эксплуатационным характеристикам ортопедических конструкций, находящихся в полости рта, на которые воздействуют как химические, так и механические факторы, приводящие к отшелушиванию покрытия и попаданию его в организм пациента.

В связи с этим нами проведены экспериментальные и лабораторные исследования, позволяющие составить представления о реакции отдельных органов на нитрид титана.

**Материал и методы.** В основу настоящего исследования положено сравнительное морфологическое изучение состояния внутренних

органов контрольных и экспериментальных животных при различных способах введения нитрида титана в организм.

Для осуществления поставленной цели проведен эксперимент на 28 половозрелых крысах линии Вистар и 14 половозрелых кроликах. Первую группу наблюдений (внутримышечное введение 1 мл взвеси, содержащей 0,01 г нитрида титана) составили 14 крыс; вторую (ежедневное алиментарное введение 0,01 г нитрида титана с пищей) — 14 крыс; третью (коронки с нитрид-титановым покрытием) — 14 кроликов; контрольную группу — 14 половозрелых крыс линии Вистар и 7 половозрелых кроликов.

Для морфологического исследования через 1 и 3 мес животных выводили из эксперимента, после чего производили забор внутренних органов: печени, почек, тимуса, селезенки, желудка, кишечника, мягких тканей в месте инъекции и лимфатических узлов. Кусочки тканей фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной  $(4-5) \times 10^{-6}$  м окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по ван Гизон, методом Фельгена-Россенбека (на ДНК) и методом Браше (на РНК). Изучение микропрепаратов проводили на микроскопе Olympus VX-41 с последующим видеомикроскопическим фотографированием.

**Результаты и их обсуждение.** В 1-й группе наблюдений через 1 мес после начала эксперимента в месте инъекции взвеси нитрида титана микроскопически обнаруживались скопления глыбок черного цвета различной величины (рис. 1), среди которых определялись мелкие островки грануляционной ткани. Появление последней свидетельствовало о процессах регенерации в поврежденных тка-

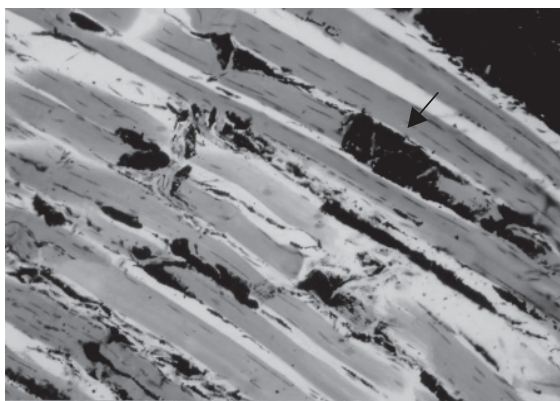


Рис. 1. Глыбки нитрида титана в месте инъекции суспензии нитрида титана у крыс 1-й группы через 1 мес. Окраска по ван Гизон. x 100

нях [6]. Указанные глыбки обнаруживались и в просветах прилежащих мелких сосудов, а также в периваскулярной ткани как в свободном виде, так и в цитоплазме макрофагов. В синусах регионарных лимфатических узлов обнаруживался выраженный гистиоцитоз и макрофаги, содержащие в цитоплазме пылевидные частицы черного цвета (рис. 2).

Изменения в печени характеризовались полнокровием центральных вен и синусоидных капилляров, в отдельных наблюдениях цитоплазма гепатоцитов имела признаки зонального ожирения (рис. 3). В сосудах печени определялись частицы буровато-черного цвета (рис. 4).

В эпителии почечных канальцев обнаруживалась гидропическая дистрофия (рис. 5), а в некоторых наблюдениях — буроватые пылевидные включения (рис. 6).

Через 3 мес от начала эксперимента наряду с описанными изменениями обнаруживался распространенный тромбоз сосудов мелкого калибра и микроциркуляторного русла почек.

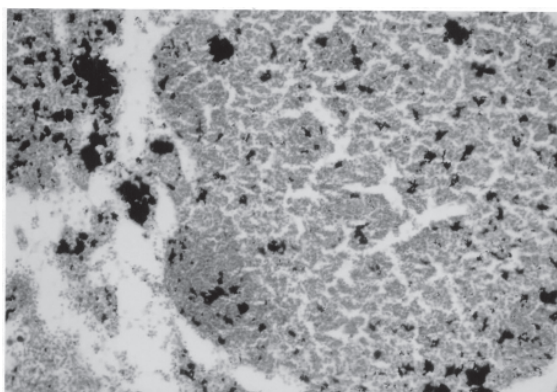


Рис. 2. Гистиоцитоз в синусе регионарного лимфоузла и макрофаги, содержащие в цитоплазме пылевидные частицы нитрида титана у крыс 1-й группы через 3 мес. Окраска по Перлеу. x 100

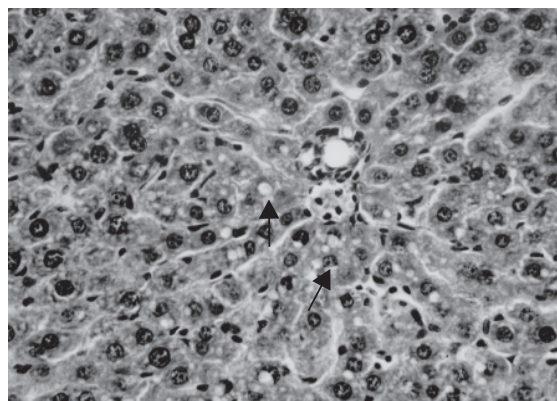


Рис. 3. Зональное мелкокапельное центрлобулярное ожирение гепатоцитов у крыс 1-й группы через 1 мес. Окраска по ван Гизон. x 200

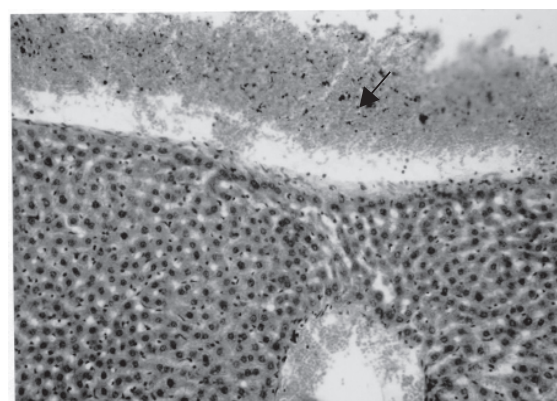


Рис. 4. Частицы буровато-черного цвета в сосудах печени у крыс 1-й группы через 1 мес. Окраска гематоксилин-эозином. x 100

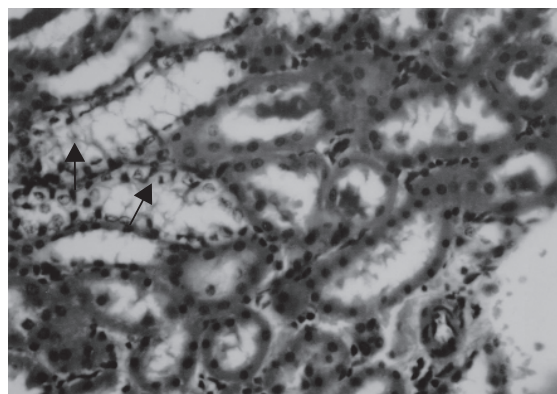


Рис. 5. Гидропическая дистрофия эпителия извитых канальцев почки у крыс 1-й группы через 1 мес. Окраска гематоксилин-эозином. x 200

Тимус в большинстве наблюдений имел четкую структуру слоев, иногда внутренняя часть телец Гассалья характеризовалась просветлением и распадом клеток. В селезенке на протяжении эксперимента какие-либо изменения отсутствовали.

Слизистая оболочка желудка была с признаками умеренной секреторной активности и десквамацией отдельных эпителиоцитов. В тонком и толстом кишечнике обнаруживались отдельные слущенные эпителиоциты в составе эозинофильного слизистого секрета.

Гистохимические реакции Браше и Фельгена–Россенбека во всех изученных органах характеризовались умеренной активностью.

Через 1 мес во 2-й группе наблюдений обнаруживалось выраженное обеднение цитоплазмы гепатоцитов гликогеном, местами — гидропическая дистрофия гепатоцитов и мелкие очаги некрозов гепатоцитов. Среди обычных гепатоцитов редко встречались полиплоидные клетки, что свидетельствовало о снижении митотической активности [7]. Окрашивание на ДНП и РНП слабой интенсивности. Кроме того, через 3 мес был распространен тромбоз сосудов печени (рис. 7).

В почках просветы канальцев резко сужены, в значительной части их обнаруживались скопления гомогенных эозинофильных масс и слущенных эпителиоцитов. Очагово опреде-

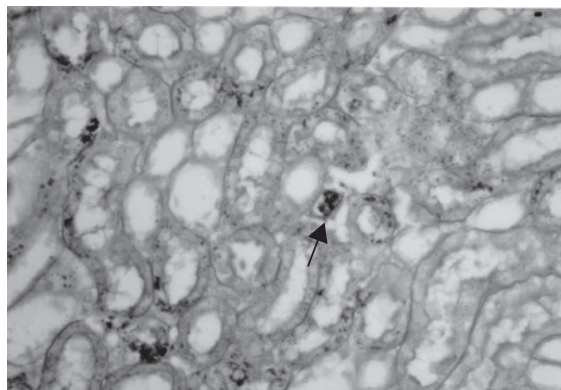


Рис. 6. Буроватые пылевидные включения в цитоплазме эпителия канальцев. Очаговая деструкция базальных мембран у крыс 1-й группы через 1 мес. ШИК-реакция. x 200

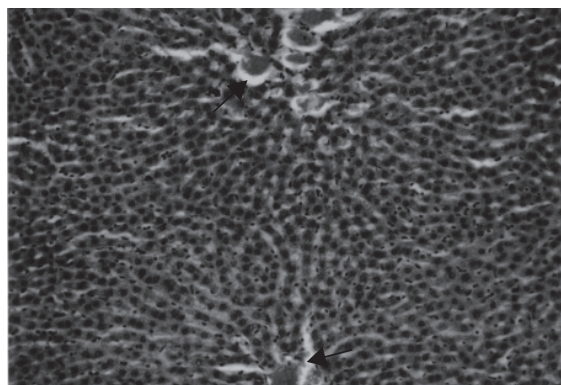


Рис. 7. Распространенный тромбоз центральных вен и синусоидных капилляров у крыс 2-й группы через 3 мес. Окраска гематоксилин-эозином. x 200

лялись дистрофические и некротические изменения эпителия канальцев без признаков повреждения базальных мембран. Через 3 мес сохранялись выраженные дистрофические изменения цитоплазмы эпителия почечных канальцев, а кроме того, имели место признаки некронефроза с признаками тубулорексиса (рис. 8). В отдельных наблюдениях в цитоплазме эпителиоцитов извитых канальцев обнаруживался темно-коричневый и черный пигмент в виде пылевидных частиц.

Тимус характеризовался признаками акцидентальной инволюции 1–2-й стадии, тимические тельца — просветлением и распадом клеток. В лимфатических узлах, равно как и в селезенке, изменения отсутствовали.

В желудке спустя месяц обнаруживалось умеренное количество слизи с отдельными слущенными эпителиоцитами, в отдельных наблюдениях — небольшие эрозии (рис. 9). Через 3 мес собственные железы желудка характеризовались признаками умеренно выраженной атрофии и были местами кистовидно изменены (рис. 10). В тонком и толстом ки-

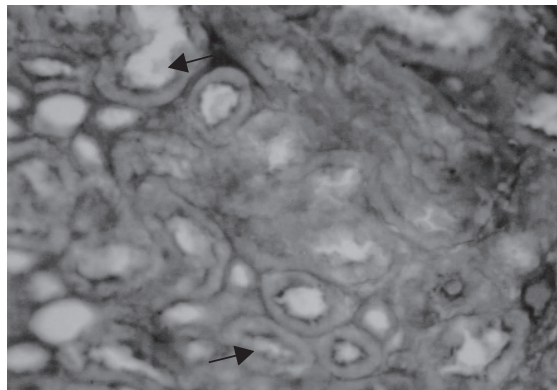


Рис. 8. Истончение и деструкция базальных мембран извитых канальцев как проявления некронефроза у крыс 2-й группы через 3 мес. ШИК-реакция. x 200

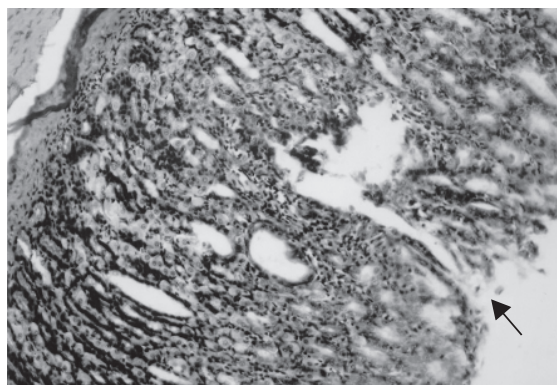


Рис. 9. Участки некроза слизистой оболочки с образованием мелких эрозий у крыс 2-й группы через 1 мес. Окраска по ван Гизон. x 200

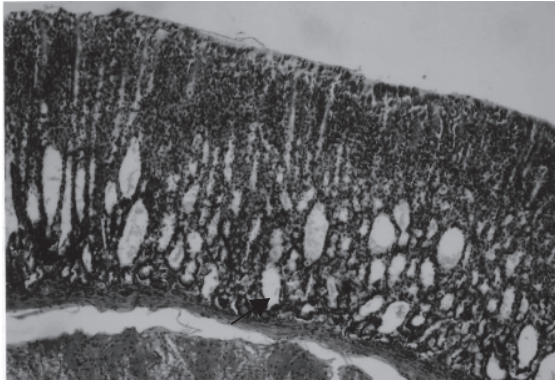


Рис. 10. Собственные железы желудка с признаками умеренно выраженной атрофии, местами кистовидно изменены у крыс 2-й группы через 3 мес. Окраска по ван Гизон. х 200

печенке обнаруживались умеренно выраженная десквамация энтероцитов и небольшие участки некроза слизистой оболочки в виде бесструктурных масс.

Слабая интенсивность окрашивания на ДНП и РНП свидетельствовала о снижении синтетических и митотических процессов.

В 3-й группе животных при исследовании печени в части наблюдений цитоплазма гепатоцитов была в состоянии гидропической дистрофии или мелкокапельного ожирения (рис. 11). При окрашивании по методу ШИК цитоплазма гепатоцитов слабо-ШИК-позитивна, что свидетельствует о снижении гликогенообразующей функции печени.

В почках определялась зернистая, а иногда и гидропическая дистрофия эпителия канальцев, в просветах канальцев — скопления гомогенных эозинофильных масс. Тимус характеризовался наличием мелких тимических телец, в ряде случаев их внутренняя часть — с просветлением и распадом клеток.

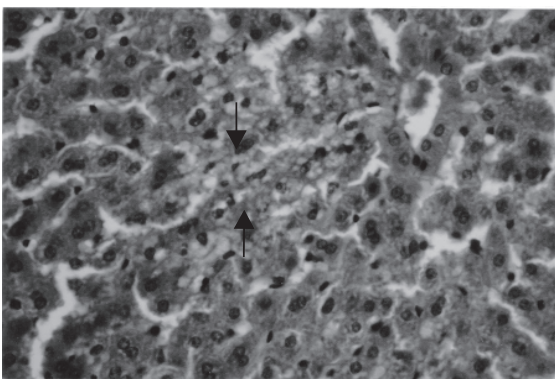


Рис. 11. Мелкокапельное центрлобулярное ожирение гепатоцитов у кроликов 3-й группы через 1 мес. Окраска гематоксилин-эозином. х 200

Желудок с признаками умеренно выраженной секреторной активности и десквамацией энтероцитов. В тонком и толстом кишечнике обнаруживались спущенные энтероциты в составе эозинофильного слизистого секрета.

Интенсивность окрашивания на РНП и ДНП была ослабленной во всех структурных компонентах внутренних органов.

Таким образом, при различных способах введения нитрида титана в организм развивается комплекс патологических изменений, характеризующихся дистрофией паренхиматозных органов, реологическими расстройствами, ослаблением белково-синтетической и митотической активности.

### Выводы

1. При внутримышечном введении взвеси нитрида титана в месте инъекции обнаруживалось очаговое скопление глыбок нитрида титана с наличием его в прилежащих сосудах, периваскулярной ткани и регионарных лимфоузлах частиц как в свободном виде, так и в цитоплазме макрофагов.

2. При внутримышечном введении взвеси нитрида титана во внутренних органах (печень, почки) обнаруживался распространенный тромбоз сосудов микроциркуляторного русла, зональное мелкокапельное ожирение цитоплазмы гепатоцитов, а также зернистая и гидропическая дистрофия эпителия почечных канальцев.

3. Для алиментарного введения нитрида титана характерны дистрофические, а в отдельных наблюдениях и некротические изменения в печени и почках, а также в желудочно-кишечном тракте, низкая митотическая и синтетическая активность гепатоцитов и ослабленная гистохимическая активность во всех изученных органах. В тимусе определялись различные степени акцидентальной инволюции.

4. При ношении зубных коронок с нитридтитановым напылением во внутренних органах экспериментальных животных имели место слабо выраженные дистрофические изменения печени и почек в сочетании с неравномерным полнокровием сосудов, некоторое снижение синтетической активности гепатоцитов.

5. Динамика морфологических изменений свидетельствует о том, что увеличение продолжительности воздействия нитрида титана при алиментарном и парентеральном способах введения вызывает нарастание дистрофических изменений в паренхиматозных органах (особенно в почках и печени), а также нарушения в системе гемокоагуляции.

**Список литературы**

1. *Гожий А.Г., Сарагелян Г.Р., Гожая Л.Д.* Недостатки технологических процессов изготовления несъемных зубных протезов. *Стоматология* 2001; 3: 46–50.
2. *Гизатуллин Р.Г., Хайруллин Д.Н.* Биологическая оценка нитрида титана, применяемого для покрытия зубных протезов. *Стоматология* 1986; 5: 50–51.
3. *Котляр А.М., Панчоха В.П., Севидова Е.К.* Электрохимические показатели паяных зубных протезов с многослойными покрытиями на основе нитрида титана. *Стоматология* 1990; 5: 53–56.
4. *Гаврилов Е.И., Стрельников В.Н.* Сравнительная оценка несъемных протезов с металлокерамическим и нитрид-титановым покрытием. *Стоматология* 1992; 71, 2: 64–67.
5. *Зотов В.М., Мурашкин Н.И., Сирота А.В.* Отдаленные результаты применения несъемных протезов из нержавеющей стали с декоративным покрытием на основе нитрида титана. *Стоматология* 1990; 4: 51–54.
6. *Фенчин К.М.* Заживление ран. К.: Здоров'я, 1979: 168.
7. *Кириллов О.И.* Процессы клеточного обновления и роста в условиях стресса. М.: Наука, 1977: 117.

**МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПРИ РІЗНОМАНІТНИХ ЗАСОБАХ ВНУТРІШНЬОГО ВВЕДЕННЯ НІТРИДУ ТИТАНУ**

*А.Ю. Ніконов, Н.І. Горголь*

Вивчено стан внутрішніх органів експериментальних тварин при різних засобах введення нітриду титану в організм. Показано, що при всіх засобах введення нітриду титану спостерігались патологічні зміни місцевого та загального характеру, які виявлялися у розвитку дистрофічних та некробіотичних змін внутрішніх органів, дисциркуляторних та реологічних порушень, а також у зниженні обмінно-синтетичних процесів у внутрішніх органах. Найбільш суттєві зміни спостерігалися при аліментарному введенні нітриду титану.

*Ключові слова:* нітрид титану, морфологічне дослідження, експеримент.

**MORPHOLOGICAL CHANGES OF INTERNAL ORGANS OF EXPERIMENTAL ANIMALS AT DIFFERENT WAYS OF INTERNAL INTRODUCTION OF TITANIUM NITRIDE**

*A.Yu. Nikonov, N.I. Gorgol*

The condition of internal organs of experimental animals has been investigated at different ways of introduction of titanium nitride in an organism. It was shown, that at all ways of introduction of titanium nitride pathological changes of local and general character which were expressed in development of dystrophic and necrobiotic changes of internal organs, discirculatory and rheologic infringements, and also decrease exchange of synthetic processes in internal organs were found out. The most considerable changes were found out at alimentary introduction of titanium nitride.

*Key words:* titanium nitride, morphological research, experiment.

*Поступила 16.02.04*

## СТАН ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ІННЕРВАЦІЇ ПРИ ІНФАРКТІ МІОКАРДА

*В.В. Гаргін*

*Харківський державний медичний університет*

Вивчено морфофункціональний стан вегетативної іннервації серця при інфаркті міокарда. Результати дослідження виявляють дистрофічні та реактивні зміни морфофункціонального стану як холінергічної, так і адренергічної іннервації серця, що характеризується зниженням щільності нервових сплеть, збільшенням кількості атрофічних нейроцитів, зменшенням кількості активно функціонуючих нейроцитів, зниженням інтенсивності гістохімічних реакцій.

**Ключові слова:** *серце, іннервація, катехоламіни, ацетилхолінестераза.*

Після висловлення в 1798 р. доктором Е. Холмом припущення про участь нервової системи в розвитку ішемії міокарда [1] було створено безліч теорій патогенезу ішемічної хвороби серця, у яких вегетативній нервовій системі (ВНС) частіше за все приділялася другорядна роль у пускових механізмах погіршення коронарного кровообігу [2]. Одним з визначальних факторів ступеня тяжкості ішемічної хвороби серця вважається ступінь стенозу коронарних артерій [3], однак аналіз клінічного і секційного матеріалу показує, що, з одного боку, не завжди спостерігаються критичні (50–75 %) стенозувальні зміни коронарних артерій навіть у випадках смерті хворих, а з іншого — локалізація некротичних змін міокарда в 15 % випадків не збігається з басейном найбільш ураженої ділянки коронарних артерій [4]. Особливої уваги набуває наявність клінічних ішемічних проявів у хворих з синдромом Х за відсутності стенозу коронарних судин [5].

Одним з важливих механізмів розвитку серцевої гіпоксії при ішемічній хворобі серця є порушення вегетативної регуляції серця [6]. З урахуванням того, що інволюційні зміни в ній починаються вже після третього десятиліття життя [7], можна припустити наявність взаємозв'язку змін серцевої іннервації й ішемічних станів міокарда, що не знаходить належного відображення в доступній літературі. У зв'язку з цим метою нашого дослідження було вивчення морфофункціонального стану внутрішньосерцевої іннервації періінфарктних зон при інфаркті міокарда.

**Матеріал і методи.** Для досягнення поставленої мети нами досліджено 50 сердець померлих (з них 36 чол., 72 %) від гострого інфаркту міокарда в термін від декількох годин до двох тижнів. Групою контролю були 20 сердець загиблих внаслідок черепно-мозкових травм. Матеріал після рутинної провод-

ки забарвлювали гематоксилін-еозинном, пікрофуксином за ван Гізон, за Більшовським–Гросс, за Нісслем, за Гоморі, гліоксиліновим методом. Вивчення мікропрепаратів проводили на мікроскопі Olympus BX-41 з подальшою морфометрією. Отримані цифрові показники обробляли методом варіаційної статистики.

**Результати.** Вивчення стану коронарних артерій у 9 (18 %) випадків виявило стеноз просвіту судини менш ніж на 25 %. Найбільш уразливими для атеросклеротичних змін виявилися проксимальні відділи великих коронарних артерій (перші 3–4 см судини), при цьому найчастіше зміни знаходили в передній міжшлуночкової гілці лівої коронарної артерії (у 19 випадках, 38 %). У 26 (52 %) випадків зміни в різних гілках коронарних артерій були без переважання ураження тієї чи іншої судини. У 37 (74 %) випадків спостерігалися гострі патологічні зміни в коронарних артеріях у вигляді розриву покриття і тромбозу атеросклеротичної бляшки чи крововиливів, емболії (макроскопічно) або ознаки прогресування атеросклеротичного процесу у вигляді накопичення ліпідів у поверхневих шарах атеросклеротичних бляшок, нагромадження пінистих клітин, розпушування фіброзного покриття (гістологічно).

При гістологічному дослідженні сердець померлих у ранній термін після інфаркту (до 1 доби) зміни елементів нервової системи в періінфарктній зоні носять як деструктивний, так і реактивний характер. Відмічається набрякання й аргірофілія як м'якотних, так і безм'якотних нервових волокон, нерівномірне фарбування нервових волокон з чергуванням добре і погано імпрегнованих ділянок. Натіки нейроплазми і варикозні розширення додають волокнам чоткоподібний вигляд. У померлих у більш пізній термін у зонах варикозних стовців відмічаються явища деструкції, здуття осьових циліндрів, їхня фраг-

ментация і нарешті розпад на окремі аргірофільні брилки й зерна, склерозування строми периваскулярних гангліїв з появою атрофічних нейронів, ділянок розволокнення нервових волокон.

При вивченні нейроцитів, пофарбованих за Нісслем, на ранніх стадіях інфаркту виявлено зменшення брилок тигроїдної речовини, його більш бліде фарбування з подальшим розпиленням хроматофільної речовини і придбанням клітиною пористою вигляду. При морфометрії відмічено зменшення активно функціонуючих нейроцитів до  $(2,5 \pm 1,1) \%$  (у контрольній групі кількість таких нейроцитів  $(13,2 \pm 3,1) \%$ ,  $p < 0,05$ ), збільшення атрофованих нейроцитів до  $(24,1 \pm 5,4) \%$  (у контролі  $(4,1 \pm 2,8) \%$ ,  $p < 0,05$ ).

При гістохімічному дослідженні симпатичної іннервації гліоксидним методом виявлено виражене зниження як інтенсивності, так і щільності світіння нервових елементів у ранній термін інфаркту міокарда на тлі дифузійної люмінесценції навколишнього міокарда.

При фарбуванні мікропрепаратів за Гоморі виявлено зниження активності ацетилхолінестерази як у тілах інтрамуральних і периваскулярних нейроцитів, так і у нервових волокнах, про що свідчить зменшення оптичної щільності в нервових елементах. Місцями спостерігається не тільки зміна їхнього фарбування з темно-коричневого до темнувато-жовтого, але й повне зникнення зі збереженням тільки обрису нервових волокон. У більш пізній термін (після 7-ї доби) відмічається поступове відновлення ацетилхолінестеразної активності, в першу чергу, в периваскулярно-просторі.

**Обговорення.** При аналізі отриманих даних звертає на себе увагу наявність випадків зі слабким ступенем стенозу коронарних артерій, що свідчить про вплив на компенсаторно-приспосувальні процеси не тільки гемодинамічних факторів. Певно, важливий вплив спричинює взаємодія вазодилатуючих і вазоконстрикторних систем, серед яких стан холінта адренергічної іннервації відіграє ключову роль.

Виявлене нами чергування ділянок різкого стовщення і витончення нервових волокон призводить до їхньої дистонії, що прийнято розглядати як ранню реакцію на неадекватний подразник, яка сприяє захисту нейроцита і тканини міокарда від виснаження, дистрофічних і некротичних ушкоджень, але у той час відіграє неоднозначну роль.

Виявлена нами десимпатизація міокарда призводить не тільки до ослаблення нейрональної інактивності катехоламінів, але й до підвищення чутливості кардіоміоцитів до катехоламінів, появи додаткових мікроосеред-

ків некрозу міокарда. Описана картина може бути причиною появи ектопічних осередків порушення і, як наслідок, порушення ритму. Крім того, новоутворення судин мікроциркуляторного русла як один з адаптаційних процесів у серці при ішемії [8] має потребу в симпатичній іннервації [7].

При вимиканні симпатичних впливів активуються елементи сполучної тканини, що призводить, зокрема, до загоєння інфаркту в більш короткий термін, у той самий час десимпатизоване серце має знижені адаптаційні здібності внаслідок дистрофічних змін, пов'язаних із самою десимпатизацією [6]. Падіння щільності нервових сплетень на кардіоміоцитах компенсується зростанням їхньої чутливості до подразників і супроводжується змінами тканинних рецепторів на клітинних мембранах кардіоміоцитів та гладком'язових клітинах судин [9], що робить небезпечними осередки десимпатизації для осередкових некротичних уражень. Генез атеросклерозу також пов'язаний із явищами осередкової десимпатизації, причому такі зони зниження щільності симпатичних терміналів відповідають ділянкам найбільшого атеросклеротичного ураження [9].

Результатом зниження як адрено-, так і холінореактивних здатностей серця і судин є зниження участі серця в рефлекторних системних гемодинамічних реакціях [7]. При цьому спостерігається зміна реагування на аферентну імпульсацію від барорецепторів, одним з наслідків чого є зниження інтенсивності скорочувальної функції міокарда, що, можливо, сприяє зменшенню ступеня ішемічної альтерації серця і потенціюванню репаративних процесів.

З урахуванням вазодилатуючого впливу парасимпатичної іннервації на тонус судин треба вказати, що крім прямого зниження активності парасимпатичної іннервації, виявленого в даному дослідженні, можна припустити і зниження синтезу оксиду азоту, що вважається найбільш могутнім ендogenous вазодилатором [10]. Продукція оксиду азоту, як відомо, залежить від ацетилхоліну (що є одночасно медіатором парасимпатичної нервової системи).

Виявлені нами морфофункціональні зміни, які свідчать про порушення регуляторних механізмів серцевого гомеостазу, реалізуються порушенням адаптаційно-трофічного впливу на тканини вегетативної іннервації серця, що необхідно враховувати клініцистам при ведінні таких хворих.

#### Висновки

1. У період інфаркту просторі спостерігаються дистрофічні й реактивні зміни як ад-

рен-, так і холінергічної ланок серцевої іннервації.

2. Адаптаційно-трофічний вплив на судини симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи знижується, що вказує на істотне значення нейрогенного фактора в перебігу інфаркту міокарда.

3. Перспектива подальших досліджень складається з визначення наявності механізму взаємодії вивчених регуляторних систем коронарного гомеостазу, пошуку факторів-посередників компонентів єдиної вегетативної, що забезпечують взаємозв'язок, нервової системи.

#### Список літератури

1.  *Armour J.A.* Myocardial ischaemia and the cardiac nervous system. *Cardiovasc. Res.* 1999; 41 (1): 41–54.
2.  *Muller J., Kaufmann P.G., Luepker R.V. et al.* Mechanism precipitating acute cardiac events. Review and recommendations of an NHL workshop. *Circ.* 1997; 96: 3233–3239.
3.  *Horie T.* Histopathological findings of coronary arteries in cases with acute coronary syndromes. *J. of Cardiology* 1999; 1: 3–8.
4.  *Shah P.K.* Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion. *Progress in Cardiovascular Disease* 2002; 44, 5: 357–368.
5.  *Пархоменко А.Н.* Современные представления о «Синдроме Х» (микрососудистой стенокардии) в кардиологии. *Укр. кардіол. журн.* 2000; 4: 93–96.
6.  *Визир В.А., Березин А.Е.* Нейрогуморальная активация как важнейшая детерминанта прогрессирования сердечной недостаточности. *Укр. мед. часопис* 2002; 1: 109–118.
7.  *Швалев В.Н.* Иннервация сердца в онтогенезе и ее изменения при некоторых кардиологических заболеваниях. *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі* 2002; 2: 79–87.
8.  *Іркін І.В.* Структурні зміни гемомікроциркуляторного русла міокарда в процесі вікової адаптації і при захворюванні серця: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Харків, 1994. 49 с.
9.  *Швалев В.Н.* Патоморфологические изменения симпатического отдела вегетативной нервной системы и сердечно-сосудистой патология. *Архив патологии* 1999; 3: 50–52.
10.  *Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б.* Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг, 2000. 432 с.

#### СОСТОЯНИЕ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ИННЕРВАЦИИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

**В.В. Гаргин**

Исучено морфофункціональне состояние вегетативной іннервації серця при інфаркті міокарда. Результати дослідження виявляють дистрофічні та реактивні зміни як холінергічної, так і адренергічної іннервації серця, що характеризується зниженням щільності нервних сплетень, збільшенням кількості атрофічних нейронів, зменшенням кількості активних функціонуючих нейронів, зниженням інтенсивності гистохімічних реакцій.

**Ключевые слова:** *сердце, іннервація, катехоламіни, ацетилхолінестераза.*

#### CONDITION OF THE CARDIAC INNERVATION IN MYOCARDIAL INFARCTION

**V.V. Gargin**

The morphofunctional state of vegetative innervation of the heart in myocardial infarction has been studied. Results of the investigation dedicate the degenerative and reactive changes both cholinergic, and adrenergic innervation of heart, that is characterized by down stroke of density of nervous plexuses, augmentation of amount of atrophic neurocytes, decrease of amount of active functioning neurocytes, depression of intensity of histochemical reactions.

**Key words:** *heart, innervation, catecholamines, acetylcholinesterase.*

*Поступила 11.02.04*

## СМЕРТЕЛЬНАЯ МЕХАНИЧЕСКАЯ ТРАВМА И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭПИФИЗА МОЗГА

*Ю.В. Пащенко, Г.И. Губина-Вакулик*

*Харьковский государственный медицинский университет*

На 49 случаях смерти, наступившей вследствие механической травмы, проведено микроскопическое исследование ткани эпифиза мозга с кариометрией пинеалоцитов. Обнаружено, что сразу после травмы и в течение двух часов наблюдаются морфологические признаки нарастающей стимуляции синтеза и продукции индоламинов. Тяжелое опьянение изменяет картину выявленной зависимости. Предлагается использовать результаты для судебно-медицинского определения продолжительности жизни пострадавшего после получения травмы.

**Ключевые слова:** эпифиз, смертельная травма, влияние алкоголя.

Одним из наиболее важных аспектов судебной медицины является диагностика приживленности и давности механических повреждений. С этим связано решение одного из наиболее актуальных вопросов работы следственных органов, возникающих на различных этапах следственного процесса, — продолжительность жизни потерпевшего после причинения ему механических повреждений до наступления смерти. Для механической травмы типичным является тяжесть и множественность повреждений различных участков тела. При этом считается, что одной из первых в ответный патологический процесс вовлекается система микроциркуляции и по ее реакции можно судить о продолжительности жизни после травмы [1–3]. Следует отметить, что для оценки приживленности и давности повреждений важное значение имеет исследование состояния микроциркуляции не только травмированных, но и интактных органов, в том числе и эндокринных [4]. В последние годы вопрос, касающийся роли морфофункциональных изменений эндокринных желез при травматических повреждениях, весьма актуален, так как позволяет судебно-медицинским экспертам с новых позиций подходить к оценке роли эндокринных органов в пато- и танатогенезе [5–7]. Ведущим звеном в механизмах приспособительных реакций организма ко всем изменениям внешних условий и внутренней среды является гипоталамо-гипофизарная система, которая осуществляет регуляцию многих вегетативных функций организма.

Известно, что нейроэндокринная железа — эпифиз мозга (Эм) — играет важную роль в общей реакции организма на механические повреждения, поскольку эпифиз является универсальным адаптогеном [8, 9].

Цель проведенного исследования — проследить изменение морфофункционального

состояния пинеалоцитов эпифиза пострадавших от тяжелой механической травмы в зависимости от продолжительности их жизни после травмы, наличия или отсутствия алкогольного опьянения.

**Материал и методы.** На базе Харьковского областного бюро судебно-медицинской экспертизы в отделе судебно-медицинской экспертизы трупов проведено судебно-медицинское исследование 49 трупов лиц, погибших от механической травмы вследствие различных причин: дорожно-транспортных происшествий — 17; убийств — 8; падений с высоты — 14; железнодорожных травм — 3; несчастных случаев — 7. Причиной смерти в 23 случаях явилась черепно-мозговая травма; в 19 — сочетанная тупая травма тела, приведшая к развитию травматического шока; в 3 — легочно-сердечная недостаточность как осложнение тупой травмы грудной клетки; в 2 — механическая травма с повреждением внутренних органов, приведшие к острой кровопотере и в 2 — травматологический разрыв сердца вследствие сочетанной тупой травмы тела.

Основанием для исследования послужили различная продолжительность жизни потерпевших после получения механических повреждений.

По продолжительности жизни все случаи распределились следующим образом: 13 случаев мгновенной смерти; 26 — с продолжительностью жизни несколько минут; 8 — с продолжительностью жизни 1–2 ч; 1 — с продолжительностью жизни до суток и 1 случай с продолжительностью жизни 6 сут после получения травмы. В 15 случаях наблюдалось отсутствие алкоголя в крови, в остальных 34 — наличие алкоголя в крови в различной концентрации.

Для выполнения исследований у трупов данных лиц изымали эпифиз, фиксировали в 10 % формалине с дальнейшей заливкой в па-

рафин и окрашиванием срезов гематоксилин-эозином, пикрофуксином по ван Гизон и по Маллори.

Полученные микропрепараты исследовали с использованием световой микроскопии (Zeiss.14) и компьютерной морфометрии (Olympus BX-41). Измеряли площадь ядер клеток эпифиза.

Цифровые данные обрабатывали статистически методом вариационного анализа.

**Результаты и их обсуждение.** У погибших в трезвом состоянии Эм имеет дольчатую структуру, что характерно для взрослых людей. В центральной части среза обнаруживаются изменения, которые отражают возрастные и ранее появившиеся ситуационные потери паренхимы и происходят путем апоптоза, а именно: глиозы, кисты, мозговой песок. У более старших пострадавших объем сохранившейся паренхимы меньше по сравнению с таковым у более молодых.

Морфофункциональное состояние Эм в разные периоды суток и разные сезоны, очевидно, имеет свои особенности [10], но анализ случаев с мгновенной смертью позволил отметить общие признаки, отличающие эти случаи от случаев, когда пострадавший некоторое время жил после травмы. В частности, у погибших мгновенно в Эм обнаружены пинеалциты с темноватым гетерохромным ядром неправильной угловатой формы, расположенным по центру крупной клетки, цитоплазма которой выглядит прозрачной. Такие пинеалциты содержат запас синтезированных индоламинов — серо- и мелатонина. При окрашивании по Маллори ядро этих пинеалцитов приобретает синевато-красную окраску. У молодых в большем количестве, а у пожилых — в меньшем обнаруживаются пинеалциты, синтезирующие полипептиды, они выглядят иначе: округлое эухромное ядро, светлоэозинфильная цитоплазма; по Маллори и ядро, и цитоплазма окрашиваются в оранжевый цвет. Считается, что дифференцировка пинеалцитов происходит в зависимости от потребности организма в данный момент. Кроме того, у молодых пострадавших можно обнаружить группки запасных клеток с мелким круглым темным ядром и плотной эозинфильной цитоплазмой малого объема. Средняя площадь ядер пинеалцитов в группе трезвых пострадавших, погибших сразу после получения травмы, оказалась небольшой —  $(25,5 \pm 0,9)$  мкм<sup>2</sup>. Обстоятельства гибели при этом следующие: падение с 9-го этажа, кровоизлияние в область продолговатого мозга потерпевшего, страдавшего гипертонической болезнью.

У умерших очень скоро, в первые десятки минут (падение с 4-го этажа), отмечается

уменьшение площади прозрачной цитоплазмы индоламинпродуцирующих пинеалцитов, увеличение площади их ядер —  $(34,6 \pm 1,1)$  мкм<sup>2</sup>, что можно расценить как аварийное выведение индоламинов из цитоплазмы и стимуляцию синтеза информационных РНК в ядре. Количество полипептидпродуцирующих пинеалцитов уменьшается, что можно объяснить происходящей их передифференцировкой, поскольку именно серо- и мелатонин, в первую очередь, принимают участие в формировании соответственно стресс-реакции и стресс-ограничивающей реакции. Далее  $(1,0-1,5-2,0$  ч — дорожно-транспортные происшествия) происходит постепенное увеличение площади ядра —  $(46,7 \pm 1,3)-(55,1 \pm 1,5)-(67,1 \pm 1,4)$  мкм<sup>2</sup>, исчезновение прозрачной цитоплазмы и появление в таких клетках нежной эозинфильной сеточки в цитоплазме, что в целом можно трактовать как интенсивный синтез индоламинов и одновременное интенсивное их выведение.

Жизнь пострадавшего в течение приблизительно 20 ч после травмы сочетается с увеличением явлений апоптоза в Эм настолько, что группы апоптозных телец не утилизируются, как обычно, быстро, а оказываются материалом для дистрофического кальциноза и образования мозгового песка. Оставшиеся пинеалциты располагаются очень рыхло вследствие существенного уменьшения количества паренхиматозных клеток, ядра уменьшены в размерах до  $(44,7 \pm 1,2)$  мкм<sup>2</sup> относительно предыдущего срока, однако крупнее, чем при мгновенной смерти, дифференцировка пинеалцитов — индоламинпродукция.

Несколько отличаются результаты анализа микроскопических особенностей Эм у пострадавших в состоянии сильного опьянения. У погибших мгновенно Эм уже «настроен» на индоламинопродукцию и стимулирован: ядра пинеалцитов в среднем имеют площадь  $(37,6 \pm 1,3)$  мкм<sup>2</sup>, доминируют индоламинопродуцирующие пинеалциты, запасы индоламинов отмечены в небольшом количестве пинеалцитов. У погибших в первые десятки минут после травмы стимуляция индоламинопродукции в Эм также более выражена, чем у погибших трезвыми: средняя площадь ядер пинеалцитов —  $(47,7 \pm 1,5)$  мкм<sup>2</sup>, появляется нежная эозинфильная сеточка в цитоплазме при угловатом однотонно базофильном, но просветлевшем ядре, при этом полипептидпродуцирующих пинеалцитов очень мало. У погибших примерно через 1 ч наблюдали дальнейшее увеличение средних размеров ядра пинеалцитов —  $(55,5 \pm 1,7)$  мкм<sup>2</sup>. Смерть через 5–6 ч после травмы сочетается с наличием микроскопических признаков истощенности продукции индоламинов и массивного их

апоптоза (площадь ядер —  $(51,1 \pm 1,5)$  мкм<sup>2</sup>). Таким образом, очевидно, что человек в состоянии сильного алкогольного опьянения уже находится в состоянии сильного стресса, а смертельная травма продолжает стимуляцию его Эм, но истощенность пинеалоцитов и массивный апоптоз развиваются быстрее.

В двух случаях наблюдали пострадавших не только в состоянии тяжелого опьянения, но и находящихся в состоянии запоя, переживавших запой не один раз. Эм в этих случаях оказался с очень малым количеством паренхимы на периферии железы, абсолютно доминировали кальцинозы — мозговой песок, что даже создавало трудности при резке парафинового блока на микротоме. У этих пострадавших обнаружили гистологические признаки истощенности морфофункционального состояния большого количества пинеалоцитов, обилие апоптозно измененных пинеалоцитов, малую среднюю площадь ядра ( $21,9 \pm 0,9$ ) мкм<sup>2</sup>. Прожили оба пострадавших по 15–20 мин после травмы.

В известной работе К.И. Хижняковой [11] изложена динамика морфологических изменений эпифиза при черепно-мозговой травме (мгновенная смерть, 30–90 мин, 3–7 ч, 12–18 ч, 24–36 ч, 3–11 сут после травмы). Сделан вывод о том, что черепно-мозговая травма в остром периоде вызывает функционально-морфологические изменения железы, отражающие фазный характер изменений (активация и истощение органа). Морфологические изменения проявлялись в изменениях массы органа, соотношения светлых и темных пинеалоцитов, количества светлых пинеалоцитов с вакуолизированной цитоплазмой, в различной степени содержания нуклеопротеидов, полисахаридов и нейросекрета, в увеличении размеров ядер пинеалоцитов на 30–90 мин, затем некотором понижении в срок смерти 3–7 ч и стабильном несколько сниженном состоянии до 3–11 сут.

В других исследованиях [10, 12] показано, что в первые 10–18 ч после травмы в Эм регистрировались отдельные эндолобулярные глиозы, цитоплазма пинеалоцитов компактная, светлая, без вакуолей, а ядра мелкие. Реакция повреждения сопровождалась массивными отложениями мозгового песка или образованием крупных песчинок. Эти изменения, наряду с уменьшением массы железы, свидетельствуют в пользу снижения функцио-

нальной активности Эм. В отличие от данных, полученных К.И. Хижняковой, показано, что на 5–6-е сутки посттравматического периода регистрируется значительное увеличение массы Эм с последующим ее уменьшением к 3-й неделе — 3 месяцам.

В нашем исследовании в дополнение к исследованиям К.И. Хижняковой и В.Д. Слепушкина выявлены морфологические признаки последовательного нарастания именно индоламинопродукции в Эм от момента получения травмы до примерно 2 ч жизни после травмы (рисунок). Результаты аналогичного



Изменение площади ядер пинеалоцитов Эм в разные сроки смерти после травмы у трезвых (1) и при сильном опьянении (2)

анализа для пострадавших в состоянии сильного алкогольного опьянения показали наличие морфологических признаков изначально повышения индоламинопродукции в Эм, более быстро наступающий максимум этой функции, наблюдаемый на менее высоком уровне. Кроме того, у алкоголиков, погибших в состоянии запоя, паренхима Эм сохранена в минимальном объеме, в основном наблюдается замещение мозговым песком ранее погибших путем апоптоза пинеалоцитов. При смерти в первые десятки минут после травмы в паренхиме Эм обнаружены признаки ее истощенности.

Таким образом, морфофункциональное состояние эпифиза мозга пострадавшего от травмы находится в тесной связи с продолжительностью жизни после получения травмы. Используя описанные микроскопические критерии, в том числе и карิโอметрию, можно разработать способ определения продолжительности жизни пострадавшего после смертельной травмы.

### Список литературы

1. Вашетко Р.В., Пронин О.В., Облывач А.В., Акоева Т.А., Щербинина Г.В. Морфологические аспекты травматической болезни. Респ. сб. науч. тр. Ленинград. НИИ скорой помощи. Л.: ЛенНИИ скорой помощи, 1985: 73–79.
2. Науменко В.Г., Палимпсестова О.А. Судебно-медицинское определение прижизненного или посмертного происхождения повреждений. Суд.-мед. экспертиза 1992; 1: 38–40.

3. *Пиголкин Ю.И., Шерстюк Б.В.* Ранние морфологические изменения спинного мозга при закрытой тупой травме. Суд.-мед. экспертиза 1988; 1: 8–10.
4. *Пашина Г.А., Баринев Е.Х.* Морфологические особенности микроциркуляторного русла капсулы вилочковой железы в динамике посттравматического периода. Суд.-мед. экспертиза 1995; 3: 15–19.
5. *Коршенко Д.М., Алисиевич В.И.* Морфофункциональные изменения надпочечников человека при смерти от острой алкогольной интоксикации. Суд.-мед. экспертиза 1998; 1: 35–37.
6. *Баринев Э.Ф., Кишеня М.С., Зяблицев С.В.* Влияние стимуляции латерального гипоталамуса на гипоталамо-нейрогипофизарную систему в посттравматическом периоде. Эндокринная система организма и вредные факторы окружающей среды: IV Всесоюз. конф., 15–19 сент. 1991 г.: Тез. докл. Л., 1991. 267 с.
7. *Пашина Г.А.* Морфологическая картина гипофиза в динамике посттравматического периода. Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики: Сб. науч. тр. Том. гос. мед. ин-т, Алт. гос. мед. ин-т им. Ленинского комсомола; Под ред. В.Э. Янковского. Барнаул, 1988: 56–58.
8. *Арушанян Э.Б., Бейер Э.В.* Сопряженные отношения эпифиза и гипокампа при формировании реакции на стресс. Журн. высш. нервн. деятельности им. И.П. Павлова 1997; 47, 4: 725–730.
9. *Лысенко А.С., Редькин Ю.В.* Роль эпифиза в защите организма от повреждения. Успехи физиол. наук 2003; 34, 4: 26–36.
10. *Хелимский А.М.* Эпифиз (шишковидная железа). М.: Медицина, 1969. 183 с.
11. *Хижнякова К.И.* Динамика патоморфологии черепно-мозговой травмы. М.: Медицина, 1983. 184 с.
12. *Слепушкин В.Д., Пашинский В.Г.* Эпифиз и адаптация организма. Томск: Изд-во Том. мед. ун-та, 1982. 210 с.

#### СМЕРТЕЛЬНА МЕХАНІЧНА ТРАВМА ТА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕПІФІЗА МОЗКУ

*Ю.В. Пащенко, Г.І. Губіна-Вакулік*

На 49 випадках смерті, яка настала внаслідок механічної травми, проведено мікроскопічне дослідження тканини епіфіза мозку з каріометрією пінеалоцитів. Встановлено, що відразу після травми і протягом двох годин спостерігаються морфологічні ознаки стимуляції синтезу, яка наростає, і продукції індоламінів. Тяжке сп'яніння змінює картину виявленої залежності. Пропонується використовувати результати для судово-медичного встановлення тривалості життя постраждалого після одержання травми.

*Ключові слова:* епіфіз, смертельна травма, вплив алкоголю.

#### MORTAL MECHANICAL TRAUMA AND MORPHOFUNCTIONAL STATE OF PINEAL GLAND

*Yu.V. Paschenko, H.I. Hubina-Vaculyk*

Microscopical study of the epiphysis cerebri with karyometria of pinealocytes was done in 49 cases of death after mechanical trauma. It was observed, that at once after trauma and during 2 hours the morphological signs of increasing stimulation of indolamine synthesis and production take place. The strong alcohol intoxication changes the picture of the dependence. The use of results for the judicial-medical determination of duration of the life after a trauma has been proposed.

*Key words:* epiphysis, mortal trauma, influence of alcohol.

Поступила 02.04.04

## ПОРУШЕННЯ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ ТА КИСЛОТУТВОРЮЮЧОЇ ФУНКЦІЇ ШЛУНКА ЯК АДИТИВНІ ФАКТОРИ У ХВОРИХ НА ДУОДЕНАЛЬНУ ВИРАЗКУ

*К.О. Просолєнко, М.В. Моргуліс\*, С.П. Шкляр*

*Харківський державний медичний університет*

*\*Харківська медична академія післядипломної освіти*

За даними власного комплексного клініко-функціонального дослідження 117 осіб з різними клінічними варіантами порушень моторно-евакуаторної функції шлунка та дванадцятипалої кишки з'ясована гетерогенність хворих на дуоденальну виразку, що визначає потребу у диференційованому підході до корекції даних порушень.

**Ключові слова:** *дуоденальна виразка, порушення моторно-евакуаторної функції, анамнез, синдромологія, гетерогенність.*

Пошук шляхів поліпшення діагностики та лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (ВХДК) є важливою проблемою сучасної клінічної медицини, зокрема гастроентерології [1–3]. Відомо, що провідними факторами у патогенезі ВХДК поряд з *Helicobacter pilory* є порушення кислотоутворюючої функції шлунка та його моторно-евакуаторна дисфункція. Різні варіанти індивідуального поєднання даних порушень можуть визначати не тільки особливості ефективного лікування, але й ризик формування ВХДК [4]. Однак дотепер відсутні систематизовані кількісні дані, які стосуються частоти рухово-секреторних феноменів шлунка, що унеможливило визначення характерних клініко-функціональних типів (КФТ) та вивчення їхньої патогенетичної ролі, значення у системі ранньої діагностики та при оцінці тяжкості перебігу ВХДК.

У зв'язку з цим метою даного дослідження був аналіз взаємозв'язку між руховою активністю та секреторною функцією шлунка з позицій доказової медицини, комплексне вивчення частоти найбільш поширених КФТ шлунка.

**Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження були хворі на ВХДК; предметом вивчення — рухово-секреторні феномени шлунка.

Програмою комплексного вивчення було передбачено дослідження кислотоутворюючої та рухової функцій шлунка у репрезентативної групи, що вміщувала в себе 117 хворих на ВХДК (77 чол. і 40 жін.) у віці від 17 до 69 років. У дослідженні застосовано низку інструментальних методів: фіброзофагогастродуоденоскопія, рентгенологічний метод, периферична селективна електрогастроентерографія, ультразвукове дослідження шлунка, інтрагастральна рН-метрія. Для вивчення

взаємозалежності адитивних факторів використано апарат кореляційного аналізу та логічної класифікації стану рухово-секреторної функції шлунка. Зокрема, для вивчення частоти різних рівней кислотності використана класифікація, згідно з якою рівень водневих іонів характеризувався як гіпер-, норма- і гіпоацидність [5]. Рухлива активність оцінювалась як тахі-, норма- і брадикастрія [6].

**Результати та їх обговорення.** За концептуальними положеннями дослідження рухово-секреторна типологія виразкової хвороби може бути представлена у вигляді частоти розподілу хворих на ВХДК по дев'ятьох КФТ. Як показано у табл. 1, достовірно ( $p < 0,05$ ) більш частим варіантом рухової активності при гіперацидності є тахігастрія [(85,3±6,1) %], тоді як хворі з нормогастрією на тлі підвищеного вмісту водневих іонів становлять (50,0±11,8) %, а хворі з брадикастрією — (25,0±10,8) %. В цілому у (61,8±5,9) % хворих на ВХДК верифіковано гіперацидний стан. Клінічним еквівалентом зазначених порушень може бути формування специфічної синдромології [7].

Нормацидність виявлена у (32,4±5,7) % хворих на ВХДК, в тому числі й у (14,7±6,1) % пацієнтів з порушенням рухової активності шлунка у вигляді тахігастрії та у 50 % хворих з норма- та брадикастрією. Гіпоацидність виявлено у (5,9±2,9) % пацієнтів з ВХДК, при цьому всі хворі — з брадикастрією, що становить (25,0±10,8) % цієї групи.

За даними аналізу абсолютних значень рівня концентрації іонів водню залежно від варіантів рухової активності шлунка встановлено, що рівень концентрації водневих іонів шлунка (табл. 2) для всіх хворих на ВХДК становить (1,45±0,05) та в залежності від варіан-

Таблиця 1. Розподіл хворих на ВХДК з різними типами рухової активності шлунка за рівнем кислотності тіла шлунка

Показник інтрагастральної рН-метрії та його градація	Рухова активність шлунка						Всього	
	тахігастрія		нормогастрія		брадикастрія			
	абс.	(P±m) %	абс.	(P±m) %	абс.	(P±m) %	абс.	(P±m) %
Менш ніж 1,5	29	85,3±6,1	9	50,0±11,8	4	25,0±10,8	42	61,8±5,9
1,5–2,0	5	14,7±6,1	9	50,0±11,8	8	50,0±12,5	22	32,4±5,7
Більш ніж 2,0	–	–	–	–	4	25,0±10,8	4	5,9±2,9
Всього	34	100,0	18	100,0	16	100,0	68	100,0

Таблиця 2. Характеристика абсолютних значень кислотності при різних рухово-секреторних типах шлунка у хворих на ВХДК (M±m)

Показник інтрагастральної рН-метрії та його градація	Рухова активність шлунка			Всього
	тахігастрія	нормогастрія	брадикастрія	
Менш ніж 1,5	1,08±0,10	1,26±0,12	1,07±0,11	1,21±0,08
1,5–2,0	1,72±0,17	1,71±0,16	1,67±0,17	1,70±0,16
Більш ніж 2,0	–	–	3,67±0,28	3,67±0,28
Всього	1,17±0,12	1,51±0,14	1,94±0,18	1,45±0,05

та рухової активності достовірно ( $p < 0,05$ ) різняться; зокрема, при тахігастрії рН дорівнює ( $1,17 \pm 0,12$ ), при нормогастрії — ( $1,51 \pm 0,14$ ), а при брадикастрії — ( $1,94 \pm 0,18$ ). Таким чином, можна дійти висновку про прямий взаємозв'язок між порушеннями рухової активності шлунка та його кислотністю. Однак нами проведено поглиблений аналіз взаємозв'язків між кислотністю та руховою активністю шлунка, результати якого показали, що нормацидні стани зареєстровано у ( $14,7 \pm 6,1$ ) % хворих на ВХДК з наявністю тахігастрії, що свідчить про гетерогенність ВХДК.

Середні абсолютні значення кислотності шлунка у хворих з нормогастрією формуються за рахунок наявності в цій групі пацієнтів як з підвищеним [рН= $1,26 \pm 0,12$ ; у ( $50,0 \pm 11,8$ ) % хворих], так і з нормальним [рН= $1,71 \pm 0,16$ ; у ( $50,0 \pm 11,8$ ) % хворих] рівнем концентрації водневих іонів.

Найбільш гетерогенною за рівнем рухової активності шлунка та його кислотності є група хворих з брадикастрією. В даній групі однаково часто зареєстровано гіпер- [рН= $1,07 \pm 0,11$ ; у ( $25,0 \pm 10,8$ ) % хворих] та гіпоацидність [рН= $3,67 \pm 0,28$ ; у ( $25,0 \pm 10,8$ ) % хворих] при найбільшій частоті хворих зі збереженою кислотністю [рН= $1,67 \pm 0,17$ ; у ( $50,0 \pm 12,5$ ) % хворих]. Виконуючи програму комплексного клініко-інструментального дослідження, вивчали силу та спрямованість взаємозв'язку між рівнем концентрації водневих іонів та виразністю больового і диспептичного синдромів у хворих на ВХДК в залежності від рухової активності шлунка.

З'ясовано, що у хворих з тахігастрією існує прямий середньої сили [ $r_{xy} = 0,40 \pm 0,04$ ] кореляційний взаємозв'язок між виразністю больового синдрому та рівнем кислотності поряд з наявністю зворотного середньої сили кореляційного взаємозв'язку між виразністю диспептичного синдрому та кислотністю [ $r_{xy} = -(0,35 \pm 0,02)$ ].

У хворих з нормогастрією нами виявлено зворотний слабкий кореляційний взаємозв'язок [ $r_{xy} = -(0,24 \pm 0,03)$ ] між вираженістю больового синдрому та рівнем водневих іонів шлунка, а також прямий слабкий кореляційний взаємозв'язок між виразністю диспептичного синдрому та рівнем водневих іонів шлунка [ $r_{xy} = 0,24 \pm 0,03$ ].

Результати вивчення взаємозв'язку між виразністю больового, диспептичного синдромів та рівнем концентрації водневих іонів шлунка показали, що клінічні особливості перебігу ВХДК у хворих з брадикастрією не визначаються рівнем кислотності шлунка [ $r_{xy} = 0,050 \pm 0,022$ ]. Для практичного використання в клініці нами розраховані стандартизовані показники частоти клінічних варіантів рухово-секреторного стану шлунка у хворих на ВХДК (табл. 3, рисунок).

Порушення рухової активності шлунка у вигляді тахігастрії з різними рівнями вмісту водневих іонів зареєстровано у ( $50,0 \pm 6,1$ ) % хворих на ВХДК, тоді як нормогастрія при різних рівнях кислотності — у ( $26,5 \pm 5,4$ ) %, брадикастрія — у ( $23,5 \pm 5,1$ ) %. Тим самим найбільш частим варіантом рухової активності є тахігастрія, а нормо- та брадикастрія зус-

Таблиця 3. Класифікаційна модель клініко-функціональної типології хворих на ВХДК

Функціонально-клінічна характеристика рухово-секреторного стану шлунка	Клініко-функціональний тип	Частота КФТ у хворих на ВХДК	p*	Ранг за частотою
Гіперацидна тахігастрія	КФТ-I	42,6±6,0	—	1
Гіперацидна нормогастрія	КФТ-II	13,2±4,1	0,0050	2,5
Гіперацидна брадигастрія	КФТ-III	5,9±2,9	0,0001	6,5
Нормацидна тахігастрія	КФТ-IV	7,4±3,2	0,0001	5
Нормацидна нормогастрія	КФТ-V	13,2±4,1	0,0050	2,5
Нормацидна брадигастрія	КФТ-VI	11,8±3,9	0,0050	4
Гіпоацидна тахігастрія	КФТ-VII	—	—	8,5
Гіпоацидна нормогастрія	КФТ-VIII	—	—	8,5
Гіпоацидна брадигастрія	КФТ-IX	5,9±2,9	0,0001	6,5

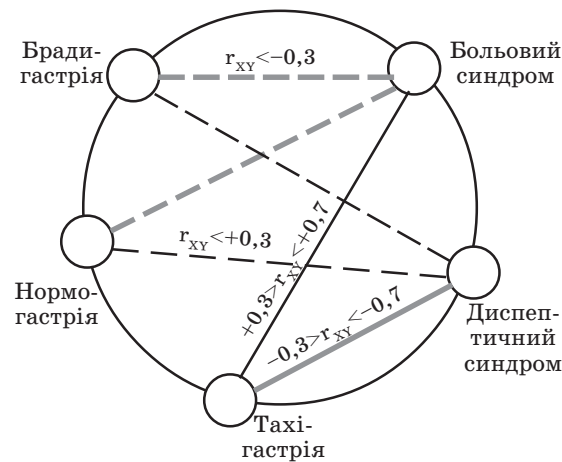
\* Ступінь достовірності різниці у порівнянні з КФТ-I.

трічаються достовірно рідше ( $p < 0,05$ ) з приблизно однаковою частотою. Порушення рухової активності шлунка з підвищеною його кислотністю зареєстровані у (61,8±5,9) % хворих, переважно у осіб з тахігастрією.

Провівши дослідження напрямку та сили взаємозв'язку між руховою активністю шлунка і його кислотністю, ми змогли обґрунтовано сформулювати класифікаційну модель КФТ хворих на ВХДК, котра враховує можливі (як фізіологічні, так і патофізіологічні) рухово-секреторні варіанти.

Використання класифікаційної моделі у гастроентерологічній клініці, зокрема при лікуванні хворих на ВХДК, дозволяє забезпечити диференційований підхід до клінічного моніторингу хворих, ранньої діагностики, а також диференційованого лікування даної категорії хворих.

В табл. 3 наведена класифікаційна модель, яка налічує дев'ять КФТ рухово-секреторного функціонування шлунка. Із дев'яти



Корелогорама взаємозв'язку клінічних проявів та рівня концентрації водневих іонів у хворих на ВХДК

базових типів цієї моделі нами у 117 хворих на ВХДК виявлено сім (за виключенням КФТ-VII і КФТ-VIII).

Таким чином, найбільш частим КФТ є стан гіперацидної тахігастрії (КФТ-I), виявлений у (42,6±6,0) % хворих на ВХДК; на другому ранговому місці за частотою — гіперацидна нормогастрія [КФТ-II, у (13,2±4,1) %] та нормацидна нормогастрія [КФТ-V, у (13,2±4,1) % хворих]. Інші п'ять типів рухово-секреторних порушень шлунка у хворих на ВХДК зустрічаються однаково часто, а їхня частота знаходиться у межах 8,0 %. Два КФТ рухово-секреторного функціонування (КФТ-VII і КФТ-VIII) слід вважати непатогномонічними для хворих на ВХДК.

### Висновки

1. Найбільш частим клініко-функціональним типом є стан гіперацидної тахігастрії, виявлений у (42,6±6,0) % пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки; на другому ранговому місці за частотою — гіперацидна [у (13,2±4,1) % хворих] та нормацидна нормогастрія [у (13,2±4,1) % хворих]. Інші п'ять типів рухово-секреторних порушень шлунка у осіб з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки зустрічаються однаково часто, а їхня частота знаходиться у межах 0–8 %.

2. Між клініко-функціональним типом, клінічними проявами виразкової хвороби дванадцятипалої кишки та інструментально-фізіологічними даними виявлено кореляційний взаємозв'язок.

3. У хворих з тахігастрією виявлено прямий середньої сили кореляційний взаємозв'язок  $r_{xy} = 0,40 \pm 0,04$  між виразністю больового синдрому та рівнем водневих іонів шлунка, а зворотний середньої сили кореляційний взаємозв'язок  $r_{xy} = -(0,35 \pm 0,02)$  — між виразніс-

ту диспептичного синдрому та рівнем водневих іонів шлунка.

4. У хворих з нормогастрією виявлено зворотний слабкий кореляційний взаємозв'язок  $r_{xy} = -(0,24 \pm 0,03)$  між виразністю больового синдрому та рівнем водневих іонів шлунка, а також прямий слабкий кореляційний взаємозв'язок між вираженістю диспептичного синдрому та рівнем водневих іонів шлунка  $r_{xy} = 0,24 \pm 0,03$ .

5. За даними вивчення взаємозв'язку між виразністю больового й диспептичного синдромів та рівнем концентрації водневих іонів шлунка клінічні особливості перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки у осіб з брадикастрією не визначаються рівнем кислотності шлунка —  $r_{xy} = 0,050 \pm 0,022$ .

6. Обґрунтована класифікаційна схема клініко-функціональних типів шлунка — стандартизована та універсальна.

#### Список літератури

1. Парфенов А.И. Энтерология. М.: Триада-Х, 2002: 169–184.
2. Опарин А.Г., Яковенко Е.Л. Патогенетические механизмы болевого синдрома и их коррекция при язвенной болезни. Проблемы медицинской науки 2000; 1: 22–26.
3. Васильев В.А., Попова Т.С., Тропская Н.С. Оценка двигательной активности органов желудочно-кишечного тракта. Рос. журн. гепатологии, гастроэнтерологии, колопроктологии 1995; 4: 48–54.
4. Чернякевич С.А. Моторная функция верхних отделов пищеварительного тракта в норме и при патологии. Рос. журн. гепатологии, гастроэнтерологии, колопроктологии 1998; 2: 33–39.
5. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Клиническая гастроэнтерология. М.: МИА, 1998. 287 с.
6. Чернякевич С.А. Моторная функция желудка и двенадцатиперстной кишки при дуоденальной язве и ее осложнениях. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1995; 4: 55–60.
7. Пат. України 52370А. Спосіб оцінки тяжкості порушень моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту. Шкляр С.П., Опарин А.Г., Просолєнко К.О. Опубл. 16.12.2002, бюл. 12.

#### НАРУШЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И КИСЛОТООБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА КАК АДДИТИВНЫЕ ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ

*К.А. Просолєнко, М.В. Моргулис, С.П. Шкляр*

По данным собственного комплексного клинико-функционального исследования 117 лиц с различными клиническими вариантами нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки выяснена гетерогенность больных дуоденальной язвой, что определяет потребность в дифференцированном подходе к коррекции этих нарушений.

**Ключевые слова:** *дуоденальная язва, нарушения моторно-эвакуаторной функции, анамнез, синдромология, гетерогенность.*

#### VIOLATIONS OF MOTOR ACTIVITY AND ACIDOGENIC FUNCTION OF STOMACH AS ADDITIVITY FACTOR AT PATIENTS WITH DUODENAL ULCER

*К.О. Prosolenko, M.V. Morgulis, S.P. Shkljar*

The heterogeneity of patients with duodenal ulcer has been found out by data of own complex clinico-functional investigation of 117 persons with different variants of violations of motor-evacuation function of stomach and duodenal intestine. It determines necessity in differentiated approach to correction of this violations.

**Key words:** *duodenal ulcer, violations of motor-evacuation function, anamnesis, syndromology, heterogeneity.*

*Поступила 16.02.04*

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ И ЕЕ ОБОСНОВАНИЕ В ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ КУЛЬТУР МИКРОФРАГМЕНТОВ ОСТРОВКОВЫХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

*О.Н. Побеленский*

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

Проведены экспериментальные исследования антигликемического эффекта криоконсервированных островковых клеток поджелудочной железы в зависимости от места трансплантации и эффективности их применения при экспериментальном сахарном диабете.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, островковые клетки поджелудочной железы, трансплантация, антигликемический эффект, гипергликемия.

Лечение сахарного диабета и его осложнений остается одной из актуальных проблем медицины [1]. Целесообразность применения метода трансплантации при лечении таких больных уже имеет экспериментальные и клинические подтверждения в Украине и за границей. Для успешной трансплантации может быть использован материал поджелудочной железы (изолированные  $\beta$ -клетки, островки, микрофрагменты ткани) плодов человека и новорожденных животных — свиней, кроликов, крупного рогатого скота [1–5]. При этом важны функциональная полноценность материала, который трансплантируется, и создание условий для достаточно длительного функционирования его в организме реципиента, а также наличие запасов материала для клинических целей. Существенным является обоснованный выбор места введения трансплантационного материала в организм реципиента [6, 7], техника проведения операции [7]. Для оптимизации условий подготовки тканевого материала к трансплантации и смягчения возможного иммунного конфликта после операции используются разные подходы, среди которых культивирование и кокультивирование  $\beta$ -клеток с другими видами клеток, обработка антиоксидантами, инкапсуляция, криоконсервирование и т. д. [5]. При этом самыми убедительными являются данные эффективности операции *in vivo*.

Целью эксперимента было изучение антигликемического эффекта криоконсервированных островковых клеток поджелудочной железы (ОКлПЖ) в зависимости от места трансплантации и эффективности ксенотрансплантации криоконсервированных ОКлПЖ при экспериментальном сахарном диабете.

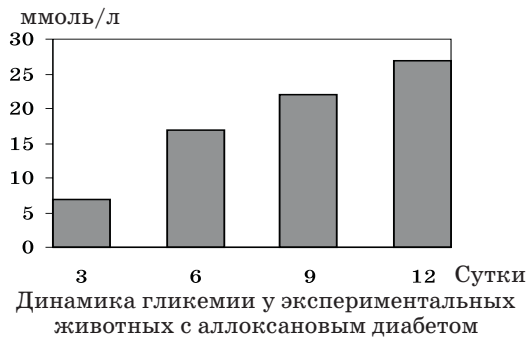
**Материал и методы.** Антигликемический эффект ОКлПЖ может быть доказан на модели экспериментального диабета. Для этого были использованы 40 крыс линии Wistar (20 самцов и 20 самок) массой 180–190 г. Сахарный диабет у них был вызван однократным подкожным введением аллоксана в центрально-буферном растворе в дозе 200,0 мг/кг. Отмеченная доза аллоксана оказывает диабетическую только для молодых половозрелых животных, голодавших в течение 16–18 ч.

Введенный в организм аллоксан связывается с мембранами островковых клеток и вызывает быстрое угнетение секреции инсулина. Примерно через 2 ч после инъекции гипергликемия сменяется выраженной гипогликемией и значительным выделением инсулина вследствие гибели  $\beta$ -клеток, через 1–2 дня развивается постоянная гипергликемия. Механизм  $\beta$ -цитотоксического действия аллоксана, вероятнее всего, связан с повреждающим действием гидроксильных и супергидроксильных радикалов. Токсический эффект аллоксана развивается в течение первых минут после воздействия, выраженная инсулиновая недостаточность — через несколько дней.

Клинические признаки сахарного диабета у животных появлялись на 3-и сутки после инъекции аллоксана — развилась полиурия, гиподинамия, выпадение шерсти, прогрессирующая потеря массы. Реакция на ацетон была положительная. Ежедневно нарастала гипергликемия: на 3-и сутки уровень сахара в крови составил  $(8,8 \pm 0,5)$  ммоль/л; на 6-е —  $(16,8 \pm 1,6)$  ммоль/л; на 9-е —  $(22,4 \pm 1,8)$  ммоль/л; на 12-е —  $(27,2 \pm 0,6)$  ммоль/л.

Концентрацию глюкозы в сыворотке крови крыс определяли глюкозооксидазным ме-

тодом на экспресс-анализаторе глюкозы «Эксан-Г» (Литва). Кровь для определения содержания глюкозы брали у животных из хвостовой вены натошак (рисунок).



После проявления клинической картины сахарного диабета и данных биохимического исследования все животные были разделены на две группы: основную (экспериментальную) и контрольную.

Основная группа, состоящая из 30 крыс, в свою очередь, была разделена на четыре подгруппы. На 7-е сутки после введения аллоксана, когда развилась стойкая гипергликемия (не более 16 ммоль/л), была выполнена ксенотрансплантация культуры криоконсервированных ОКлПЖ: 8 крысам — внутрипеченочная; 8 — внутриселезеночная; 8 — под капсулу почки; 6 — внутримышечная трансплантация (табл. 1).

Таблица 1. Распределение экспериментальных животных по группам в зависимости от места трансплантации ОКлПЖ

Область трансплантации	Всего	Выжили	Умерли
Внутрипеченочная	8	7	1
Внутриселезеночная	8	5	3
Под капсулу почки	8	6	2
Внутримышечная	6	5	1
Всего	30	23	7

Примечание. Все животные контрольной группы умерли.

Вторая группа — контрольная — состояла из 10 крыс, у которых производили контроль за течением аллоксанового сахарного диабета. Ни одной из групп инсулин не вводили. Трансплантацию животным культуры криоконсервированных ОКлПЖ выполняли под эфирным наркозом. Взвесь размороженных ОКлПЖ имплантировали в паренхиму печени, селезенки, под капсулу почки. При внутримышечной трансплантации использовали 0,5 мл ОКлПЖ, материал, полученный из 1–2 поджелудочных желез, что составляет одну десятую клинической дозы.

На 3-и сутки после введения аллоксана и манифестации сахарного диабета у животных контрольной группы нарастали явления гипергликемии и прогрессировали клинические признаки кетоацидоза. Животные были адинамичными, сонливыми, теряли массу, много пили, у них выпадала шерсть, отмечался тяжелый запах ацетона. При уровне глюкозы крови выше 22,0 ммоль/л, который регистрировался после 9-х суток заболевания, отмечалась картина диабетической комы: животные практически не реагировали на различные раздражители. Все крысы контрольной группы погибли на 14–20-е сутки при явлениях кетоацидотической комы острых осложнений диабета.

Ксенотрансплантацию культуры криоконсервированных ОКлПЖ крысам основной группы выполняли при достижении стойкой гипергликемии (16,0±1,6) ммоль/л на 7-е сутки введения аллоксана. К этому времени у животных были клинические проявления тяжелого сахарного диабета. Животные основной группы погибли от технических осложнений трансплантации и эфирного наркоза, но ни в одном случае смерть животного не была связана с сахарным диабетом и его осложнениями. У 23 животных основной группы, которым была выполнена ксенотрансплантация культуры криоконсервированных ОКлПЖ и которые не погибли от технических осложнений, наблюдалась постепенная нормализация уровня глюкозы крови и исчезновение клинических проявлений сахарного диабета. Животные становились подвижными, их шерсть нарастала, становилась блестящей, крысы прибавляли в массу, запах ацетона отсутствовал, исчезли полиурия, сонливость. Как показали наши наблюдения, антигликемический эффект у животных при внутрипеченочном способе трансплантации ОКлПЖ проявляется с 6-х суток посттрансплантационного периода, при внутриселезеночном способе — с 4-х суток, под капсулу почки — с 3-х, а при внутримышечном способе — с 9-х суток после трансплантации криоконсервированных ОКлПЖ. Из наблюдений видно, что способ введения ОКлПЖ оказывал существенное влияние на течение посттрансплантационного периода и исчезновения проявлений сахарного диабета у экспериментальных животных. Наиболее выраженный эффект оказался на 3–5-е сутки посттрансплантационного периода, а к концу 2-й недели у животных регистрировали нормогликемию. При внутрипеченочном и внутриселезеночном способах введения ОКлПЖ, а также при введении под капсулу почки состояние нормы гликемии достигалось к концу 2-й недели посттрансплантационного периода. Первые симптомы уменьшения диабетической интоксика-

ции после внутримышечной трансплантации у животных наблюдались только с 9-х суток посттрансплантационного периода, снижение глюкозы крови происходило медленно, но к 14–16-м суткам у крыс отмечалась умеренно выраженная гипергликемия:  $(9,0 \pm 0,3)$  ммоль/л. Следует отметить тот факт, что несмотря на относительно медленную нормализацию метаболизма ни одна крыса после внутримышечной ксенотрансплантации культуры ОКлПЖ (как и после трансплантации другими способами) не погибла от осложненного сахарного диабета.

Внешне животные ничем не отличались от нормальных здоровых крыс. Они были активны, подвижны, прибавляли в массе, их шерсть отрастала и становилась гладкой и блестящей.

**Результаты и их обсуждение.** Отдаленные результаты до 4 мес ксенотрансплантации культуры криоконсервированных ОКлПЖ изучены у 23 крыс. В течение этого срока за животными проводили клинико-биохимическое наблюдение, включаящее в себя обязательное ежедневное определение концентрации глюкозы крови (табл. 2).

Таблица 2. Динамика гликемии в зависимости от способа трансплантации культуры ОКлПЖ, ммоль/л

Область трансплантации	До трансплантации	После трансплантации				
		4-е сутки	6-е сутки	9-е сутки	14-е сутки	1-й месяц
Внутрипеченочная	$16,7 \pm 1,6$	–	$12,4 \pm 0,4$	$9,2 \pm 0,5$	$6,2 \pm 0,6$	$3,3 \pm 0,7$
Внутриселезеночная	$16,7 \pm 1,6$	$12,9 \pm 0,5$	$10,4 \pm 0,4$	$9,2 \pm 0,5$	$6,2 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,6$
Под капсулу почки	$16,7 \pm 1,6$	$12,4 \pm 0,5$	$10,4 \pm 0,4$	$8,0 \pm 0,7$	$6,1 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,5$
Внутримышечная	$16,7 \pm 1,6$	–	–	$12,4 \pm 0,5$	$9,0 \pm 0,3$	$7,1 \pm 0,6$

Результаты исследований показали, что независимо от способа трансплантации начиная с 14–18-х суток послеоперационного периода у животных устанавливалась стойкая нормогликемия, не требовавшая медикаментозной коррекции. Некоторое исключение составляли крысы после внутримышечной трансплантации ( $n=6$ ), у которых сохранялась умеренно выраженная гипергликемия (от 7,4 до 9,6 ммоль/л), однако это не отражалось на

общем состоянии животных. На протяжении всего периода наблюдения признаков реверсии сахарного диабета отмечено не было.

Ксенотрансплантация культуры криоконсервированных ОКлПЖ у крыс линии Wistar с аллоксановым сахарным диабетом дает неоспоримый антигликемический эффект.

В результате применения в эксперименте методики аллоксанового диабета у животных контрольной группы развивалась абсолютная инсулиновая недостаточность, что привело к 100 % гибели экспериментальных животных в течение 14–20 дней после манифестации диабета при декомпенсированном кетоацидозе.

Трансплантация культуры криоконсервированных ОКлПЖ, выполненная на стадии выраженной клинической картины диабета, способствовала выздоровлению животных с экспериментальным аллоксановым диабетом (не считая погибших от технических осложнений наркоза и манипуляций).

#### Выводы

1. Ксенотрансплантация культуры островковых клеток поджелудочной железы ока-

зывает выраженный антигликемический эффект, который в некоторой мере зависит от места трансплантации.

2. Скорость снижения уровня глюкозы в крови в раннем послеоперационном периоде зависит от способа трансплантации. Внутрипеченочная и внутриселезеночная трансплантации, а также введение под капсулу почки оказались значительно эффективнее, чем внутримышечная трансплантация.

#### Список литературы

1. Волков И.Э., Скалецкий Н.Н., Щенев С.Ю. Предварительные результаты ксеногенной трансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы детям с инсулинзависимым сахарным диабетом. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1998; 126, прилож. 1 «Трансплантация фетальных тканей и клеток»: 105–108.
2. Дроздович І.І., Турчин І.С., Ларін О.С. Деякі аспекти дії ксенотрансплантата. Трансплантологія 2003; 4, 1: 81–83.
3. Ковальська І.О. Цукровий діабет та трансплантація. Трансплантологія 2000; 1, 1: 140–142.
4. Турчин І.С. Проблема трансплантації культур клітин і тканин залоз внутрішньої секреції хворим з різними формами ендокринопатії. Ендокринологія 1996; 1, 2: 6–13.
5. Inaba K., Zhou D., Yang B. et al. Normalization of diabetes by xenotransplantation of cryopreserved microencapsulated pancreatic islets. Application of a new strategy in islet banking. Transplantation 1996; 61, 2: 175–179.

6. *Nikonenko A.S., Kovalev A.A., Zavgordnii S.N., Volkova N.A.* Surgical treatment of insulin-dependent diabetes mellitus and its complications. *Khirurgiia* 1996; 2: 81–83.

7. *Movahedi B., Keymeulen B., Lauwers M.H. et al.* Laparoscopic approach for human islet transplantation into a defined liver segment in type-1 diabetic patients. *Transpl. Int.* 2003; 16, 3: 186–190.

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МОДЕЛЬ ТА ЇЇ ОБҐРУНТУВАННЯ У ДОЦІЛЬНОСТІ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ КУЛЬТУР МІКРОФРАГМЕНТІВ ОСТРІВКОВИХ КЛІТИН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ**

*О.М. Побеленський*

Проведено експериментальні дослідження антиглікемічного ефекту кріоконсервованих острівкових клітин підшлункової залози залежно від місця трансплантації та ефективності їхнього застосування при експериментальному цукровому діабеті.

**Ключові слова:** цукровий діабет, острівкові клітини підшлункової залози, трансплантація, антиглікемічний ефект, гіперглікемія.

**EXPERIMENTAL MODEL AND ITS BASIS IN THE EXPEDIENCY FOR CLINICAL APPLICATION OF CRYO-PRESERVED CULTURES OF THE THYROID GLAND'S ISLET CELLS MICROFRAGMENTS AT DIABETES MELLITUS**

*О.Н. Pobelensky*

The experimental investigations of antiglycemia effect of the thyroid gland's cryopreserved islet cells depending on the transplantation place and the efficiency of their application at the experimental diabetes mellitus have been performed.

**Key words:** diabetes mellitus, thyroid gland's islet cells, transplantation, antiglycemia effect, hyperglycemia.

*Поступила 05.01.04*

АЛОТРАНСПЛАНТАЦІЯ ЕМБРІОНАЛЬНИХ ПЛЮРИПОТЕНТНИХ  
ПРОГЕНІТОРНИХ КЛІТИН В КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ  
РЕГУЛЯЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ:  
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ НА ЩУРАХ  
З ГЕНЕТИЧНО ДЕТЕРМІНОВАНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ  
З ПОЗИЦІЙ ТЕОРІЇ ВИСНАЖЕННЯ  
СТОВБУРОВИХ ПРОСТОРІВ ОРГАНІЗМУ

*В.В. Радченко, О.Л. Кухарчук*

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

Визначено вплив одноразової та повторної алотрансплантації ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітин (ЕППК) на динаміку системного артеріального тиску у щурів з генетично детермінованою артеріальною гіпертензією. Моніторинг системного артеріального тиску здійснювали неінвазивним фотоплетизмографічним методом. Встановлено, що одноразова алотрансплантація ЕППК спонтанно гіпертензивним щурам у дозі  $8 \times 10^5$ /мл знижує системний артеріальний тиск впродовж одного місяця. Повторне внутрішньовенне введення ЕППК у тій самій дозі після імунодепресивної терапії викликає різке і стійке зниження системного артеріального тиску у тварин з генетично детермінованою артеріальною гіпертензією. Отримані дані дослідження обговорюються з позицій теорії виснаження стовбурових просторів організму, згідно з якою гіпертонічна хвороба розглядається як результат виснаження стовбурового резерву ендотеліальних клітин, що призводить до зупинки процесів ремоделювання ендотелію з накопиченням старіючих ендотеліоцитів, порушенням локальної й системної регуляції артеріального тиску та гемокоагуляційного потенціалу з розвитком артеріальної гіпертензії та атеросклерозу.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, стовбуровий простір, ембріон, клітини, трансплантація.

На сучасному етапі розвитку уявлень про механізми серцево-судинної патології більшість науковців схиляються до думки, що в патогенезі гіпертонічної хвороби й атеросклерозу у людини провідну роль відіграє ендотеліальна дисфункція, сутність якої полягає в генетично детермінованому порушенні динамічної рівноваги між функціонально антагоністичними вазоактивними регуляторними чинниками пара- та аутокринної дії [1–5]. Підвищення артеріального тиску у спонтанно гіпертензивних щурів (СГЩ) за механізмами вважається найбільш близьким до такого у пацієнтів з гіпертонічною хворобою [6, 7]. Встановлено, що у СГЩ генетичні дефекти на рівні ендотеліальної клітини реалізуються в порушенні балансу аргіназного і NO-синтазного шляхів метаболізму L-аргініну [8, 9] або функціональної взаємодії між ендотеліальним фактором релаксації й ендотеліном-1 [10] та антагоністичних ейкозаноїдів [11]. Важливо, що біохімічні порушення поєднуються з ушкодженням ендотелію, про що свідчать накопичення в крові пацієнтів з гіпертонічною хворобою ендотеліальних тілець та біохімічні ознаки денудації резистивних судин [12, 13].

Отже, пошуки ендотеліопротекторних засобів і способів реендотелізації судинного русла залишаються актуальними.

Метою нашого експериментального дослідження було визначення впливу одноразової та повторної алотрансплантації ЕППК на динаміку системного артеріального тиску (САТ) у щурів з генетично детермінованою артеріальною гіпертензією.

**Матеріал і методи.** Експерименти виконано на дорослих спонтанно гіпертензивних щурах-самцях лінії «Киото» з масою тіла 0,35–0,37 кг. ЕППК отримували і вводили тваринам за розробленою нами методикою [14]. Перше внутрішньовенне введення ЕППК виконували під нембуталовим наркозом у дозі  $8 \times 10^5$ /мл без попереднього використання імунодепресантів. Через 45 діб перед другим введенням ЕППК щурам проводили імуносупресію шляхом послідовного введення бусульфону (2 мг/кг маси тіла один раз на день впродовж 3 днів), преднізолону (50 мг/кг одноразово) і неоралу (25 мг/кг одноразово). Алотрансплантацію ЕППК виконували в яремну вену під нембуталовим наркозом у дозі  $8 \times 10^5$ /мл через 3 дні після останнього введення імунодепресантів.

САТ вимірювали неінвазивним фотоплетизмографічним методом у хвостовій артерії тварин під загальною анестезією (внутрішньочеревне введення нембуталу в дозі 40 мг/кг маси тіла). Реєстрували вихідний рівень САТ, первинні заміри проводили через 3 доби після першого введення ЕППК і через 17 діб — після другого. Надалі моніторинг САТ здійснювали кожні 7 діб впродовж 3 міс. Результати досліджень опрацьовували методами варіаційного статистичного аналізу з визначенням t-критерію та парного t-критерію Стьюдента за програмою «BioStat» [15].

**Результати.** За даними таблиці вихідний рівень САТ у спонтанно гіпертензивних щурів коливався в межах 145–160 мм рт. ст. На 3-тю добу після введення ЕППК у всіх тварин виявлялась тенденція до зниження САТ на 10–

15 мм рт. ст., а на 10, 17 і 24-ту добу артеріальний тиск знижувався на 30–55 мм рт. ст. Значені зміни САТ були достовірними за методом як непрямої різниці (рис. 1), так і прямої (рис. 2). Проте надалі відбувалось поступове підвищення артеріального тиску, який з 31-ї по 45-ту добу за методом непрямої різниці достовірно не відрізнявся від вихідного рівня (рис. 1). За методом прямої різниці статистично значуще зниження САТ тривало довше — включно до 31-ї доби спостереження (рис. 2).

Через 17 діб після другого введення ЕППК (таблиця) — на 62-гу добу експерименту — САТ різко знижувався, що тривало до 69-ї доби, після чого артеріальний тиск на 76-ту добу дещо підвищувався (залишаючись суттєво меншим за вихідний рівень) і знову різко знижувався на 83-тю і 90-ту добу спостереження. За методом

*Статистична характеристика динаміки змін системного артеріального тиску у спонтанно гіпертензивних щурів після введення ЕППК*

Доба експерименту	n	$\bar{x} \pm Sx$ , мм рт. ст.	p	$\Delta x \pm S\Delta x$ , мм рт. ст.	p
Вихідний рівень системного артеріального тиску – (156,00±6,52) мм рт. ст.					
<i>Перше введення ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітин</i>					
3-тя	5	132,00±18,23	>0,2	-27,50±15,55	<0,05
10-та	4	110,00±14,14	<0,02	-45,00±10,80	<0,01
17-та	4	110,00±14,14	<0,02	-45,00±14,72	<0,01
24-та	4	125,00±5,77	<0,02	-30,00±7,07	<0,01
31-ша	4	128,75±10,31	>0,05	-26,25±4,79	<0,02
38-ма	4	132,50±22,17	>0,2	-22,50±15,55	>0,06
45-та	4	137,50±18,93	>0,3	-17,50±11,90	>0,06
<i>Друге введення ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітин</i>					
62-га	3	95,00±18,03	<0,01	-38,33±18,92	>0,07
69-та	3	95,00±22,91	<0,02	-38,33±2,89	=0,01
76-та	2	127,50±3,54	=0,05	-17,50±3,54	>0,2
83-тя	2	90,00±28,28	<0,02	-55,00±21,21	>0,06
90-та	2	62,50±3,54	<0,001	-82,50±3,54	=0,01

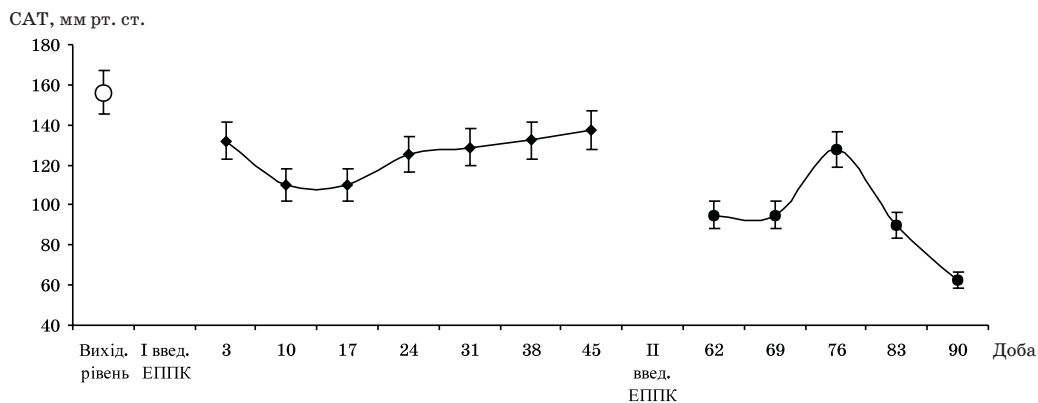


Рис. 1. САТ, визначений за методом непрямої різниці після першої й другої алотрансплантації ЕППК

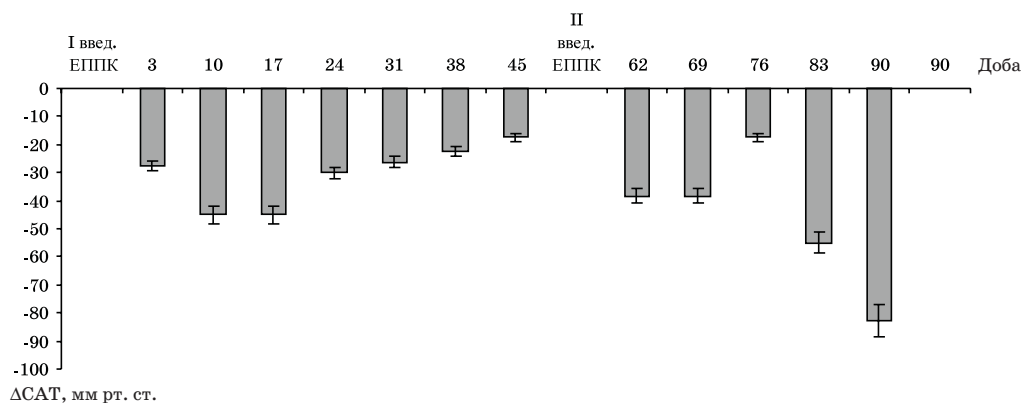


Рис. 2. Зміни САТ, визначені за методом прямої різниці після першої та другої алотрансплантації ЕППК

непрямої різниці всі ці зміни САТ були достовірними (рис. 1), тоді як за методом прямої різниці зменшення артеріального тиску було достовірним на 69-ту і 90-ту добу дослідження. Варто зазначити, що впродовж експерименту в різні строки загинули три тварини, причому дві — після імунодепресивного втручання.

**Обговорення.** Відомо, що артеріальна гіпертензія, поряд з атеросклерозом і аутоімунною патологією, є прерогативою старіючого організму. Вважається, що в основі розвитку зазначеної старечої тріади знаходиться вікова так звана акцидентальна інволюція тимуса, що призводить до послаблення механізмів позитивної й негативної селекції Т-лімфоцитів з подальшою активацією аутоагресивних клонів імунокомпетентних клітин. У зв'язку з цим особливу увагу викликають повідомлення, які свідчать про ефект омолодження (за зовнішніми ознаками) і підсилення репродуктивної функції після експериментального або клінічного використання стовбурових клітин [16].

Результати аналізу теорій старіння свідчать про те, що однією з ключових проблем геронтології є питання ідентичності механізмів старіння клітини і багатоклітинного організму [17–19]. Велика заслуга у розвитку теорії старіння належить академіку В.В. Фролькісу, дослідження якого охоплювали широке коло проблем — від питань еволюції тривалості життя таксонів, видів та індивідумів до вивчення вікових змін ДНК, РНК і регуляторних систем, від математичного моделювання процесів старіння до аналізу його механізмів і процесів вітаукта клітини та багатоклітинного організму [20]. Саме в працях В.В. Фролькіса ми знайшли точку опори для розробки нового погляду на процес старіння, розглядаючи такий з позицій теорії виснаження стовбурових просторів організму. Відповідно до головного положення даної теорії старіння являє собою перманентне скорочення розмірів стовбурових просторів організму. Під стовбу-

ровим простором ми розуміємо пул регіонарних («дорослих») стовбурових клітин (мезенхімальні, нейрональні, гемопоетичні стовбурові клітини, прогеніторні клітини шкіри, шлунково-кишкового тракту, ендокринного епітелію, пігментні клітини циліарних складок та ін.), завдяки якому поповнюються клітинні втрати відповідної тканини у процесі ремоделювання організму. Ремоделювання організму — це оновлення клітинного складу всіх тканин і органів за рахунок клітин стовбурових просторів, яке має безперервний характер і триває впродовж всього життя багатоклітинного організму. Кількість клітин у стовбурових просторах є генетично запрограмованою, що визначає обмеженість розміру (проліферативного потенціалу) кожного стовбурового простору. Розміри стовбурових просторів визначають швидкість старіння окремих органів, тканин і систем організму. Після виснаження клітинних резервів стовбурових просторів інтенсивність і швидкість старіння багатоклітинного організму визначаються механізмами старіння соматичних диференційованих клітин у межах ліміту Хейфліка. Таким чином, на етапі післянатального онтогенезу розширення стовбурових просторів здатне призвести до збільшення тривалості й підвищення якості життя. Досягнути розширення стовбурових просторів можна шляхом введення великих доз алогенних ЕППК за умови одночасного перепрограмування імунної системи реципієнта [14].

Отже, стовбуровий простір є морфологічним еквівалентом вітаукта — поняття, що введене В.В. Фролькісом для визначення процесу, який стабілізує життєздатність організму і збільшує тривалість життя [19]. Розглядаючи механізми розвитку артеріальної гіпертензії як складової частини старечої тріади з позицій теорії виснаження стовбурових просторів, ми вважаємо, що гіпертонічна хвороба розвивається як результат перманентної втрати клітин стовбурових просторів: *висна-*

ження стовбурового резерву ендотеліальних клітин призводить до зупинки процесів ремоделювання ендотелію з накопиченням старіючих ендотеліоцитів, порушенням локальної і системної регуляції артеріального тиску та гемокоагуляційного потенціалу з розвитком артеріальної гіпертензії та атеросклерозу.

Відомо, що ендотелій судин дорослої людини являє собою гетерогенну популяцію клітин, які значно розрізняються за площею, кількістю ядер, плоідністю, проліферативною активністю і експресією молекул адгезії. Причини і механізм даної гетерогенності в популяції ендотеліальних клітин деякі автори зв'язують з різним ступенем реплікативного старіння і поліплоїдизації ендотеліоцитів у ході онтогенезу, що визначає різницю у проліферативній поведінці здатних до активної проліферації дрібних клітин і гігантських ендотеліоцитів, які знаходяться у стані спокою [21].

Джерело ембріонального походження ендотеліальних клітин встановлено лише нещодавно — первинні ендотеліоцити виникають з мезодерми, всі клітини якої містять такі маркери, як Flk-рецептор і E-кадгерин [22]. Серед них виділена VEGFR2<sup>+</sup>Flk-1<sup>+</sup>E-cadherin<sup>-</sup> субпопуляція клітин, яка в культурі зазнає переважного диференціювання в ендотеліоцити, що дало можливість відмовитися від пріоритетного застосування *in situ* для реваскуляризації ішемізованих органів (серце, нирки) факторів ангіогенезу (VEGF, bFGF, HGF) [23, 24] і змістити акцент досліджень на регіонарну трансплантацію стовбурових/прогеніторних ендотеліальних клітин з метою реорганізації сітки артеріол і капілярів для покращання мікроциркуляції ішемізованих тканин. Зазначений метод отримав назву терапевтичного васкулогенезу [25]. Попередники ендотеліальних клітин ідентифіковані у післянатальному кістковому мозку людини [26]. Проте, на нашу думку, дрібні ендотеліальні клітини, які, до речі, мають високий проліфераційний

потенціал, дуже низький рівень експресії Р-селектину і не експресують ICAM-1 [21], також можуть претендувати на роль регіонарних стовбурових/прогеніторних ендотеліальних клітин, виснаження пулу яких здатне призвести до накопичення старіючих гігантських ендотеліоцитів з порушенням локальної регуляції тону судинної стінки та подальшим розвитком атеросклерозу.

Отже, ми припускаємо, що механізм гіпотензивної дії трансплантованих аlogenних ЕППК полягає в тому, що ЕППК вбудовуються в денудовані ділянки судинного русла і під впливом факторів мікрооточення зазнають диференціювання в ендотеліоцити, виконуючи замісну функцію і поповнюючи пул стовбурових/прогеніторних ендотеліальних клітин. Однак ми не можемо виключити можливості того, що трансплантовані клітини персистують в організмі у кровотоці, а депресорний вплив на судини здійснюють біологічно активні речовини, що ними утворюються. Не виключена й імовірність того, що ЕППК здатні проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і впливати на центральні механізми регуляції артеріального тиску.

Проте більшість літературних даних свідчить про правильність першого припущення. Встановлено, що ембріональні стовбурові й більш просунуті у розвитку прогеніторні клітини ембріона здатні фіксуватися у зоні ушкодження тканин і перетворюватися на спеціалізовані клітини, тип і вид яких визначається мікрооточенням ЕППК [27, 28].

Таким чином, одноразова алотрансплантація ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітин спонтанно гіпертензивним щурам у дозі  $8 \times 10^5$ /мл знижує системний артеріальний тиск впродовж одного місяця. Повторне внутрішньовенне введення ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітин у той самій дозі після імунодепресивної терапії викликає різке і стійке зниження системного артеріального тиску.

### Список літератури

1. Куроедов А.Ю., Николаева А.А. Состояние сосудистой реактивности, системы перекисного окисления липидов, экскреции продуктов распада окиси азота у больных с артериальной гипертензией до и после терапии эналаприлом. Кардиология 2001; 5: 30–34.
2. Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Покидышев Д.А., Манухина Е.Б. Нарушение продукции оксида азота у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией и немедикаментозный метод ее коррекции. Кардиология 2001; 9: 17–21.
3. Петрова Г.В., Адаричев В.А., Кривенко А.А. и др. Содержание основного белка теплового шока HSP70 у крыс с наследственной, индуцируемой стрессом артериальной гипертензией. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1997; 124, 8: 171–173.
4. Бова А.А., Трисветова Е.Л. Роль вазоактивных эндотелиальных факторов в развитии артериальной гипертензии. Кардиология 2001; 7: 57–58.
5. Базілюк О.В., Коцюруба А.В., Буханевич О.М. та ін. Вплив модуляції активності синтази оксиду азоту та аргінази на порушення судинного тону при артеріальній гіпертензії. Фізіол. журн. 2002; 48, 2: 64.

6. Маханова Н.А., Антонов А.Р., Маркель А.Л., Якобсон Г.С. Онтогенетическая динамика артериального давления и характеристик ЭЖГ у крыс линии НИСАГ с наследственной артериальной гипертензией. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1997; 123, 6: 709–713.
7. Постнов А.Ю., Писаренко О.И., Студнева И.М., Постнов Ю.В. Спонтанная, почечная и тиреоидная гипертензия крыс: общие черты в нарушениях энергетического метаболизма тканей. Кардиология 2001; 5: 50–55.
8. Сагач В.Ф., Базілюк О.В., Коцюруба А.В., Буханевич О.М. Порухення ендотелійзалежних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії. Фізіол. журн. 2000; 46, 3: 3–13.
9. Сагач В.Ф., Коцюруба А.В., Базілюк О.В. та ін. Інгібітори аргіназного шляху метаболізму L-аргініну як новий клас антигіпертензивних сполук: дія карбаміду на окисний метаболізм ліпідів і судинний тонус при артеріальній гіпертензії. Фізіол. журн. 2001; 47, 5: 3–11.
10. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические эффекты. Кардиология 2001; 2: 50–58.
11. Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Шаповал Л.М. та ін. Роль ендотелію та біологічно активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця. Фізіол. журн. 1997; 43, 1: 3–18.
12. Поливода С.Н., Черепок А.А., Писанко Ю.Н. Эндотелийпротективные эффекты аналаприла у больных гипертонической болезнью. Врач. дело 2001; 2: 136–137.
13. Поливода С.Н., Черепок А.А., Сычев Р.А., Трофименко В.В. Изменение эластических свойств артериальных сосудов у больных гипертонической болезнью. Врач. дело 2001; 1: 139.
14. Кухарчук О.Л., Радченко В.В., Сірман В.М. Экспериментальне обґрунтування способу переінсталяції системи контролю антигенного гомеостазу організму ссавців (ефект Кухарчука–Радченка–Сірмана). Трансплантологія 2002; 3, 2: 5–19.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.
16. Kurtzman J., Gordon Ph. No more dying: the conquest of aging and the extension of human life. Los Angeles: Tarcher Inc., 1976. 215 p.
17. Репин В.С. Стволовые клетки и старение: идеи и реальность. Клин. геронтология 2001; 12: 29–36.
18. Старение мозга; Под ред. В.В. Фролькиса. Л.: Наука, 1991. 277 с.
19. Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Старение, эволюция и продление жизни. К.: Наукова думка, 1992. 336 с.
20. Фролькис В.В. Биология старения — 40 лет спустя. Проблемы старения и долголетия 1998; 7, 3: 207–214.
21. Ильинская О.П., Баясниклова И.В., Локтионова С.А. Проллиферативное поведение культивируемых эндотелиальных клеток аорты человека и экспрессия молекул адгезии. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1996; 122, 8: 214–217.
22. Репин В.С., Ржанинова А.А., Шаменков Д.А. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина. М.: Тесар-издат, 2002. 222 с.
23. Toyoda M., Takayama H., Horiguchi N. Overexpression of HGF/SCF promotes vascularization and granulation tissue formation in vivo. FEBS Letters 2001; 509: 95–100.
24. Freedman S.B., Inzer J.M. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. Ann. Int. Med. 2002; 136: 54–71.
25. Miobata T. Therapeutic vasculogenesis using human cord blood-derived endothelial progenitors. Trends Cardiovasc. Med. 2001; 11: 303–307.
26. Reyes M., Dudek A., Jahagridar A. Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow. J. Clin. Invest. 2002; 109: 337–346.
27. Fandrich F., Lin X., Chai G.X. Preimplantation-stage stem cells induce long-term allogeneic graft acceptance without supplementary host conditioning. Nat. Med. 2002; 8: 171–178.
28. Hawley R.G., Sobieski D.A. New feature: stem cells in the news. Stem Cells 2002; 20: 103–104.

**АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ С ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ПОЗИЦИЙ ТЕОРИИ ИСТОЩЕНИЯ СТВОЛОВЫХ ПРОСТРАНСТВ ОРГАНИЗМА**

**В.В. Радченко, А.Л. Кухарчук**

Определено влияние однократной и повторной аллотрансплантации эмбриональных плюрипотентных прогениторных клеток на динамику системного артериального давления у крыс с генетически детерминированной артериальной гипертензией. Мониторинг системного артериального давления проводили неинвазивным фотоплетизмографическим методом. Установлено, что однократная аллотрансплантация эмбриональных плюрипотентных прогениторных клеток спонтанно гипертоническим крысам в дозе  $8 \times 10^5$ /мл снижает системное артериальное давление на протяжении одного месяца. Повторное внутривенное введение эмбриональных плюрипотентных прогениторных клеток в той же дозе после иммунодепрессивной терапии вызывает резкое и стойкое снижение системного артериального давления у животных с генетически детерминированной артериальной гипертензией. Полученные данные исследования обсуждаются с позиций теории истощения стволовых пространств организма, согласно которой гипертоническая болезнь рассматривается как результат истощения стволового резерва эндотелиальных клеток, что приводит к остановке процессов ремоделирования эндотелия с накоплением стареющих эндотелиоцитов, нарушением локальной и системной регуля-

ции артериального давления и гемокоагуляционного потенциала с развитием артериальной гипертензии и атеросклероза.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, стволовое пространство, эмбрион, клетки, трансплантация.

**EMBRYONIC PLURIPOTENT PROGENITOR CELLS ALLOTRANSPLANTATION IN CORRECTION OF ARTERIAL PRESSURE REGULATION DAMAGES: EFFICIENCY VALUATION IN THE EXPERIMENT IN RATS WITH GENETICALLY DETERMINED ARTERIAL HYPERTENSION FROM THE POSITION OF ORGANISM STEM SPACES DEPLETION THEORY**

**V.V. Radchenko, A.L. Kukharchuk**

The influence of single and repeated embryonic pluripotent progenitor cells allotransplantation on the dynamics of system pressure in rats with genetically determined arterial hypertension has been determined. System arterial pressure monitoring has been accomplished by the use of noninvasive photoplethysmographic method. It has been established that, single embryonic pluripotent progenitor cells allotransplantation spontaneously hypertensive rats in the dose of  $8 \times 10^5$ /ml decreases system arterial pressure within one month. Repeated intravenous embryonic pluripotent progenitor cells administration in the same dose after immune suppression therapy leads to acute and stable reduction of system arterial pressure in animals with genetically determined arterial hypertension. Research results are discussed from the position of organism stem spaces depletion theory according to which hypertension disease is considered as a result of stem spaces reserve depletion that leads to stop the process of endothelium remodeling with senescent endotheliocytes accumulation, damage of local and system regulation of arterial pressure and hemocoagulation potential with the arterial hypertension and atherosclerosis development.

**Key words:** arterial hypertension, stem space, embryo, cells, transplantation.

Поступила 23.12.03

## ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В МЕДИЦИНЕ

**М.И. Яковлева, Е.В. Щербак, Н.А. Гордиенко\***

*Харьковский биотехнологический центр*

*\*Харьковский государственный медицинский университет*

Рассматриваются прикладной и фундаментальный аспекты использования эмбриональных стволовых клеток в медицине.

**Ключевые слова:** эмбриональные стволовые клетки, трансплантация, медицина.

В последнее время одним из широко обсуждаемых приемов в медицинских исследованиях является применение технологий с использованием плюрипотентных эмбриональных стволовых клеток (ЭСК). Получены линии ЭСК из эмбрионов мышей, кроликов, хомяка, норки, овец, крупного рогатого скота, приматов и человека [1, 2]. Однако большинство исследований проводится на мышинных ЭСК, так как они наиболее изучены и являются удобным модельным объектом. Так, для ЭСК мышей разработан метод «двойного нокаута», заключающийся в «выключении» аллельной пары генов. Данный метод позволяет исследовать влияние делеции определенного гена на развитие организма и протекающие в нем физиологические процессы. Создано более 250 линий мышей с «нокаутированными» генами, моделирующими различные заболевания человека, такими, как пигментный ретинит, дистрофия Дюшенна, телангиэктазия, болезни обмена веществ и т. п. [2].

С развитием трансгенеза и ЭСК-технологий стало возможным создание трансгенных животных в целях ксенотрансплантации. Видом, выбранным для данного типа исследований, стали свиньи ввиду их близкого сходства с человеком по физиологическим свойствам и маленькой стоимости по сравнению с приматами. С помощью метода гомологичной рекомбинации выполняют модификацию генов эмбриона свиньи в двух направлениях: целенаправленное введение чужеродных генов, в результате чего экспрессируются белки, предотвращающие поражение пересаженного органа иммунной системой человека; инактивация генов донорского органа, вызывающих реакцию «трансплантат против хозяина» [3]. Однако при ксенотрансплантации существует риск заражения человека инфекциями животных.

Новой сферой медицинских исследований являются технологии генетической трансформации ЭСК в культуре во многие клеточные

типы взрослого организма: кардиомиоциты, нейроны, клетки крови, клетки кожи, мышечные клетки, гепатоциты и т. д. [4], которые могут быть имплантированы в организм человека и животных. Эти технологии основаны на способности ЭСК к спонтанной и направленной дифференцировке *in vitro*. Преимуществом этого метода является слабая экспрессия генов главного комплекса гистосовместимости данных клеток. В США и некоторых странах Европы уже используются новейшие технологии по трансплантации клеток для лечения иммунодефицитных состояний, нарушений гемопоэза, заболеваний печени, мышечных дистрофий, дегенеративных

изменений нервной ткани, репродуктивной системы, костной, хрящевой и покровных тканей [2, 4].

Несмотря на явные преимущества использования ЭСК-технологий, вопрос их применения относится к так называемым биоэтическим проблемам. Так, в ряде стран наложен мораторий на исследования ЭСК в государственных лабораториях. Однако разработка и внедрение биотехнологических методов, основанных на использовании ЭСК, открывает многообещающие перспективы для медицинских исследований в сфере изучения механизмов, моделирования и коррекции заболеваний, ранее считавшихся неизлечимыми.

#### Список литературы

1. Мануилова Е.С., Гордеева О.Ф., Гривенников И.А., Озернюк Н.Д. Эмбриональные стволовые клетки: спонтанная и направленная дифференцировка. Известия АН. Сер. Биология. 2001; 6: 704–710.
2. Репин В.С. Эмбриональная стволовая клетка (от фундаментальной биологии к медицине). Успехи физиол. наук 2001; 32, 1: 3–18.
3. Свердлов Е.Д. Очерки современной молекулярной генетики по курсу лекций для студентов биологического факультета МГУ. Молекулярная генетика 1996; 5: 3–32.
4. Vicki Brower. Stem Cell RD Advances In Face of Challenges. Genetic Engineering News 2003; 23, 9: 1.

#### ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ЕМБРІОНАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У МЕДИЦИНІ

*М.І. Яковлева, О.В. Щербак, Н.О. Гордієнко*

Розглянуто прикладний та фундаментальний аспекти використання ембріональних стовбурових клітин у медицині.

**Ключові слова:** ембріональні стовбурові клітини, трансплантація, медицина.

#### PROBLEMS AND PERSPECTIVES OF EMBRYONIC STEM CELLS APPLICATIONS IN MEDICINE

*M.I. Yakovleva, E.V. Shcherbak, N.A. Gordienko*

The article deals with applied and fundamental aspects of embryonic stem cells using in medicine.

**Key words:** embryonic stem cells, transplantation, medicine.

Поступила 12.02.04

## ТЕРАПИЯ

### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА SARS — ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА

*И.В. Сорокина, Н.И. Горголь, М.М. Мишина, О.А. Омельченко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Тяжелый острый респираторный синдром (SARS) — инфекционное заболевание, вызываемое новым SARS-ассоциированным коронавирусом из семейства Coronaviridae. SARS — системное заболевание, при котором чаще всего поражаются легкие, иммунная система и микроциркуляторное русло. Причинами смерти при SARS являются тяжелое поражение легких с развитием респираторного дистресс-синдрома, а также резкое угнетение иммунной системы.

**Ключевые слова:** SARS, коронавирус, патология.

Severe acute respiratory syndrome (SARS) — новое смертельно опасное инфекционное заболевание, вызываемое неизвестным ранее коронавирусом, носящее системный характер и характеризующееся поражением в первую очередь легких, органов иммунной системы и сосудов микроциркуляторного русла, а также множественными вторичными повреждениями паренхиматозных органов.

Первый случай SARS был зарегистрирован в Guangdong (Южный Китай) в ноябре 2002 года, затем в феврале 2003 года в Гонконге, откуда заболевание распространилось по всему миру, преимущественно в страны Азии (Сингапур, Вьетнам, Филиппины), а также в Канаду (Торонто), вызвав эпидемию, в которой к ноябрю 2003 года пострадало более 8422 больных из 32 стран [1]. Всего из числа заболевших умерло 916 человек, что составило 11 % [2]. В различных регионах мира, где возникла эпидемия SARS, показатель смертности колебался от 7 до 27 % [3]. При этом смертельные исходы чаще отмечались у пациентов, страдающих сахарным диабетом, ИБС и другими хроническими заболеваниями [2].

Среди заразившихся этой инфекцией были люди всех возрастов, но наиболее уязвимыми оказались лица 20–50 лет. Средний возраст заболевших в Китае составил 40,7 лет [4]. Несмотря на то что среди заболевших преобладали женщины [2], по данным J. Karlberg, D.S. Chong, W.Y. Lai [5], тяжелый SARS со смертельным исходом чаще развивался у мужчин (21,9 против 13,2 % при  $p < 0,0001$ ).

По данным ВОЗ, среди заболевших количество детей не превышало 3,0 %, более того, среди детей не зарегистрировано ни одного смертельного случая [6].

Первоначально заболевание получило название «атипическая пневмония», однако, по мнению большинства исследователей инфекции, данный термин не отражает сути болезни, в связи с чем ВОЗ ввела новое название SARS. Как будет показано ниже, кроме тяжелейшего поражения легких для SARS характерны выраженные патологические изменения в паренхиматозных органах, системное поражение сосудов, быстрое формирование тяжелого вторичного иммунодефицита.

**Этиология.** Этиологический фактор установлен сетью лабораторий под эгидой ВОЗ к марту 2003 года, когда был идентифицирован геном вируса и разработаны первые тесты для молекулярной диагностики инфекции. В апреле 2003 года ВОЗ определила название вируса как SARS-CoV (коронавирус, вызывающий SARS). А уже в сентябре 2003 года вирус, подобный SARS-CoV, был выделен у животных на территории южного Китая [7].

Происхождение нового вируса активно обсуждается в научной литературе. Существуют две основных точки зрения на происхождение SARS-CoV — естественное и искусственное его возникновение. Сторонники первой теории утверждают, что новый коронавирус — это мутировавший птичий вирус. Врачи Гонконга не исключают участия тараканов в распространении инфекции. Наиболее правдопо-

добной выглядит теория так называемого кошачьего вируса. В 2004 году Jane Parry [8] сообщила, что носителями вируса являются дикие так называемые Вивера (*Civet*) коты. Вирус SARS был обнаружен у 16 животных из 21 обследованного. Результаты генетической экспертизы вируса SARS, полученного от двух последних пациентов (2004 год), показали, что этот вирус идентичен таковому, выявленному у котов. Интересно, что данная популяция вирусов отличается от популяции, выявленной в 2002–2003 гг. как у больных людей, так и у животных-носителей, в связи с чем было сделано заключение о том, что новая субпопуляция вируса SARS преодолела видовой барьер в течение одного месяца, прошедшего с момента регистрации предпоследнего случая инфицирования.

Сторонники второй точки зрения придерживаются мнения об искусственном происхождении вируса и утверждают, что вирус выведен в лаборатории в качестве бактериологического оружия [9].

Семейство *Coronaviridae* объединяет оболочечные вирусы округлой или овальной формы диаметром 50–220 нм [10]. Геном SARS-CoV вируса состоит из 29 700 нуклеотидов, расположенных в виде короны и характеризующихся двусложным ступенчатым механизмом репликации [11]. Электронно-микроскопически SARS-CoV вирусные частицы, выявленные в мононуклеарных макрофагах и альвеолярных эпителиоцитах, имеют диаметр 80–160 нм и выраженную корону из редко расположенных выростов [12]. Установлено, что SARS-CoV имеет два генотипа в зависимости от особенностей основных семи мутационных локусов: 9404, 17564, 19838, 21721, 22222, 27243, 27827. Первый тип (тип С) представлен генотипом С : G : G : A : C : T : C. Второй тип (тип Т) представлен генотипом Т : T : A : G : T : C : T [13]. Авторы уверены, что в дальнейшем эти два основных генотипа SARS-CoV будут подразделены на несколько подгенотипов.

**Патогенез.** Общепризнанными являются два пути попадания вируса в организм — воздушно-капельный [15] и алиментарный (фекально-оральный) [16]. Основными клетками-мишенями для SARS-CoV являются пневмоциты, эпителиоциты бронхиол и эндотелиоциты, а также кишечный эпителий [17].

T. Kuiken et al. [14], изучая респираторный SARS на *Macaca fascicularis*, установили, что инфицированные макаки выделяли вирус через верхние дыхательные пути на 2-й день после заражения. У трех из четырех животных развилось диффузное повреждение альвеолярного компонента легких, подобное таковому у больных людей. Полимеразной цепной реакцией обратной транскриптазы (ПЦР)

вируса SARS-CoV был обнаружен в альвеолярном и бронхиальном эпителии.

Кишечную форму SARS изучал на мышинной модели Jian-Zhong Zhang [11]. Им выделен вирус из эпителиоцитов тонкого кишечника и одновременно обнаружены выраженные дистрофические изменения в гепатоцитах.

Электронная микроскопия позволила идентифицировать коронавирус в пневмоцитах, эпителиоцитах бронхиол и эндотелиоцитах, а также в кишечном эпителии, а иммуногистохимическая реакция с моноклональными антителами (МКА) к коронавирусам 1-й группы оказалась позитивной. Установлено, что в ответ на первичное повреждение вирусом легочной ткани развивается воспалительная реакция с участием цитокинов — про- и противовоспалительных интерлейкинов, в том числе и фактора некроза опухолей [11]. Дальнейшее повреждение легочной ткани обусловлено как непосредственно жизнедеятельностью вируса, так и действием цитокинов и других факторов, продуцируемых в ответ на внедрение вируса.

В последнее время с изучением медиаторов воспаления связываются надежды на успешное лечение и профилактику вирусных повреждений. Так, известно, что респираторные вирусы индуцируют продукцию таких хемокинов, как CCL3 (известный как макрофагальный воспалительный протеин 1- $\alpha$ ) и CCL5 (RANTES), которые могут модулировать иммунный ответ, вызывая как развитие иммунопатологических процессов, так и усиление иммунного ответа, направленного на подавление вирусной инфекции. Установлено, что человеческий вирус герпеса-6 индуцирует выработку CCL3 и CCL5, которые способны блокировать репликацию HIV-1 в лимфоцитах человека [18]. На данном основании возникает возможность управлять воспалительной реакцией, вызванной вирусной инфекцией. В настоящее время проводятся исследования хемокинов, индуцируемых различными вирусами, в целях подбора блокирующих SARS хемокинов.

Z. Lang et al. [19], основываясь на данных гистологического исследования, представляют основные звенья патогенеза SARS следующим образом. Так как легочные повреждения ассоциируются с резким уменьшением Т- и В-лимфоцитов в периферической крови и дефицитом лимфоцитов в селезенке, лимфатических узлах, а также лимфоидной ткани бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта, имеются основания считать, что репликация SARS-CoV происходит в легких и органах иммунной системы. Поражение последней ведет к тяжелому иммунодефициту с выраженным апоптозом Т-лимфоцитов. Иммунные комплексы, откладывающиеся на ба-

зальных мембранах микроциркуляторного русла, вызывают агрегацию нейтрофилов, развитие капилляритов, артерио- и венулитов, а также периваскулярного воспаления легочной ткани. Агглютинация иммунных комплексов и активация тромбоцитов ведет к освобождению сосудистых амидов, резкому повышению сосудистой проницаемости, выраженной экссудации и усиленному формированию гиалиновых тромбов. Следствием описанных изменений является развитие локальной ишемии и геморрагий. Следует подчеркнуть, что, несмотря на имеющиеся данные, патогенез SARS остается не до конца изученным.

**Патологическая анатомия.** Основные изменения, выявленные в легких, носят двусторонний характер [20], при этом начальные изменения развивались в субплевральных отделах легких [17]. На вскрытии легкие увеличены в размерах, умеренно плотной консистенции, поверхность их разреза красная [21]. В плевральных полостях обнаруживалось небольшое количество светло-красной жидкости, а в просветах бронхов и трахеи — немного слизистого секрета. В микропрепаратах из различных отделов легких обнаруживалось выраженное диффузное серозно-фибринозное воспаление: в просветах альвеол — скопления экссудата, представленного серозной жидкостью, фибрином с примесью макрофагов и десквамированных альвеолоцитов. В последних, как и в бронхиальном эпителии, выражен апоптоз. Стенки альвеол утолщены за счет отека, лимфоцитарной и мононуклеарной инфильтрации, имелась выраженная гиперплазия пневмоцитов II типа, которые в виде кубических и даже цилиндрических клеток выстилали альвеолы изнутри, неравномерная организация экссудата в альвеолах, а также пролиферация интерстициальных клеток [20]. При окраске гематоксилин-эозином внутриклеточно выявлялись вирусные включения в виде красных телец с выраженным венчиком. Кроме указанных изменений в легких умерших от SARS имелись признаки выраженного полнокровия и тромбоз сосудов микроциркуляторного русла, а также очаговые некрозы и кровоизлияния [20].

Z. Lang et al. [21] кроме перечисленных изменений обнаруживали отек подслизистого слоя бронхов, бронхиолиты и бронхиты, десквамацию и очаговую пролиферацию бронхиального эпителия. Иммуногистохимическое исследование выявляло вокруг очагов некрозов и кровоизлияний скопления активированных В- и Т-лимфоцитов ( $CD45RO^+$ ), дефицит В-лимфоцитов ( $CD20^+/CD45RA^+$ ) и Т-лимфоцитов ( $CD4^+/CD8^+$ ) в легочной ткани [22].

По наблюдениям T.J. Franks et al. [15] гистологические изменения в легких зависели от

продолжительности болезни. В течение первых десяти дней в легких развивался так называемый DAD — острое диффузное альвеолярное повреждение с отеком альвеолярной ткани и появлением фибрина в просветах бронхиол. После 10-го дня болезни развивалась так называемая фаза организации DAD — гиперплазия пневмоцитов II порядка, плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия, гигантоклеточная трансформация пневмоцитов II порядка и макрофагов, которые экспрессировали рецепторы к  $CD68^+$  [15].

Существенные изменения обнаруживались и в органах иммунной системы. Гистологическое исследование лимфатических узлов ворот легких выявило стертый рисунок строения, резкое расширение сосудов и синусов, выраженную пролиферацию и жировую дегенерацию макрофагов, значительное уменьшение количества лимфоцитов в кортикальном слое, отсутствие герминативных центров в фолликулах. Кроме того, в лимфатических узлах выявлялись очаги некрозов, окруженные воспалительным инфильтратом [21]. Селезенка, несмотря на дряблую консистенцию, тканевого соскоба не давала. Микроскопически в ней выявлялась атрофия белой пульпы с резким уменьшением плотности заселенности лимфоцитами всех зон фолликулов, а также обеднение лимфоцитами красной пульпы [21], очаговые субкапсулярные кровоизлияния и обширные некрозы [20]. При иммуногистохимическом исследовании в селезенке и лимфатических узлах отмечалось уменьшение популяции как В-лимфоцитов ( $CD20^+/CD45RA^+$ ), так и Т-лимфоцитов ( $CD4^+/CD8^+$ ), НК-клеток [23]. В ретикулоэпителиальных клетках селезенки J.M. Nicholls et al. [24] выявили частицы SARS-CoV.

Количество апоптотных клеток в лимфоидных органах достоверно увеличивалось, равно как и популяция активированных Т-лимфоцитов ( $CD45RO^+$ ). При этом апоптотные клетки имели место не только среди В- и Т-лимфоцитов, но и среди моноцитов,  $CD68^+$ , пневмоцитов [22].

На фоне угнетения лимфоцитарного звена иммунитета у больных SARS отмечалась пролиферация клеток макрофагально-моноцитарного звена в легких, селезенке и лимфатических узлах. Часть пролиферирующих макрофагов имела поверхностный рецептор к  $CD25$  (активированные макрофаги) [23].

О количестве  $CD8^+$  информация противоречива. Исследования R.Q. Lai et al. [12] свидетельствуют о том, что на фоне дефицита  $CD4^+$  отмечалось относительное увеличение популяции  $CD8^+$ , вследствие чего хелперно-супрессорное отношение не превышало 0,5, что характерно, в частности, для ВИЧ-инфекции.

В костном мозге определялись истощение лимфоидного ростка [20] и пролиферация мегакариоцитов [12].

В надпочечниках Z. Lang et al. обнаруживались выраженные дистрофические изменения, двусторонние обширные некрозы и кровоизлияния [20, 21].

В органах пищеварительной системы умерших от SARS отмечались выраженные изменения различной степени. Так, в печени на фоне расширенных и инфильтрированных лимфоцитами портальных трактов обнаруживалась выраженная жировая дистрофия гепатоцитов, явления их апоптоза, очаговые некротические изменения, а также митозы [25]. Купферовские клетки активно пролиферировали, иммуногистохимически в них выявлялось от 0,5 до 11,4 % ядер, позитивно реагирующих с МКА к пролиферативным антигенам Ki-67 [25]. По данным авторов, полимеразная цепная реакция обратной трансферазы в ткани печени выявила SARS-CoV, однако электронно-микроскопическое исследование этого не подтвердило.

Исследование поджелудочной железы выявило атрофию железистой паренхимы и островков Лангерганса, инфильтрацию интерстиция лимфоцитами. В кишечнике Z. Lang et al. [21] не выявили каких-либо изменений за исключением опустошения лимфоидных фолликулов в тонкой кишке. Кроме того, время в эпителии тонкого и толстого кишечника выявлена репликация SARS-CoV [16].

В сердечной мышце обнаруживалась атрофия кардиомиоцитов с явлениями липофуциноза, а также гидропическая дистрофия, слабо выраженная пролиферация интерстициальных клеток и лимфоидная инфильтрация интерстиция [21]. Нередко обнаруживались очаговые некротические изменения кардиомиоцитов [20].

В почках обращало на себя внимание истончение коркового вещества. Микроскопически в эпителии почечных канальцев выявлялась выраженная гидропическая дистрофия, некроз эпителия канальцев, а в просветах канальцев — скопления белковых масс. В наблюдениях Z. Lang et al. [20, 21] обнаружили склеротические изменения в клубочках.

Важно подчеркнуть тот факт, что для SARS характерно системное повреждение микроциркуляторного русла миокарда, печени, почек, надпочечников, легких, поперечнополосатых мышц, проявляющееся развитием деструктивно-пролиферативного эндотромбоваскулита: в стенках артериол, капилляров, венул явления фибриноидного некроза, отека и воспалительной инфильтрации, в просветах вен и венул — микротромбы [20]. Воспалительная инфильтрация сосудистых

стенок была представлена моно-, лимфоцитами, плазматическими клетками и сочеталась со слабо выраженной мононуклеарно-лимфоидной инфильтрацией интерстиция паренхиматозных органов [20].

Причиной смерти больных чаще всего был острый респираторный дистресс-синдром как результат диффузного фиброзирующего альвеолита с образованием гиалиновых мембран на фоне выраженного иммунодефицитного состояния. Умирали пациенты, как правило, между 9-м и 15-м днями болезни [26].

Согласно наблюдениям P.Y. Chong et al. [27] из 26 умерших от SARS у двух причиной смерти был синдром внезапной смерти, у четырех — тромбоэмболия легочной артерии, у одного умершего были выявлены массивные тромботические наложения на створках митрального клапана.

**Клинические проявления.** Инкубационный период при SARS колеблется от 2 до 7 дней [11], в части наблюдений он удлиняется до 10 и даже до 14 дней [9, 26], а в среднем составляет 6,4 дня [2]. Манифестация заболевания знаменуется лихорадкой с подъемом температуры до фебрильных цифр, которая сохраняется в среднем 3 дня [26, 28]. Эта фаза болезни сменяется респираторной фазой [26]. Данные анализа историй болезней показали, что между появлением первых симптомов болезни и госпитализацией больных, как правило, проходило от 3 до 5 дней [2].

По многочисленным клиническим наблюдениям, опубликованным в научной литературе, наиболее частыми клиническими симптомами SARS являются лихорадка, озноб, слабость, миалгии, сухой кашель, диспноэ, недостаточная вентиляция легких, головная боль. 10–20 % больных нуждаются в искусственной вентиляции легких. Среди клинических симптомов, которые отмечались не сколько реже, — диарея, тошнота, рвота, головокружения [9].

Замечено, что чем ниже парциальное давление  $CO_2$  и  $O_2$  в крови, тем выше смертность больных. Ухудшается прогноз и у больных с нарушенным кислотно-щелочным равновесием [29]. Однако, по данным авторов [29], pH крови не влияет на исход болезни.

Клинические лабораторные исследования свидетельствуют о тяжелых изменениях в организме больных SARS. H.Y. Liu, Y.M. Shi [30] показали, что лимфопения в разной степени выражена у выживших и умерших больных SARS. Так, у выживших больных количество CD4 клеток в микролитре крови составило  $(416,6 \pm 235,0)$ , а CD8 —  $(296,1 \pm 181,5)$  кл/мкл, тогда как у умерших больных SARS количество CD4 —  $(143,8 \pm 78,1)$  кл/мкл, а CD8 —  $(103,6 \pm 63,2)$  кл/мкл [30]. Кроме того, в груп-

пе умерших при жизни регистрировалась тромбоцитоз и лейкопения, резко повышался уровень лактатдегидрогеназы (до 1770 у/л при норме до 700 у/л), креатинкиназы [31, 32] и С-реактивного белка [33].

По данным Y. W. Tong, C. B. Yin, X. P. Tang, W. D. Jia [34], которые наблюдали больных SARS, у 68,1 % пациентов имелись проявления нарушенной функции печени. Степень выраженности этих изменений коррелировала с возрастом больных. У пожилых людей печень страдала в 95,7 % случаев. При этом значительно повышался уровень аланин- и аспарамиотрансферазы.

На фоне SARS у части больных развивались оппортунистические инфекции, среди которых наиболее частыми были грибковые поражения, бактериальные инфекции [30], инфицирование метапневмовирусом [35], хламидиоз [36]. В одном из наблюдений имел место несосудистый некроз бедра [37].

**Диагностика.** Клиническая диагностика SARS осуществляется с помощью полимеразной цепной реакции обратной трансферазы, которая усиливает ничтожно малое количество вирусной РНК и, таким образом, позволяет диагностировать болезнь на раннем этапе [38].

Специфические антитела IgM и IgG против антигенов SARS-CoV заметно повышаются в сыворотке крови больных к 11-м суткам болезни, в связи с чем, по данным National Research Project For SARS Beijing [39], использование этого метода диагностики возможно только на средней и поздней стадиях болезни. Это подтверждают и исследования D. S. Hui, P. C. Wong, C. Wang [31], согласно которым на 14-й день болезни положительные серологические реакции на SARS-CoV были обнаружены у 42 % больных в моче, у 68 % — в выделениях из носа, у 97 % — в кале. На 28-й день болезни серологические тесты были положительными у 90 % больных.

Важное место в диагностике заболевания принадлежит рентгенологическому исследованию. Так, на 4-е сутки болезни отклонения от нормы выявлялись в рентгенограммах у 79,7 % больных SARS, а в разгар болезни — у 99,2 %. В начале заболевания в легких рентгенологически выявлялись отдельные мелкие очаги затемнения округлой формы. По мере развития болезни имело место образование двусторонних сливных очаговых и диффузных долевого затемнений [40].

По сравнению с рентгенологическим исследованием компьютерная томография у всех пациентов с SARS выявляла изменения в легких на более ранних стадиях болезни [41].

Патологоанатомическую диагностику основывали на гистологических, иммуногистохимических и электронно-микроскопических

методах исследования. Кроме препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином, большинство исследователей использовали окраску по Macchiavello, специальную окраску вирусных телец, окрашивание ретикулина, PAS-реакцию [20].

**Лечение и профилактика.** Для лечения больных SARS использовали противовирусные препараты, чаще всего такие, как рибавирин и лопинавир [42]. В схему лечения обязательно включали кортикостероиды (метилпреднизолон, преднизолон), а также антибиотики (левофлоксацин, цефтриаксон) в целях профилактики присоединения вторичной бактериальной инфекции [42]. Кроме этих препаратов, как правило, использовали внутривенное введение сыворотки выздоровевших больных SARS и плазмафорез [43]. Однако указанное лечение не всегда приводило к улучшению состояния больных. Так, по данным J. Zhang et al. [44], кортикостероидная терапия с 4-го по 12-й день болезни не давала выраженной положительной динамики на рентгенограммах легких больных. Кроме того, у ряда пациентов осложнения были вызваны применением рибавирина, так как этот препарат способен вызывать гемолитическую анемию [45].

В связи с этим поиски новых методов лечения SARS активно продолжаются. Предлагается использовать протеазу ВИЧ, которая ингибирует глициризин и тем самым репликацию SARS-CoV [45].

По информации Wayne Kondro [46] в Канаде проводится разработка вакцины против SARS, которая должна быть закончена в феврале 2005 года. Как заявил директор Университета British Columbia Center for Disease Control Роберт Брунхам, если вакцина окажется эффективной, то ее внедрение начнется с 2005 года.

Специально созданной рабочей группой SARS Accelerated Vaccine Initiative (SAVI) в настоящее время испытываются на животных моделях три возможных вакцины. Сложность задачи, стоящей перед исследователями состоит в том, что вакцина должна быть создана очень быстро, тогда как обычно проходит 10 лет с момента начала разработки вакцины и до момента ее внедрения в практику.

Инактивация SARS-CoV практически не отличается от инактивации других известных коронавирусов. Эти вирусы умеренно резистентны к действию факторов внешней среды, но чувствительны к жирорастворителям, детергентам, неустойчивы к pH=3,0, ультрафиолетовым лучам, быстро разрушаются при 56 °C, лучше сохраняются при низкой температуре (-70 °C) [10]. Известно, что если при 56 °C коронавирусы выживают в течение 10–35 мин, то при 50 °C в течение часа разрушается около 90 % вирусных частиц, при 37 °C они выжива-

ют несколько дней, а при 4 °С — в течение нескольких месяцев [47]. Инактивация вируса наблюдается под действием этанола (50,0; 25,0; 12,5 % растворы в течение 10 мин), формалина (0,5 % раствор в течение 10 мин), β-пропиолактона (0,025 % раствор за 60 мин при 37 °С), эфира (10 % раствор за 24 ч при 20 °С) и хлороформа (5 % раствор за 10 мин при комнатной температуре) [10, 47].

**Прогноз и перспективы.** Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что контактность вируса SARS-CoV очень высока, особенно в острую фазу болезни [48]. A. Dale Fisher et al. [32] описывают их собственное наблюдение SARS. Больной поступил в Сингапурский госпиталь 8 апреля 2003 года. Поскольку настороженности в отношении SARS не было, то в течение 12 ч в госпитале заболело 10 человек (2 врача, 3 медсестры, 3 пациента и 2 посетителя). Всего за 12 ч было зарегистрировано 132 контакта с инфицированными

ми, каждый из которых контактировал с людьми как в госпитале, так и дома.

Несмотря на то что в настоящее время новые случаи болезни не регистрируются, SARS может снова возникнуть в связи с существованием в природе его так называемых естественных резервуаров [49].

Известно, что другие респираторные инфекции, например грипп, редко регистрируются летом и учащаются зимой. Это связано с низкой температурой, высокой влажностью и низким уровнем ультрафиолетового излучения зимой, что способствует повышению вирулентности вируса. Скопление людей в помещениях в зимний период также способствует распространению вируса. По мнению W.U. Wei et al. [49], SARS также является сезонной болезнью. По прогнозам D.A. Groneberg et al. [1], эпидемия SARS может развиваться так же, как и эпидемия гриппа в конце или начале каждого календарного года (осенне-весенний период).

### Список литературы

1. Groneberg D.A., Zhang L., Welte T., Zabel P., Chung K.F. Severe acute respiratory syndrome: global initiatives for disease diagnosis. *QJM* 2003, Nov.; 96 (11): 845–852.
2. Chan-Yeung M., Xu R.H. SARS: epidemiology. *Respirology* 2003, Nov.; 8: 9–14.
3. Chan K.S., Zheng J.P., Mok Y.W., Li Y.M., Liu Y.N., Chu C.M., Ip M.S. SARS: prognosis, outcome and sequelae. *Ibid*: 36–40.
4. Liang W.N., Huang Y., Zhou W.X., Qiao L., Huang J.H., Wu Z.L. Epidemiological characteristics of an outbreak of severe acute respiratory syndrome in Dongcheng District of Beijing from March to May 2003. *Biomed. Environ. Sci.* 2003, Dec.; 16 (4): 305–313.
5. Karlberg J., Chong D.S., Lai W.Y. Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159, 3 (1): 229–231.
6. Leung T.F., Wong G.W., Hon K.L., Fok T.F. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in children: epidemiology, presentation and management. *Paediatr. Respir. Rev.* 2003; 4, 4: 334–339.
7. Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q. et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003; 302: 276–278.
8. Jane Parry. WHO confirms SARS in Chinese journalist. *BMJ* 2004; 328–365.
9. Орленко П.П. Атипичная пневмония (SARS): диагностика и профилактика. Ростов-на-Дону: Феникс, 2003. 64 с.
10. Коротяев А.И., Бабачев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. СПб.: Спец. лит-ра, 1998. 592 с.
11. Jian-Zhong Zhang. Severe acute respiratory syndrome and its lesions in digestive system. *World J. Gastroenterol.* 2003, Jun.; 9 (6): 1135–1138.
12. Lai R.Q., Feng X.D., Wang Z.C., Lai H.W., Tian Y., Zhang W., Yang C.H. Pathological and ultrastructural changes of tissues in a patient with severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua. Bing Li Xue Za Zhi.* 2003; 32, 3: 205–208.
13. Wang Z., Lan-juan L., Luo Yun, Zhang Jun-yan et al. Molecular biological analysis of genotyping and phylogeny of severe acute respiratory syndrome associated coronavirus. *Chin. Med. J.* 2004; 117, 1: 42–44.
14. Kuiken T., Fouchier R.A., Schutten M., Rimmelzwaan G.F., van Amerongen G., van Riel D., Laman J.D., de Jong T., van Doornum G., Lim W., Ling A.E., Chan P.K., Tam J.S., Zambon M.C., Gopal R., Drosten C., van der Werf S., Escriou N., Manuguerra J.C., Stohr K., Peiris J.S., Osterhaus A.D. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 362, 9380: 263–270.
15. Franks T.J., Chong P.Y., Chui P., Galvin J.R., Lourens R.M., Reid A.H., Selbs E., McEvoy C.P., Hayden C.D., Fukuoka J., Taubenberger J.K., Travis W.D. Lung pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a study of 8 autopsy cases from Singapore. *Hum. Pathol.* 2003; 34, 8: 743–748.
16. Leung W.K., To K.F., Chan P.K., Chan H.L., Wu A.K., Lee N., Yuen K.Y., Sung J.J. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology* 2003; 125, 4: 1011–1017.
17. Tse G.M., To K.F., Chan P.K., Lo A.W., Ng K.C., Wu A., Lee N., Wong H.C., Mak S.M., Chan K.F., Hui D.S., Sung J.J., Ng H.K. Pulmonary pathological features in coronavirus associated severe acute respiratory syndrome (SARS). *J. Clin. Pathol.* 2004; 57, 3: 260–265.
18. Glass W.G., Rosenberg H.F., Murphy P.M. Chemokine regulation of inflammation during acute viral infection. *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* 2003; 3, 6: 467–473.

19. Lang Z., Zhang L., Zhang S., Meng X., Junqiang L.I., Song Ch., Sun Lin, Zhou Y. Pathological study on severe acute respiratory syndrome. *Chin. Med. J.* 2003; 116, 7: 976–980.
20. Ding Y.Q., Wang H.J., Shen H., Li Z.G., Geng J., Han H.X., Cai J.J., Li X., Kang W., Weng D.S., Lu Y.D., Yao K.T. Study on etiology and pathology of severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua. Bing. Li Xue Za Zhi.* 2003; 32, 3: 195–200.
21. Lang Z.W., Zhang L.J., Zhang S.J., Meng X., Li J.Q., Song C.Z., Sun L., Zhou Y.S. A clinicopathological study on 3 cases of severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua Bing. Li Xue Za Zhi.* 2003; 32, 3: 201–204.
22. Zhang Q.L., Ding Y.Q., He L., Wang W., Zhang J.H., Wang H.J., Cai J.J., Geng J., Lu Y.D., Luo Y.L. Detection of cell apoptosis in the pathological tissues of patients with SARS and its significance. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2003; 23, 8: 770–773.
23. He L., Ding Y.Q., Wang W., Zhang Q.L., Zhang J.H., Geng J., Cai J.J. Expression of immune cells and their roles in the involved tissues of SARS patients. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2003; 23, 8: 774–776, 780.
24. Nicholls J.M., Poon L.L., Lee K.C., Ng W.F., Lai S.T., Leung C.Y., Chu C.M., Hui P.K., Mak K.L., Lim W., Yan K.W., Chan K.H., Tsang N.C., Guan Y., Yuen K.Y., Peiris J.S. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 24, 361 (9371): 1773–1778.
25. Chau T.N., Lee K.C., Yao H., Tsang T.Y., Chow T.C., Yeung Y.C., Choi K.W., Tso Y.K., Lau T., Lai S.T., Lai C.L. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology* 2004; 39, 2: 302–310.
26. Zhou X.Z., Zhao M., Wang F.S., Jiang T.J., Li Y.G., Nie W.M., Zhou Z.P., Wang Y., He J., Fan R., Zhao J.M., Zhang X.W. Epidemiologic features, clinical diagnosis and therapy of first cluster of patients with severe acute respiratory syndrome in Beijing area. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2003; 25, 83 (12): 1018–1022.
27. Chong P.Y., Chui P., Ling A.E., Franks T.J., Tai D.Y., Leo Y.S., Kaw G.J., Wansaicheong G., Chan K.P., Ean Oon L.L., Teo E.S., Tan K.B., Nakajima N., Sata T., Travis W.D. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2004; 128, 2: 195–204.
28. Rahav G. Severe acute respiratory syndrome (SARS). *Harefuah.* 2003; 142, 5: 322–323, 400.
29. Zhuang J.H., Huang X.Z., Wang J.B., Lin L., Lin L. Relationship between acid-base disturbance in blood gas analysis and prognosis of patients with severe acute respiratory syndrome. *Zhongguo Wei Zhong Bing. Ji Jiu Yi Xue.* 2003; 15, 9: 521–522.
30. Liu H.Y., Shi Y.M. Analysis of mortal risk factors in 12 patients with severe acute respiratory syndrome. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2003; 15, 9: 526–528.
31. Hui D.S., Wong P.C., Wang C. SARS: clinical features and diagnosis. *Respirology* 2003; 8: 20–24.
32. Dale A. Fisher, Madeleine H.L. Chew, Yean-Teng Lim, Paul A. Tambyah. Preventing local transmission of SARS: lessons from Singapore. *MJA* 2003; 178, 11: 555–558.
33. Wang J.T., Chang S.C. Severe acute respiratory syndrome. *Cur. Opin. Infect. Dis.* 2004; 17, 2: 143–148.
34. Tong Y.W., Yin C.B., Tang X.P., Jia W.D. Changes of liver function in patients with serious acute respiratory syndrome. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2003; 11, 7: 418–420.
35. Calza L., Manfredi R., Verucchi G., Chiodo F. SARS: a new emergency in the world health. *Recenti Prog. Med.* 2003; 94, 7–8: 284–294.
36. Hong T., Wang J.W., Sun Y.L., Duan S.M., Chen L.B., Qu J.G., Ni A.P., Liang G.D., Ren L.L., Yang R.Q., Guo L., Zhou W.M., Chen J., Li D.X., Xu W.B., Xu H., Guo Y.J., Dai S.L., Bi S.L., Dong X.P., Ruan L. Chlamydia-like and coronavirus-like agents found in dead cases of atypical pneumonia by electron microscopy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2003; 25, 83 (8): 632–636.
37. Chan K.S., Zheng J.P., Mok Y.W., Li Y.M., Liu Y.N., Chu C.M., Ip M.S. SARS: prognosis, outcome and sequelae. *Respirology* 2003, Nov.; 8: 36–40.
38. Ron A.M., Fouchier, Ab D.M.E. Laboratory tests for SARS: Powerful or peripheral? *CMAJ* 2004; 170, 1: 24–28.
39. National Research Project For SARS Beijing. Group Serum antibodies detection for serological diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2003; 26, 6: 339–340.
40. Ma W., Chen G.F., Li T.S., Gao L., Han T.Z., Liu D.J. Analysis of chest X-ray manifestations in 118 patients with severe acute respiratory syndrome. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2003; 15, 6: 338–342.
41. Zhao Dawei, Daqing M.A., Wang Wei, Hao W.U., Yuan Chunwang, Cuiyu J.I.A., Wen H.E., Chunhong L.I.U., Chen Jianghong. Early X-ray and CT appearances of severe acute respiratory syndrome: an analysis of 28 cases. *Chin. Med. J.* 2003; 116, 6: 823–826.
42. Ya Ping Wu, Ran Wei, Jan Verhoef. Real time assay of Aspergillus should be used in SARS patients receiving corticosteroids. *BMJ* 2003; 327: 337–368.
43. Tsang K., Zhong N.S. SARS: pharmacotherapy. *Respirology* 2003; 8: 25–30.
44. Zhang J., Yang X., Tan H., Zheng X.W. Corticosteroid therapy and changes in chest radiogram in five patients with severe acute respiratory syndrome. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2003; 15, 6: 346–348.
45. Fujii T., Nakamura T., Iwamoto A. Current concepts in SARS treatment. *J. Infect. Chemother.* 2004; 10, 1: 1–7.
46. Wayne Kondro. Canadian researchers testing SARS vaccine in China. *CMAJ* 2004; 170, 2: 345–348.

47. Фролова А.Ф., Шевченко Л.Ф., Ширококов В.П. Практическая вирусология. К.: Здоров'я, 1989. 248 с.

48. Gao Z.C., Zhu J.H., Sun Y., Ding X.L., Ma J.S., Cui Y.X., Du X.K., Gao T., He Q.Y. Clinical investigation of outbreak of nosocomial severe acute respiratory syndrome. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2003; 15, 6: 332–335.

49. Wei W.U., Wang Jing-feng, Pin-ming L.I.U., Jiang Shan-ping, Chen Qing-yu, Chen Wei-xian, Song-mei Y.I.N., Li Y.A.N., Zhan Jun, Chen Xi-long, Jian-guo L.I. Comparison of clinical course of patients with severe acute respiratory syndrome among the multiple generations of nosocomial transmission. *Chin. Med. J.* 2004; 117, 1: 14–18.

#### КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА SARS — ТЯЖКОГО ГОСТРОГО РЕСПІРАТОРНОГО СИНДРОМУ

*І.В. Сорокіна, Н.І. Горголь, М.М. Мішина, О.А. Омельченко*

Тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS) — інфекційна хвороба, чинником якої є новий SARS-асоційований коронавірус з сімейства Coronaviridae. SARS — системне захворювання з ураженням легенів, імунної системи та мікроциркуляторного руслу. Причинами смерті при SARS виступають тяжкі ураження легенів з розвитком респіраторного дистрес-синдрому, а також виразне пригнічення імунної системи.

**Ключові слова:** SARS, коронавірус, патологія.

#### CLINICOMORPHOLOGIC CHARACTER SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME

*I.V. Sorokina, N.I. Gorgol, M.M. Mishina, O.A. Omelchenko*

Severe acute respiratory syndrome (SARS) is an infectious condition caused by the SARS-associated coronavirus, a new member in the family Coronaviridae. SARS is a systemic disease. Lungs, immune system and systemic small vessels are the main target organs attacked by the virus. Severe pathology of lungs, respiratory distress and decrease of immune function are the main causes of death.

**Key words:** SARS, coronavirus, pathology.

Поступила 07.04.04

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

*Н.П. Коцица*

*Институт терапии АМН Украины, г. Харьков*

В целях определения прогностической значимости мозгового натрийуретического пептида (МНП) и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) обследовано 98 больных острым инфарктом миокарда (ИМ). МНП и ФВ ЛЖ оказались самостоятельными чувствительными прогностическими маркерами смерти и прогрессирующей сердечной недостаточности (СН). Однако прогностическая ценность МНП в отношении развития повторного ИМ была низкой, а ФВ ЛЖ достоверно не влияла на частоту этого осложнения. При объединенном использовании двух показателей значительно повысилась точность прогнозирования. При повышении МНП более 30 пг/мл у пациентов с ФВ менее 40 % риск смерти в течение одного года увеличивался до 19,2 %, прогрессирующей СН — до 19,2 %, а повторного ИМ — до 15,3 %. Установлено, что объединенное использование двух независимых показателей повышает точность прогноза у постинфарктных больных.

**Ключевые слова:** мозговой натрийуретический пептид, фракция выброса левого желудочка, инфаркт миокарда, прогноз.

Недавно полученные данные свидетельствуют о высокой прогностической значимости МНП при острых коронарных синдромах в плане предсказания смерти, развития СН, повторного ИМ [1, 2]. ФВ ЛЖ после перенесенного ИМ также обладает высокой прогностической значимостью. В многоцентровых исследованиях СН в качестве кардинального

критерия использовали уменьшенную ФВ ЛЖ. Однако нет убедительной уверенности в том, что ФВ ЛЖ — лучший индикатор прогноза. У существенной части больных СН развивается при сохраненной ФВ [2–4].

В связи с этим цель настоящего исследования — изучить прогностическую ценность независимо каждого показателя, а также их

объединенных значений в стратификации риска постинфарктных больных.

**Материал и методы.** В исследование включено 98 пациентов в возрасте от 46 до 75 лет, перенесших ИМ. Диагноз ИМ установлен при наличии двух критериев из трех: ангинозные боли более 30 мин, подъем сегмента ST более 1 мм в двух отведениях от конечностей или более 2 мм в двух грудных отведениях или повышение фермента креатинфосфокиназы в 2 раза от верхней границы нормы.

Регистрацию ЭКГ проводили с помощью электрокардиографа CARDIOMAX FX326 U Fukuda Denshi (Япония) со скоростью записи 50 мм/с.

Ультразвуковое исследование выполнено на эхокардиографе «Алока-280LS» фирмы Aloka Co LTD (Япония) и TIG28A Харьковского НИИ радиоизменений (Украина). Определяли такие показатели, как ФВ ЛЖ, фракция укорочения, конечно-систолический и конечно-диастолический диаметры левого желудочка в одно- и двухмерном режиме исследования.

Анализ МНП производили из венозной крови, взятой натощак у пациента в положении лежа после 20-минутного отдыха. После помещения в охлажденную пробирку с ЭДТА и трасилолом (50 U/ml) кровь центрифугировали и хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Концентрацию МНП определяли радиоиммунологическим методом с помощью стандартных реактивов фирмы «Amersham» (Англия).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью метода вариационной статистики и критериев Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Из 98 пациентов (89 муж. и 9 жен.) в возрасте от 46 до 75 лет в течение года умерло 9 (смертность 9,2 %), прогрессирование СН отмечено у 7 (7 %) пациентов, повторный ИМ развился у 5 (5 %) больных. В табл. 1 представлены данные, касающиеся влияния МНП

и ФВ ЛЖ на показатели смертности, прогрессирующей СН и повторного ИМ.

После проведенного анализа зависимости частоты коронарных событий от показателей МНП и ФВ ЛЖ в отдельном и объединенном варианте удалось еще раз подтвердить значение уровня МНП в прогнозировании смерти, СН и в меньшей мере — повторного ИМ. Такие же данные получены и по ФВ ЛЖ. Снижение этого показателя меньше 40 % явилось неблагоприятным прогностическим признаком в отношении смерти и СН (табл. 2). При объединенном использовании двух показателей ценность прогноза возросла как в отношении смерти, СН, так и в отношении развития повторного ИМ. Если повторный ИМ у пациентов с уровнем МНП более 30 пг/мл в течение 1-го года развивался в 6,8 % случаев, а при ФВ ЛЖ менее 40 % — в 5,9 %, то при их сочетании — в 15,3 % ( $p < 0,001$ ).

**Обсуждение.** МНП и ФВ ЛЖ оказались независимыми мощными предсказателями смерти, СН. Комбинация МНП и ФВ ЛЖ существенно улучшила стратификацию риска

Таблица 1. Влияние МНП и ФВ ЛЖ на показатели смертности, прогрессирующей СН и повторного ИМ ( $M \pm m$ )

Постинфарктные последствия	МНП, пг/мл	ФВ ЛЖ, %
Смерть	наличие	46±4**
	отсутствие	25±3
СН	наличие	48±6***
	отсутствие	26±4
Повторный ИМ	наличие	32±5*
	отсутствие	26±6

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Таблица 2. Сравнительные показатели отдельного и объединенного использования МНП и ФВ ЛЖ для прогнозирования исходов ИМ ( $M \pm m$ )

Показатель	МНП <30 пг/мл (n=54)	МНП >30 пг/мл (n=44)	ФВ ЛЖ >40 % (n=47)	ФВ ЛЖ <40 % (n=51)	МНП >30 пг/мл + ФВ ЛЖ >40 % (n=18)	МНП >30 пг/мл + ФВ ЛЖ <40 % (n=26)
Смерть	3	6**	3	6**	2	5**
	5,5	13,6	6,4	11,8	11,1	19,2
СН	3	4**	2	5**	2	5**
	5,5	9,0	4,3	9,8	11,1	19,2
ИМ	2	3**	3	2	1	4**
	3,7	6,8	5,9	4,3	5,5	15,3

Примечания: 1. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

2. В числителе — абсолютные числа, в знаменателе — данные в процентах.

после ИМ. Исключительное прогностическое значение имеет МНП. В тех случаях, когда ФВ ЛЖ не была измененной, увеличенные значения МНП предвещали неблагоприятный исход. С тех пор как во врачебную практику вошло понятие систолической и диастолической дисфункции, объяснить это явление стало значительно легче. МНП обладает уникальной чувствительностью улавливать все компоненты нарушенной внутрисердечной гемодинамики. Кроме того, совместное использование МНП и ФВ ЛЖ в раннем постинфарктном периоде позволяет значительно точнее прогнозировать развитие повторного ИМ, смерти, СН, что заставляет проводить более активную консервативную терапию, ставить вопрос о возможном использовании более агрессивных методов лечения.

Главный стимул повышения уровня МНП – увеличение внутрижелудочкового давления, что является отражением миокардиальной дисфункции, и, таким образом, неудивительно, что этот нейрогормон сигнализирует о большом риске застойной СН и смерти. Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи МНП и будущих ишемических изменений, не совсем ясны. Возможно, что разрыв бляшки и частичная окклюзия коронарной артерии тромбом, приводящая впоследствии к инфаркту, происходит при скомпроментированном результате повышенного внутрижелудочкового давления коронарного кровотока. Кардиомиоциты, уже испытывающие при СН метаболические нарушения вследствие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка, токсического действия высоко-

го уровня ангиотензина II, эндотелина-1 и катехоламинов, становятся более уязвимыми к некрозу при даже незначительном уменьшении коронарного кровотока.

Уровень МНП, возможно, отражает размер и остроту ишемического повреждения, даже тогда, когда некроз миокарда не наступил. Несколько наблюдений подтверждают эту гипотезу. Так, при экспериментальном остром ИМ N. Нама с соавт. определяли увеличенный синтез МНП не только в инфарктированной зоне, но и в окружающей ткани [5]. В другом исследовании во время транслюминальной ангиопластики наблюдали кратковременные подъемы МНП даже в тех случаях, когда внутрисердечное давление оставалось нормальным [6].

#### Выводы

1. Плазменные уровни мозгового натрийуретического пептида, измеренные в пределах нескольких дней острого инфаркта миокарда, достоверно предсказывают повышение смертности и сердечной недостаточности в течение первого года.

2. Снижение фракции выброса левого желудочка также прогнозирует высокую частоту фатальных исходов и сердечной недостаточности.

3. Объединенное использование показателей мозгового натрийуретического пептида и фракции выброса левого желудочка повышает предсказательную способность в отношении смертности, сердечной недостаточности и особенно частоты повторных инфарктов миокарда.

#### Список литературы

1. De Lemos J.A., Morrow D.A., Benley J.H. et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1014–1021.
2. Vasan R.S., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 1565–1574.
3. Brutsaert D.L., Sys S.U., Gillebert T.C. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 318–325.
4. Yamamoto K., Burnett J.C., Jougasaki M. et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988–994.
5. Hama N., Itoh H., Shirakami G. et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1558–1564.
6. Tateishi J., Masutani M., Ohyanagi M. et al. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin. Cardiol.* 2000; 23: 776–780.

#### ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА ФРАКЦІЇ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА

*М.П. Копиця*

З метою визначення прогностичної значущості мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) та фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) обстежено 98 хворих на гострий інфаркт міокарда (ІМ). МНП та ФВ ЛШ виявились самостійними чутливими прогностичними маркерами смерті та прогресуючої серцевої недостатності (СН). Однак прогностична цінність МНП у відношенні розвитку повторного ІМ була низькою, а ФВ ЛШ вірогідно не впливала на частоту цього ускладнення. При поєднаному використанні двох показників значно збільшилась точність прогнозування. При підвищенні МНП більш ніж 30 пг/мл у пацієнтів з ФВ ЛШ менш ніж 40 % ризик смерті протягом одного року збільшувався до 19,2 %, прогресуючої СН — до 19,2 %, а повторного ІМ — до 15,3 %.

Встановлено, що об'єднане використання двох незалежних показників підвищує точність прогнозування у післяінфарктних хворих.

**Ключові слова:** мозковий натрійуретичний пептид, фракція викиду лівого шлуночка, інфаркт міокарда, прогноз.

#### THE PROGNOSTIC VALUE OF THE BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AND LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

*N.P. Kopitsa*

98 patients with acute myocardial infarction (MI) to determine prognostic value of the Brain Natriuretic Peptide (BNP) and left ventricular ejection fraction (LVEF) has been research. BNP and LVEF were independent sensitive prognostic marker of death and progressing of the heart failure (HF). However, prognostic value of BNP on repeated MI was low, LVEF did not have an influence on complication frequency. Prognostic precision was higher in combined using of two markers. When BNP > 30 pg/ml in patients with LVEF < 40 %, the risk of death during the year increased to 19,2 %, progressive HF — to 19,2 %, repeated MI — to 15,3 %. It was determined, that combined using of two independent data increases prognostic precision in patients after MI.

**Key words:** Brain Natriuretic Peptide, left ventricular ejection fraction, myocardial infarction, prognosis.

Поступила 06.04.04

## ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БЕСКАМЕННОГО ХОЛЕЦИСТИТА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*Е.В. Власенко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Показано, что обострение хронического бескаменного холецистита сопровождается увеличением показателя фактора некроза опухолей-альфа, появление которого в сыворотке крови приводит к стимуляции образования С-реактивного белка. При сочетании хронического бескаменного холецистита с гипертонической болезнью наблюдается достоверное увеличение указанных показателей, что подтверждает взаимоусугубляющее влияние данных заболеваний. Полученные данные указывают на взаимосвязь между иммунокомплексными реакциями и степенью нарушения «воспалительного» гомеостаза и требуют медикаментозной коррекции.

**Ключевые слова:** хронический бескаменный холецистит, гипертоническая болезнь, фактор некроза опухолей-альфа, интерлейкин.

В последние годы большое внимание в формировании заболеваний внутренних органов уделяется содержанию и роли цитокинов — молекулярных продуктов иммунной системы. Известно более 100 различных цитокинов, которые по механизму действия делятся на несколько групп. Среди них — провоспалительные цитокины и в частности фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин-бета (ИЛ- $\beta$ ), которые рассматриваются как медиаторы воспалительных реакций [1]. Им присущ быстрый ответ после действия бактериального агента: они появляются в очаге воспаления уже через 1–2 ч. Механизм действия цитокинов можно представить следующим образом. После соединения цитокина с рецептором цитокиновый сигнал передается к ядру клетки и оказывает влияние на гене-

тический аппарат, в результате чего начинается синтез новых белков и каскад внутриклеточных реакций, которые изменяют функциональное состояние клетки, — пролиферация, дифференцировка, активация или исход в апоптоз [2–4]. Такая быстрота активации провоспалительных цитокинов обусловлена их биологической функцией в организме — участием в первой линии противомикробной защиты и является фундаментом для развития разных форм иммунного ответа [5]. Быстрота цитокинового ответа в реакции воспаления служит основанием к проведению исследований по их изучению при различных заболеваниях внутренних органов.

В последние годы отмечается рост гастроэнтерологических и опухолевых заболеваний пищеварительного тракта, таких, как рак ки-

печени и желудка, диффузные заболевания печени, желчного пузыря и поджелудочной железы. Этиопатогенез многих из них изучен достаточно, некоторых других — недостаточно. Установлено, что к формированию заболеваний пищеварительного канала приводят различные неспецифические факторы внешней среды, а именно: нервно-эмоциональное напряжение, стрессы, тяжелый физический труд, производственные вредности, погрешности в диете, злоупотребление алкоголем, хронические заболевания других органов и систем и др. Различное сочетание этих факторов может быть причиной развития хронического бескаменного холецистита (ХБХ), который рассматривается рядом исследователей как промежуточная стадия при формировании желчнокаменной болезни. Следовательно, изучение патогенетических звеньев формирования ХБХ является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии.

Большинство представленных в периодических изданиях научных публикаций, касающихся диагностики и течения заболеваний пищеварительного тракта, имеет моноэтиологический характер. Однако результаты статистических исследований показывают, что в 70–90 % случаев болезни гастроэнтерологического профиля сочетаются между собой [6, 7]. Кроме того, по данным В.Т. Ивашкина (1999), на одного больного в возрасте до 20 лет приходится 2,8 одновременно диагностируемого заболевания; в возрасте от 21 до 40 лет — 2,9; 41–60 лет — 4,5 и т. д. Следовательно, в клинической практике врач практически не имеет пациентов с одной нозологической формой, что откладывает отпечаток на диагностические и лечебные подходы. Это дало основание к проведению настоящего исследования.

Целью работы было повышение качества диагностики обострения ХБХ у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ).

**Материал и методы.** В исследовании приняло участие 106 пациентов в возрасте от 24 до 52 лет, которые с учетом нозологии были разделены на три группы. Первая группа была представлена 54 больными с ХБХ, протекающим на фоне ГБ I (17 чел.) или II (37 чел.) стадии. Во вторую группу вошло 15 пациентов с ХБХ без сопутствующей ГБ. Третья группа наблюдения была составлена из 27 пациентов с ГБ I (11 чел.) или II (16 чел.) стадии.

Группа контроля — 25 практически здоровых лиц — была выделена для выработки норм изучаемых показателей. Все обследованные больные были репрезентативны по полу и возрасту.

Верификация диагноза при ХБХ достигалась путем комплексной оценки результатов клинических и лабораторно-инструменталь-

ных методов исследования: многомоментного дуоденального зондирования с изучением физико-химических свойств желчи и ее бактериологическим исследованием, УЗИ, холецистографии.

В целях подтверждения активного процесса в желчном пузыре изучено содержание ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови (иммуноферментный метод с использованием стандартных систем «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия). Кроме того, определяли содержание С-реактивного белка (С-РБ) сыворотки крови, синтез и секреция которого происходят в печени уже через 4–6 ч после развития воспалительной реакции и регулируются провоспалительными цитокинами [8, 9].

**Результаты и их обсуждение.** Проведенный опрос и объективное обследование больных позволили установить, что пациенты с ХБХ в обеих группах имели длительность заболевания от 3 до 17 лет и находились на стационарном лечении в связи с обострением заболевания. У больных с ГБ и при ее сочетании с ХБХ показатели АД при I ст. заболевания в среднем составили: систолического АД —  $(148,0 \pm 7,6)$  мм рт. ст. и диастолического —  $(97,0 \pm 5,2)$  мм рт. ст.; при II ст. соответственно  $(174,5 \pm 8,1)$  и  $(105,5 \pm 7,3)$  мм рт. ст. В группе лиц с ГБ как самостоятельной нозологической формой изменения показателей АД не отличались от таковых у других обследованных.

С учетом дискинезии желчного пузыря основная группа больных была разделена на 2 подгруппы, среди которых большинство составили больные с ХБХ и дискинезией желчного пузыря по гипомоторному типу (32 чел.). Среди обследованных с ХБХ без ГБ дискинезия желчного пузыря по гипомоторному типу была диагностирована у 9 пациентов. Таким образом, все представленные группы больных были полностью сопоставимы по изучаемым показателям.

У всех обследованных больных изучено содержание С-РБ в сыворотке крови. Появление С-РБ в крови обусловлено метаболическими процессами в организме в острой фазе воспаления. Получены результаты, которые дают основание считать, что ретикулоэндотелиальная система и макрофаги играют существенную роль в стимуляции синтеза белка, так как образование С-РБ индуцируется провоспалительными цитокинами [9].

Проведенное исследование показало, что обострение ХБХ сопровождается повышением уровня С-РБ в сыворотке крови. Так, у здоровых лиц его уровень составил  $(1,42 \pm 0,04)$  мг/л; у больных с ХБХ —  $(3,3 \pm 0,08)$  мг/л ( $p < 0,001$ ); у больных с ГБ —  $(1,86 \pm 0,05)$  мг/л ( $p < 0,01$ ); у больных с ХБХ+ГБ —  $(4,93 \pm 0,09)$  мг/л ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у больных с ХБХ как самостоятельной нозологии, так и при сочетании с ГБ в период обострения заболевания отмечается достоверное значимое увеличение содержания С-РБ в сыворотке крови. Показательно, что при этом имели место достоверные различия при сравнении данных групп. Так, показатель С-РБ у больных с ХБХ и ГБ составил  $(4,93 \pm 0,09)$  мг/л, что в 3,5 раза превышало норму и в 1,5 раза — аналогичный показатель у пациентов без сопутствующей ГБ. В группе больных с изолированным ХБХ также отмечалось достоверное повышение содержания С-РБ в сыворотке крови по сравнению с показателями здоровых, где кратность разницы достигала 2,3 раза ( $p < 0,001$ ).

Результаты индивидуального анализа показали, что повышение содержания С-РБ в сыворотке крови имело место у всех больных с ХБХ, однако уровень изучаемого показателя был несколько выше у больных с гипомоторным типом дискинезии желчного пузыря (таблица).

*Содержание С-РБ у больных с ХБХ с учетом типа дискинезии желчного пузыря, мг/л*

Группа обследованных	Тип дискинезии желчного пузыря	
	гипомоторный	гипермоторный
ХБХ	$4,0 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,4$
ХБХ+ГБ	$4,8 \pm 0,6$	$4,6 \pm 0,5$

При этом необходимо отметить, что достоверность результатов не была выявлена, а имела место лишь тенденция к их изменению.

Изучено содержание ФНО- $\alpha$  у всех обследованных больных. Отмечено, что независимо от нозологической формы уровень ФНО- $\alpha$  достоверно увеличивался, а уровень повышения его позволял подтвердить активный воспалительный процесс при ХБХ. Установлено, что у здоровых лиц уровень ФНО- $\alpha$  составил  $(38,7 \pm 2,4)$  нг/л; у больных с ХБХ —  $(101,7 \pm 9,3)$  нг/л ( $p < 0,001$ ); у больных с ГБ —  $(50,3 \pm 4,9)$  нг/л ( $p < 0,01$ ); у больных с ХБХ+ГБ —  $(135,45 \pm 12,70)$  нг/л ( $p < 0,001$ ).

Причем необходимо отметить, что величина ФНО- $\alpha$  имела прямую корреляционную зависимость от стадии ГБ. Так, при ГБ I ст. данный показатель составил  $(42,6 \pm 3,8)$  нг/л, а при ГБ II ст. —  $(58,1 \pm 6,7)$  нг/л. Кроме того, изменения в содержании ФНО- $\alpha$  имели зависимость от типа дискинезии желчного пузыря и соответствовали таковым при определении С-РБ.

В ходе математического анализа полученных данных удалось выявить наличие прямой корреляционной зависимости между содержанием С-РБ и ФНО- $\alpha$ . Так, данная корреляционная связь у больных с ХБХ составила  $r = 0,45$ .

Доказано, что провоспалительные цитокины вырабатываются клетками, принимающими участие в воспалительном ответе, — макрофагами, моноцитами и стромальными клетками, которым присущ более быстрый ответ. Как было сказано ранее, относительная легкость активации этих клеток и скорость экспрессии последними цитокиновых генов имеет биологический смысл: данные клетки обеспечивают первую линию противoinфекционной защиты, которая является основой иммунного ответа. Повышение содержания провоспалительных цитокинов и корреляция их с содержанием С-РБ позволяет подтвердить «запуск» ими неспецифического клеточного иммунитета при формировании и обострении ХБХ.

Следовательно, обострение ХБХ приводит к активации провоспалительных цитокинов, содержание которых имеет более выраженную тенденцию к повышению при гипомоторном типе дискинезии желчного пузыря. Сопутствующая патология, в частности ГБ у больных с ХБХ, сопровождается достоверным увеличением содержания как ФНО- $\alpha$ , так и С-РБ, что подтверждается взаимноотягочающим влиянием двух исследуемых нозологических форм. Таким образом, сопутствующая ГБ может повлиять на клинические проявления основного заболевания, длительность периода обострения, эффективность проводимой терапии и достижение полноценной ремиссии.

### Выводы

У пациентов с хроническим бескаменным холециститом и сопутствующей гипертонической болезнью наблюдается активация провоспалительного звена цитокинов и неспецифического иммунитета, что связано с развитием воспаления и является признаком иммунопатологии. Индукторами продукции цитокинов могут выступать инфекционные или другие агенты агрессии. Они обуславливают развитие генерализованного воспаления в желчевыделительной системе, которое не адекватно «первичной потребности». Наличие сопутствующих заболеваний усугубляет течение хронического бескаменного холецистита и может оказать неблагоприятное влияние на формирование полноценной ремиссии. Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между уровнем иммунокомплексных реакций и степенью нарушения «воспалительного» гомеостаза, что обуславливает необходимость коррекции выявленных нарушений. В последующей нашей работе будут изучены другие возможные патогенетические механизмы формирования хронического бескаменного холецистита у пациентов с гипертонической болезнью.

**Список литературы**

1. *Mukarami M., Arm J.* Cytokine regulation of mast cell protease phenotype and arachidonic acid metabolism. *Ann. N. Y. Ac. Sci.* 1998; 744: 84–106.
2. *Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П.* Цитокины. Биологические и противовоспалительные свойства. К.: Наукова думка, 1998. 317 с.
3. *Carol A., Feghali Ph.D.* Cytocines sn acute and chronic inflammation. *Frontiers in Bioscience* 1997; 2: 12–26.
4. *Warren J.S.* Interleukins and tumor necrosis factor in inflammation. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1990; 28: 37–59.
5. *Христич Т.Н., Кендзерская Т.Б., Волощук Т.И.* Первичные медиаторы воспаления в патогенезе рецидивирования хронического панкреатита. *Сучасна гастроентерологія* 2001; 1: 35–39.
6. *Ивашкин В.Т., Мамаев С.Н., Лукина Е.А. и др.* Система цитокинов у больных хроническими заболеваниями печени. *Иммунология* 2001; 1: 46–49.
7. *Лукина Е.А.* Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов. *Рос. журн. гастроентерологии, гепатологии, колопроктологии* 1998; 8, 5: 7–13.
8. *Алешкин В.Б., Новикова Л.И., Лютов А.Г., Алешкина Т.Н.* Белки острой фазы воспаления и их клиническое значение. *Клин. медицина* 1998; 5: 39–48.
9. *Назаров П.Г., Софронов Б.Н.* С-реактивный белок в системе иммунорегуляции. *Иммунология* 1996; 4: 12–18.

**МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО БЕЗКАМ'ЯНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ****О.В. Власенко**

Показано, що загострення хронічного безкам'яного холециститу супроводжується підвищенням показника фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , поява якого в сироватці крові призводить до стимуляції утворення С-реактивного білка. При поєднанні хронічного безкам'яного холециститу з гіпертонічною хворобою спостерігається вірогідне підвищення означених показників, що підтверджує взаємообтяжливий вплив даних захворювань. Отримані дані вказують на взаємозв'язок між імунокомплексними реакціями та ступенем порушення «запального» гомеостазу та потребують медикаментозної корекції.

**Ключові слова:** хронічний безкам'яний холецистит, гіпертонічна хвороба, фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , інтерлейкін.

**CAPABILITIES OF DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF THE COURSE OF CHRONIC ACALCULOUS CHOLECYSTITIS AT PATIENTS WITH HYPERTENSION DISEASE****O.V. Vlasenko**

Exacerbation of chronic acalculous cholecystitis is shown to be accompanied by increase of TNF- $\alpha$  parameters, its occurrence in the blood serum causes stimulation of C-reactive protein production. When chronic acalculous cholecystitis is accompanied by hypertension disease, significant increase of the above parameters is observed, which confirms mutual exacerbation of these diseases. The obtained findings suggest interrelation between immune-complex reactions and the degree of «inflammatory» homeostasis and require drug correction.

**Key words:** chronic acalculous cholecystitis, hypertension disease, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin.

Поступила 28.01.04

## ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА БИЛИАРНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

*В.Н. Хворостинка, К.В. Вовк*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучены показатели динамической эхохолецистографии у 90 больных хроническим некалькулезным холециститом. Доказано, что данный метод исследования позволяет выявить критерии, характерные для сопутствующих дискинетических нарушений сфинктера Одди и желчного пузыря. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта имеют прогностическое значение и должны учитываться в подборе корректирующей терапии. **Ключевые слова:** хронический некалькулезный холецистит, дискинезия желчного пузыря, динамическая эхохолецистография.

Хронический некалькулезный холецистит (ХНХ) является не только медицинской проблемой, но и социальной, так как поражает лиц трудоспособного возраста, имеет прогрессирующее течение и может привести к формированию желчнокаменной болезни, еще более опасному заболеванию, требующему оперативного вмешательства [1].

Широкое распространение деформаций желчного пузыря (ЖП), сочетание их с ХНХ, частота которых увеличивается с возрастом, а также с нарушениями моторики желчевыводящих путей, заставляет предположить, что своевременная диагностика деформаций ЖП и улучшение процессов желчевыделения способствуют профилактике развития и прогрессирования воспалительного процесса в нем [2]. В настоящее время большинство исследователей рассматривает поражение билиарной системы с исходом в холецистит как многоэтапный процесс, начальным звеном которого является возникновение дискинезий ЖП, желчевыводящих путей, сфинктерного аппарата билиарной системы [3, 4]. Эвакуация желчи в двенадцатиперстную кишку контролируется следующими факторами: секреторным давлением в желчных протоках печени; сократительной деятельностью ЖП; сокращением сфинктера Одди; сокращением всех мышечных элементов внепеченочных желчных протоков [5].

Существует научная, классификационная и диагностическая неопределенность относительно понятия «дискинезия желчевыводящих путей». Отечественная школа гастроэнтерологов склонна расширить понятие «дискинезия желчевыводящих путей», включая в него не только несогласованную работу сфинктеров, но и нарушение сократительной функции ЖП [6]. Динамическая эхохолецистография с замерами объема ЖП с 5-минутными интерва-

лами в течение часа после приема пациентом 2 яичных желтков (завтрак, стимулирующий выделение эндогенного холецистокинина) позволяет выявить 3 варианта сократительной активности ЖП. Дальнейшее изучение нарушений моторики желчевыводящих путей у больных ХНХ позволило выявить 8 вариантов состояния желчевыводящих путей [7].

Остается неясным, что является первичным в формировании неспособности желчевыводящих путей обеспечить отток желчи у больных ХНХ — нарушение функции сфинктера Одди или гипокинезия ЖП.

Цель работы — повышение качества диагностики ХНХ путем определения дисфункциональных расстройств билиарного тракта.

**Материал и методы.** Наблюдение и обследование больных ХНХ проводилось в гастроэнтерологическом отделении Харьковской областной клинической больницы, являющейся базой кафедры факультетской терапии ХГМУ.

Обследовано 90 больных ХНХ. Контрольную группу составили 12 здоровых лиц. Распределение больных по клиническим группам проводилось в соответствии с рабочей классификацией хронических некалькулезных холециститов В.А. Галкина (1986 г.) и классификацией дискинезий желчевыводящих путей И.И. Дегтяревой (1999 г.).

По результатам комплексного клинко-лабораторного, биохимического (содержание белка, С-реактивного протеина — СРП, сиаловых кислот в желчи) и инструментального обследования все больные ХНХ были разделены на три группы в зависимости от варианта нарушения моторно-кинетической функции ЖП. Первую группу составили 17 больных ХНХ и гипертонически-гиперкинетической дискинезией ЖП; вторую — 21 пациент с ХНХ и смешанной гипотонически-гиперкине-

тической дискинезией ЖП; третью — 52 больных ХНХ и гипотонически-гипокинетической дискинезией ЖП.

Содержание общего белка в желчи определяли по методике Лоури, основанной на цветной реакции. В качестве показателей воспаления в желчи определяли содержание С-реактивного белка с помощью реакции преципитации в капиллярах между образцом порции желчи пациента и антисывороткой, получаемой путем иммунизации кролика очищенным белком. Интенсивность реакции оценивали по высоте столбика преципитата через 20 ч — 1 мм столбика преципитата оценивали как (+). У лиц контрольной группы С-реактивный белок отсутствовал во всех порциях желчи.

Содержание сиаловых кислот в желчи определяли с помощью модификации тиобарбитурового метода: спектрофотометрическим измерением окрашенных продуктов конденсации тиобарбитуровой кислоты с формилпируватом, образующимся в результате воздействия йодной кислоты на сиаловые кислоты.

Для оценки моторно-эвакуаторной функции ЖП использовали метод динамической эхолецистографии с помощью холекинетического завтрака Бойдена. Данное исследование дает возможность идентифицировать моторные нарушения ЖП с помощью ультразвукового контроля при динамическом наблюдении за ритмом его сокращений в стандартизованные интервалы времени (на 15, 30, 45 и 60-й минуте исследования), а также устанавливать варианты дискинезий ЖП [8].

Двигательную функцию ЖП оценивали по коэффициенту опорожнения:  $K_{оп} = (V_0 - V') / V_0 \times 100\%$ , где  $V_0$  — объем ЖП до приема проб-

ного желчегонного завтрака;  $V'$  — объем ЖП после стимуляции пробным желчегонным завтраком. Объективным критерием, характеризующим сократительную способность ЖП, является также индекс сокращения (ИС) — отношение максимального и минимального объемов ЖП, зарегистрированных при проведении холекинетической пробы ( $ИС = V_{max} / V_{min}$ ) [9].

**Результаты.** Уровень общего белка у больных ХНХ достоверно повышался только в пузырной порции желчи у пациентов II и III клинических групп. Показатель в печеночной желчи имел тенденцию к повышению у пациентов I и II клинических групп. У больных III группы установлено достоверное повышение уровня общего белка и в печеночной порции желчи.

У всех обследованных больных в пузырной порции желчи определялся СРП, что подтверждало наличие воспалительного процесса в нем. Уровень СРП был достоверно наиболее высоким у пациентов III группы как в пузырной, так и в печеночной порциях желчи.

Уровень сиаловых кислот был достоверно повышен у всех обследованных пациентов. Наиболее значительное накопление гликопротеидов в пузырной желчи имело место у пациентов III группы. Достоверное повышение уровня сиаловых кислот в печеночной желчи имело место только у пациентов III группы.

Результаты динамической эхолецистографии позволяли выявить не только признаки воспалительного поражения гепатобилиарной системы, но и оценить состояние моторно-эвакуаторной функции ЖП и желчевыводящих путей (таблица).

У больных I группы исходный, конечный объем и показатель индекса сокращения ЖП

*Показатели динамической эхолецистографии ЖП у больных ХНХ ( $M \pm t$ )*

Показатель	Контрольная (n=12)	Группа		
		I (n=17)	II (n=21)	III (n=52)
Время латентного периода, мин	12,6±0,5	4,2±0,3*	28,4±0,5*	24,1±0,7*
$V_0$ , см <sup>3</sup>	45,9±1,9	38,2±0,8	62,3±1,1*	80,2±1,3*
$V$ ЖП на 15-й минуте, см <sup>3</sup>	41,02±1,40	32,1±1,2*	62,3±1,1*	81,1±1,2*
$K_{оп}$ ЖП на 15-й минуте, %	3,2±0,1	22,0±0,3*	0	0
$V$ ЖП на 30-й минуте, см <sup>3</sup>	31,4±1,1	24,3±0,9*	61,7±0,7*	80,3±0,9*
$K_{оп}$ ЖП на 30-й минуте, %	29,2±0,5	41,4±0,3*	1,5±0,2*	1,2±0,3*
$V$ ЖП на 45-й минуте, см <sup>3</sup>	22,0±1,3	14,7±1,1*	52,4±1,2*	72,1±1,4*
$K_{оп}$ ЖП на 45-й минуте, %	51,2±0,7	65,1±0,4*	15,9±0,5*	10,3±0,4*
$V$ ЖП на 60-й минуте, см <sup>3</sup>	15,1±1,2	12,0±0,8	47,2±1,2*	67,2±1,4*
$K_{оп}$ ЖП на 60-й минуте, %	67,4±0,7	72,1±0,5*	22,8±0,5*	14,9±0,5*
$V$ ЖП конечный, см <sup>3</sup>	15,1±1,2	12,0±0,8	47,2±1,2*	67,2±1,4*
$V_{max} / V_{min}$	2,8±0,3	2,9±0,2	1,3±0,1*	0,9±0,1*

\*  $p < 0,05$  при сравнении идентичных показателей у больных I, II и III групп с контролем.

достоверно от контроля не отличались. Характерным был высокий темп опорожнения ЖП на 15; 30 и 45-й минутах исследования. Достоверно повышались абсолютные величины объема ЖП и коэффициенты опорожнения ЖП за данные интервалы времени.

Пациенты II группы имели достоверно большие исходные величины объема ЖП. Достоверное удлинение латентного периода сочеталось с низким темпом опорожнения ЖП. Достоверно увеличивались абсолютные величины объема ЖП и снижались относительные показатели коэффициента опорожнения ЖП на 30, 45 и 60-й минуте исследования. Снижение индекса сокращения ЖП подтверждало наличие сниженной пропускной способности протоковой системы, желчезастойного синдрома в сочетании с нарушенной сократительной способностью ЖП.

Больные III группы имели наибольшие исходные величины объема ЖП. Типичным для данной группы был низкий темп опорожнения ЖП. Достоверно снижались абсолютные величины объема ЖП и относительные показатели коэффициента опорожнения ЖП на 30, 45 и 60-й минуте исследования. Индекс сокращения был минимальным по сравнению с таковым у других исследуемых групп. Показатели динамической эхохолецистографии могут служить критериями дисфункции сфинктерного аппарата ЖП и желчевыведительных путей.

**Обсуждение.** С учетом современных методов исследования билиарной системы удалось подтвердить тот факт, что ведущая роль в развитии указанных клинических признаков принадлежит функциональным нарушениям билиарного тракта и главным образом его сфинктерного аппарата. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта подразделяются на два типа: дисфункция ЖП; дисфункция сфинктера Одди. Дисфункции ЖП и сфинктера Одди могут быть первичными и вторичными, сочетающимися со структурными изменениями последних (стенозы протоков и сфинктеров), а также с хроническими воспалительными процессами различных отделов внепеченочной билиарной системы.

#### Список литературы

1. Галлинер Ю.И. Лапароскопическая холецистэктомия. Рус. мед. журн. 1996; 4, 3: 24–27.
2. Григорьев Я.П., Яковенко А.В. Справочное руководство по гастроэнтерологии. М.: МИА, 1997. 476 с.
3. Анохіна Г.А. Дискінезії жовчного міхура та сфінктерів жовчних шляхів. Укр. мед. часопис 1997; 1: 31–36.
4. Галкин В.А. Современные методы диагностики дискинезий желчного пузыря и некалькулезного холецистита. Тер. архив 2001; 8: 37–38.
5. Зайцева Е.И. Клиническое значение дифференциации дисмоторики желчного пузыря. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2001; XI, 5: 92.
6. Гриценко І.І., Косинська С.В., Залевський В.І. Хронічні хвороби жовчовивідної системи — проблеми діагностики. Сучасна гастроентерологія 2001; 3: 37–42.
7. Иванов Л.А., Барашков М.П. Эхографическая оценка активности воспалительного процесса у больных хроническим бескаменным холециститом при желчегонной пробе. Тер. архив 1995; 617: 13–16.

Для больных I группы типичным был ускоренный темп опорожнения ЖП, повышенная реактивность сфинктерного аппарата в сочетании с его высокой пропускной способностью. Маркерами УЗИ для данного типа дискинезии можно считать минимальное время латентного периода ЖП, максимальный коэффициент опорожнения ЖП на 15-й минуте и индекс сокращения ЖП.

У больных II группы установлен выраженный гипертонус сфинктера Одди с признаками снижения сократительной способности ЖП, что подтверждалось максимальным латентным периодом ЖП, а также отсутствием коэффициента опорожнения ЖП на 15-й минуте исследования.

Больные III группы имели наиболее неблагоприятные нарушения моторики желчевыводящих путей: снижение пропускной способности сфинктерного аппарата на фоне резкого снижения сократительной функции ЖП. Маркерами УЗИ для данного типа дискинезии можно считать максимальный исходный объем ЖП и минимальные коэффициент опорожнения ЖП на 30-й минуте исследования и индекс сокращения ЖП.

#### Выводы

1. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта у больных хроническим некалькулезным холециститом проявляются различными формами, зависящими от соотношения дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди.

2. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта при хроническом некалькулезном холецистите сопровождаются различной степенью выраженности активности воспалительного процесса в желчном пузыре, а также изменениями биохимического состава желчи.

3. Эхохолецистографические и биохимические критерии при хроническом некалькулезном холецистите имеют важное диагностическое и прогностическое значение и должны учитываться при выборе лечебных мероприятий.

8. Лемешко З.А., Дубов Э.Я., Митьков В.В., Орлова Л.П., Синюкова Г.Т. Стандартные протоколы ультразвукового исследования желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2001; 2: 88–90.

9. Goncalves R.M., Harris S.A., Rivera D.E. Biliary dyskinesia: natural history and surgical results. Amer. Surgeon. 1998; 64, 6: 493–497.

#### ДИСФУНКЦІОНАЛЬНІ РОЗЛАДИ БІЛІАРНОГО ТРАКТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

**В.М. Хворостінка, К.В. Вовк**

Вивчено показники динамічної ехохолецистографії у 90 хворих на хронічний некалькульозний холецистит. Доказано, що даний метод дослідження дозволяє виявити критерії, які характерні для супутніх дискінетичних порушень сфінктера Одді та жовчного міхура. Дисфункціональні розлади біліарного тракту мають прогностичне значення та повинні враховуватися при призначенні коригуючої терапії.

**Ключові слова:** хронічний некалькульозний холецистит, дискінезія жовчного міхура, динамічна ехохолецистографія.

#### DYSFUNCTIONAL PERTURBATION OF BILIARY TRACT AT PATIENTS WITH CHRONIC NONCALCULOUSIS CHOLECYSTITIS

**V.N. Khvorostinka, K.V. Vovk**

Indexes of dynamic ultrasound cholecystography at 90 patients with chronic noncalculousis cholecystitis have been studied. It was proved, that this method of investigation help to diagnostic criteas which characterized dyskinetic disturbanses of Oddi's sphincter and gall bladder. Dysfunctional perturbation of biliary tract had prognostic significience and must to use in therapy.

**Key word:** chronic noncalculousis cholecystitis, dyscinezia of gall bladder, dynamic ultrasound cholecystography.

Поступила 20.01.04

## ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ «ЦИНКТЕРАЛ» И «МАГНЕ-В<sub>6</sub>» НА СОСТОЯНИЕ БИОЭЛЕМЕНТНОГО ОБМЕНА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ И ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ

**В.Н. Хворостинка, О.В. Лахно**

*Харьковский государственный медицинский университет*

Обследованы больные хроническими гепатитами и циррозами печени. Помимо базисной терапии пациенты получали лечение препаратами «Цинктерал» и «Магне-В<sub>6</sub>». В результате проведенного лечения наблюдалось улучшение клинических характеристик и функционального состояния печени, более выраженное при терапии цинктералом и магне-В<sub>6</sub>.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, цирроз печени, микроэлементы, макроэлементы, цинктерал, магне-В<sub>6</sub>.

Хронические гепатиты (ХГ) и циррозы печени (ЦП) являются одними из наиболее распространенных заболеваний в современной гастроэнтерологии. За последние годы изучены их новые патогенетические механизмы [1–3], в частности установлена роль эндотоксина кишечной флоры, высвобождающегося при разрушении бактерий, а также участие иммунокомпетентных клеток в процессах деструкции гепатоцитов [4]. Это послужило основанием к разработке новых методов лечения. Одним из направлений исследований, направленных на поиск новых диагностических маркеров ХГ и ЦП, может стать изучение у больных с данной патологией биоэлементов крови. Они не только играют важную роль в обеспечении мета-

болических процессов, характеризуют активность ряда ферментов [5, 6], но и определяют состояние системы антиоксидантной защиты и рецепторного аппарата клеток [1, 3]. Кроме того, участие биоэлементов в метаболических процессах зависит и от выполняющих транспортную функцию плазменных белков [1, 4, 6], обмен которых во многом зависит от состояния печени. Именно поэтому изучение биоэлементного состава сыворотки крови больных может стать недостающим звеном в общей цепи патогенеза ХГ и ЦП, а концентрация некоторых микро- и макроэлементов позволит судить об активности и степени выраженности патологического процесса в печени.

Современная концепция патогенеза ХГ и ЦП позволяет объяснить нарушения метаболических процессов, иммунного гомеостаза, активацию перекисного окисления липидов у больных [1–4]. Однако роль и место биоэлементных расстройств до сих пор остается неизученной в полной мере. Неизвестна взаимосвязь между изменениями макро- и микроэлементного состава крови, биохимическими показателями функции печени, иммунной системой и состоянием антиоксидантной защиты организма [4, 6, 7]. Вероятно, поэтому содержащиеся биоэлементы препараты пока еще широко не используются в лечении таких пациентов.

В доступной литературе отсутствуют данные, касающиеся изучения биоэлементного состава крови в зависимости от степени выраженности патологических изменений в печени и их медикаментозная коррекция при ХГ и ЦП.

Целью исследования явилось повышение эффективности лечения больных хроническими гепатитами и циррозами печени путем восстановления биоэлементного состава сыворотки крови под влиянием дифференцированного применения препаратов «Цинктерал» и «Магне-В<sub>6</sub>».

**Материал и методы.** В условиях гастроэнтерологического отделения Областной клинической больницы г. Харькова был обследован 121 больной ХГ и ЦП обоего пола в возрасте от 19 до 65 лет. В зависимости от форм заболевания все пациенты были разделены на три группы: первая — пациенты с ХГ умеренной активности (ХГУА), вторая — лица с ХГ выраженной активности (ХГВА), третья — больные с субкомпенсированным ЦП. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей. Диагноз заболевания верифицирован на основе анамнеза, клинической картины, а также данных биохимических, иммунологических, ультразвуковых исследований.

Для оценки функционального состояния печени проводили исследование белкового, пигментного, ферментативного обменов, показатели тимоловой пробы. Кроме того, изучали состояние иммунологической реактивности по показателям клеточного и гуморального иммунитета. О состоянии биоэлементного состава судили по результатам исследования натрия, калия, кальция, магния, цинка, меди, железа сыворотки крови. Важное значение придавали ультразвуковому исследованию.

**Результаты.** При клиническом исследовании пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП) у большинства наблюдался абдоминально-болевой, диспептический и астенический синдром, у половины — холестатический, энцефалопатический и эндокринный.

Нарушения пигментного обмена характеризовались изменением общего билирубина и его фракций и заключалось в достоверном повышении общего и прямого билирубина. Нарушение белкового обмена характеризовалось наличием диспротеинемии: отмечено достоверное снижение содержания альбуминов и повышение содержания глобулинов в сыворотке крови. Активность ферментов трансаминаз (АСТ, АЛТ), а также ГГТП, ЩФ была достоверно повышена у больных при всех вариантах ХДЗП.

У больных ХДЗП обнаруживалось нарушение клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Выявлено достоверное снижение уровня Т- и В-лимфоцитов и иммуноглобулинов классов А, G, а также тенденцию к достоверному повышению уровня Т-хелперов и снижению уровня Т-супрессоров. Наиболее выраженные нарушения иммунологического статуса наблюдались у больных ХГВА и ЦП и умеренные — у больных ХГУА.

При исследовании биоэлементов у больных ХГУА отмечалось достоверное снижение содержания калия, натрия, магния, цинка, железа, тенденция к снижению уровня кальция и достоверное увеличение концентрации меди (табл. 1).

В группе больных ХГВА нарушения биоэлементного состава сыворотки проявлялись: снижением содержания калия в 1,6 раза; натрия — в 1,12 раза; кальция — в 2,0 раза; магния — в 2,1 раза; цинка — в 1,2 раза; железа — в 1,2 раза и повышением содержания меди в 1,4 раза.

Наибольшая степень выраженности нарушения биоэлементного обмена наблюдалась у больных с субкомпенсированным ЦП. Установлено достоверное снижение уровня калия, натрия, кальция, магния, цинка, железа и меди.

В зависимости от получаемой терапии все пациенты с ХДЗП были разделены на две группы. Больные первой группы на протяжении 3 нед получали общепринятую терапию — лечение ХГ: диетотерапия (стол 5), гепатотропные средства (эссенциале Н), а также поливитамины; лечение ЦП: диетотерапия (стол 5), гепатотропные средства (эссенциале Н), дезинтоксикационная терапия, мочегонные препараты по показаниям. Вторая группа больных наряду с общепринятой терапией получали препараты «Цинктерал» (по 1 таблетке 3 раза в день за 1 час до еды или через 2 часа после нее) и «Магне-В<sub>6</sub>» (по 1 таблетке 3 раза в день после еды).

Основанием для назначения препарата «Цинктерал» послужило содержание в нем 45 мг элементарного цинка. Цинк относится к группе незаменимых микроэлементов, найден в 200 металлоэнзимах, участвующих в ме-

Таблица 1. Биоэлементный состав сыворотки крови у больных хроническими гепатитами и циррозами печени ( $M \pm t$ )

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Группа больных		
		ХГУА (n=35)	ХГВА (n=34)	ЦП (n=52)
Калий, ммоль/л	5,55±0,32	4,35±0,27*	3,34±0,26* <sup>#</sup>	2,67±0,23*
Натрий, ммоль/л	149,30±1,98	139,4±1,6*	133,2±1,21*	129,85±1,13* <sup>@</sup>
Кальций, ммоль/л	2,79±0,23	1,72±0,21	1,38±0,16*	0,62±0,18* <sup>@</sup>
Магний, ммоль/л	2,85±0,18	1,73±0,22*	1,34±0,21*	0,85±0,16*
Цинк, мкмоль/л	27,50±0,32	24,70±0,31*	21,60±0,28* <sup>#</sup>	19,10±0,25* <sup>@</sup>
Железо, мкмоль/л	20,90±0,27	18,28±0,25*	17,60±0,23*	15,60±0,21* <sup>@</sup>
Медь, мкмоль/л	13,80±0,68	19,30±0,52*	19,90±0,43*	15,80±0,34* <sup>@</sup>

Примечание.  $p < 0,05$  при сравнении идентичных показателей: \* каждой группы с контролем; # у больных ХГУА и ХГВА; @ у больных ХГВА и субкомпенсированным ЦП.

таболических процессах — синтезе и распаде белков, углеводов, жиров и нуклеиновых кислот, является компонентом цикла Кребса. Действует как критический кофактор на рост клетки, особенно в фазах репродукции и дифференцировки. Принимает участие в иммунном ответе.

«Магне-В<sub>6</sub>» — комбинированный препарат, содержащий соли магния и витамин В<sub>6</sub>. Магний является необходимым биоэлементом для нормального обмена веществ катионом, служащим в качестве кофактора в энергоемких энзиматических процессах, в построении белковых молекул и в аэробной фосфорилиции. В печени соли магния гидролизуются, их преобразование повышает интенсивность процессов в печени, в том числе и у больных с хроническими заболеваниями печени.

После окончания курса лечения у больных всех групп наступало субъективное и объективное улучшение. Наблюдалось восстановление белкового, пигментного, ферментативного обменов, улучшение показателей иммунологической реактивности. В группе больных,

получавших цинктерал и магне-В<sub>6</sub>, эти изменения отмечались в более ранние сроки.

У больных всех групп, получавших цинктерал и магне-В<sub>6</sub>, установлена достоверная тенденция к нормализации биоэлементного обмена (табл. 2–4).

В группе больных ХГУА, ХГВА и субкомпенсированным ЦП, получавших общепринятую терапию, существенных изменений в микро- и макроэлементном обмене не установлено.

При изучении динамики уровня калия, натрия, цинка, железа и меди отмечалась тенденция к его нормализации во всех группах больных, получавших предложенную терапию. Содержание кальция и магния у больных ХГВА нормализовалось.

У пациентов, находившихся на общепринятом лечении, существенных изменений биоэлементного обмена не установлено. Это свидетельствует о том, что лечение больных с ХДЗП должно быть комплексным, дифференцированным и направленным как на восстановление функционального состояния печени, так и на нормализацию биоэлементного

Таблица 2. Состояние микро- и макроэлементного гомеостаза в сыворотке крови у больных ХГУА в динамике лечения ( $M \pm t$ )

Показатель	Контрольная группа (n=18)		Основная группа (n=17)	
	до лечения	после лечения известным способом	до лечения	после лечения предложенным способом
Калий, ммоль/л	4,37±0,28	4,28±0,26	4,33±0,27	5,42±0,32* <sup>#</sup>
Натрий, ммоль/л	139,31±1,62	141,88±1,63*	139,61±1,63	145,63±2,03* <sup>#</sup>
Кальций, ммоль/л	1,73±0,23	1,89±0,25	1,69±0,22	2,71±0,53*
Магний, ммоль/л	1,75±0,23	1,96±0,27	1,71±0,22	2,87±0,36*
Цинк, мкмоль/л	24,67±0,30	25,71±0,37	24,69±0,31	27,21±0,68* <sup>#</sup>
Железо, мкмоль/л	18,38±0,26	18,58±0,28	18,18±0,24	20,63±0,57* <sup>#</sup>
Медь, мкмоль/л	19,32±0,53	18,20±0,49*	19,29±0,52	14,75±0,67* <sup>#</sup>

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4  $p < 0,05$  идентичных показателей: \* в каждой группе; # после лечения между группами.

Таблица 3. Состояние микроэлементного гомеостаза в сыворотке крови у больных ХГВА в динамике лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа (n=18)		Основная группа (n=16)	
	до лечения	после лечения известным способом	до лечения	после лечения предложенным способом
Калий, ммоль/л	3,36±0,26	3,63±0,28	3,34±0,25	4,45±0,46* <sup>#</sup>
Натрий, ммоль/л	133,17±1,19	134,62±1,34*	133,15±1,18	140,86±1,92* <sup>#</sup>
Кальций, ммоль/л	1,37±0,15	1,35±0,14	1,38±0,16	2,79±0,83* <sup>#</sup>
Магний, ммоль/л	1,36±0,22	1,60±0,27	1,33±0,21	2,79±0,56* <sup>#</sup>
Цинк, мкмоль/л	21,57±0,28	22,58±0,37	21,54±0,27	26,78±0,86* <sup>#</sup>
Железо, мкмоль/л	17,61±0,23	17,59±0,22	17,57±0,22	18,5±0,41*
Медь, мкмоль/л	19,87±0,43	18,50±0,34*	19,89±0,44	14,25±1,89* <sup>#</sup>

Таблица 4. Состояние микроэлементного гомеостаза в сыворотке крови у больных ЦП в динамике лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа (n=27)		Основная группа (n=25)	
	до лечения	после лечения известным способом	до лечения	после лечения предложенным способом
Калий, ммоль/л	2,64±0,22	2,87±0,26	2,65±0,23	3,84±0,39* <sup>#</sup>
Натрий, ммоль/л	129,89±1,14	131,05±1,23*	129,76±1,12	136,59±1,75* <sup>#</sup>
Кальций, ммоль/л	0,62±0,18	1,38±0,35*	0,64±0,19	2,69±0,42* <sup>#</sup>
Магний, ммоль/л	0,87±0,17	1,09±0,21	0,84±0,16	2,49±0,56* <sup>#</sup>
Цинк, мкмоль/л	19,16±0,27	20,73±0,38*	19,08±0,24	26,58±0,78* <sup>#</sup>
Железо, мкмоль/л	15,52±0,19	15,84±0,27	15,64±0,22	16,84±0,44* <sup>#</sup>
Медь, мкмоль/л	15,72±0,31	15,68±0,29*	15,84±0,32	14,66±0,18* <sup>#</sup>

обмена, поскольку эти изменения могут приводить к нарушению функций других органов и систем.

#### Выводы

1. Хронический гепатит и цирроз печени сопровождаются нарушениями биоэлементного состава сыворотки крови, которые коррелируют с выраженностью патологического процесса в печени.

2. Нарушения обмена микро-, макроэлементов у больных хроническим гепатитом и циррозом печени сопровождаются снижением иммунологической реактивности, активацией процессов перекисного окисления липидов и ухудшением биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени.

#### Список литературы

1. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современная классификация, диагностика и лечение. Донецк: Лебедь, 2002. 321 с.
2. Lieber Ch.S. Alcohol and its relation to liver Damage. J. Hepatology 2000; 32 (Suppl.): 113–128.
3. Lok A.S., Heathcote E.J., Hootagle J.H. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. Gastroenterology 2001; 120: 1828–1853.
4. Гуревич К.Г. Нарушения обмена микроэлементов и их коррекция. Фарматека 2001; 3: 45–53.
5. Калинин А.В. Алкогольная болезнь печени. Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии; Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. М., 2003: 171–202.

6. Маммаев С.Н., Лукина Е.А., Павлов Ч.С. и др. Показатели метаболизма железа и антиоксидантная активность сыворотки крови у больных хроническим вирусным гепатитом С. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2003; 13, 2: 32–37.

#### ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ «ЦИНКТЕРАЛ» І «МАГНЕ-В<sub>6</sub>» НА СТАН БІОЕЛЕМЕНТНОГО ОБМІНУ ПРИ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТАХ І ЦИРОЗАХ ПЕЧІНКИ

*В.М. Хворостінка, О.В. Лахно*

Обстежені хворі на хронічні гепатити та цирози печінки. Крім базисної терапії пацієнти отримували лікування препаратами «Цинктерал» та «Магне-В<sub>6</sub>». У результаті проведеного лікування спостерігалось покращання клінічних характеристик і функціонального стану печінки, що більшою мірою було вираженим при терапії цинктералом та магне-В<sub>6</sub>.

**Ключові слова:** хронічний гепатит, цироз печінки, мікроелементи, макроелементи, цинктерал, магне-В<sub>6</sub>.

#### INFLUENCE OF APPLICATION PROPERTIES OF «ZINCTERAL» AND «MAGNE-B<sub>6</sub>» BIOELEMENTS PROPERTIES OF BLOOD AT PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS

*V.N. Chvorostinka, O.V. Lahno*

Patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis have been investigated. Patients received treatment by «Zincteral» and «Magne-B<sub>6</sub>» usage additionally to basic treatment. The results of the investigation proved that in-patients provided with Zincteral and Magne-B<sub>6</sub> clinical improvement and functional condition of liver were in higher degree than in cases of traditional treatment.

**Key words:** chronic hepatitis, liver cirrhosis, macroelements, microelements, zincteral, magne-B<sub>6</sub>.

Поступила 29.01.04

## ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВЕ

*А.А. Опарин*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Показана роль психосоматических расстройств в процессах ulcerогенеза у больных с впервые выявленной дуоденальной язвой. Выявлена четкая корреляционная зависимость между степенью выраженности психосоматических расстройств, болевого синдрома и уровнем агрессии желудочного сока. Показано, что включение в традиционную схему терапии даларгина способствует более быстрому наступлению клинической ремиссии и качественно более высокому заживлению язвенного дефекта.

**Ключевые слова:** дуоденальная язва, психосоматические расстройства, даларгин, агрессия желудочного сока, болевой синдром.

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) относится к числу немногих заболеваний, которые представляют не только медицинскую, но и большую социальную проблему, ибо, с одной стороны, наблюдается стабильное прогрессирующее увеличение ее распространения, несмотря на внедрение новейших методов диагностики и лечения, а с другой — поражение этим заболеванием преимущественно лиц молодого возраста, что приводит к их инвалидизации [1]. Многообещающие заявления об излечении ЯБДК с помощью антихеликобактерной терапии не только не дали ожидаемого результата, но и шаблонное внедрение препаратов весьма часто приводит к тяжелейшим осложнениям [2–4]. В связи с этим все большую актуальность приобретает разработка методов прогноза и профилактики данного заболевания [5, 6]. Для этого необходимо

четко выяснить причины и факторы, приводящие к его появлению и развитию. По данным литературы [7, 8] и собственных исследований, к таким факторам относятся, в первую очередь, нервно-психологические. В связи с этим целью настоящего исследования явилось комплексное изучение у больных с впервые выявленной дуоденальной язвой особенностей психосоматических расстройств и определение их роли в возникновении, лечении и прогнозе данного заболевания.

**Материал и методы.** Для исследования были взяты две группы больных ЯБДК без сопутствующей патологии. В первую группу вошло 25 пациентов (18 муж. и 7 жен.) в возрасте от 18 до 35 лет с впервые выявленной дуоденальной язвой. Болевым синдромом превалировал в клинике у 19 человек, диспептические расстройства — у 6. Кислотность отмечалась

повышенной у 20 пациентов, а у 5 — оставалась в пределах нормы или была несколько сниженной. В зависимости от лечения первая группа была разделена на две клинически однородные подгруппы А и Б. Пациенты подгруппы А получали традиционную антихеликобактерную терапию. Пациенты подгруппы Б наряду с традиционной терапией получали даларгин в дозе по 1 мг в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида 2 раза в день курсом 18 дней.

Во вторую группу вошло 27 пациентов (19 муж. и 8 жен.) в возрасте от 17 до 34 лет. Язвенный анамнез в группе составлял: от 1 до 5 лет — у 16 человек, от 5 до 10 лет — у 7, свыше 10 лет — у 4. Болевой синдром превалировал в клинике у 14 человек, диспептические расстройства — у 13. Кислотность отмечалась повышенной у 12 пациентов, оставалась в пределах нормы или была несколько сниженной — у 15. Больные второй группы получали традиционную антихеликобактерную терапию.

Контролем служили 19 практически здоровых лиц того же возраста и пола. О характере психосоматических расстройств (ПСР) судили по опросникам Спилберга–Ханина, Айзенка, Бека, Шихана, личностного опросника Бехтеревского института. Кислотность определяли методом интрагастральной рН-метрии. Диагноз ЯБДК был верифицирован фиброгастродуоденоскопически. *Helicobacter pylori* определяли гистологическим и уреазным методами.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что у 81 % больных первой группы появлению ЯБДК предшествовали нервно-психологические переживания и травмы различного генеза, связанные в основном со сдачей выпускных экзаменов в школе (9 %), вступительных экзаменов в вузы и техникумы (39 %), сдачей сессий (15 %), проблемами в семье (18 %), личной травмой (17 %) и другими причинами (2 %). Около 12 % пациентов затруднялись объяснить причины начала заболевания, 7 % связывали его появление с другими факторами. При исследованиях по клинико-психологическим опросникам установлено, что у 72 % больных первой группы и у 86 % — второй отмечались выраженные ПСР. По психологическому статусу 71 % больных имел возбудимый тип нервной деятельности и только 29 % — тормозной, в клинике преобладал астенический синдром, тогда как у больных, длительно страдающих ЯБДК, преобладал тормозной тип нервной деятельности (64 %), а в клинике — депрессивный синдром. Кроме того, у больных с впервые вы-

явленной ЯБДК отмечена четкая корреляционная зависимость между степенью выраженности болевого синдрома и ПСР. Корреляция данных изменений сопровождалась соответствующим изменением уровня агрессии желудочного сока, которая находилась в тесной взаимосвязи с выраженностью болевого синдрома и ПСР.

После проведенной противоязвенной терапии были получены следующие результаты. У больных второй группы по сравнению с больными первой группы болевой синдром купировался в среднем на 1,3 дня позже, диспептические расстройства — на 4,9 дня. Заживление язвенного дефекта произошло путем образования рубца в 64 % случаев, путем частичной эпителизации — в 28 % и путем полной эпителизации — в 8 %. В первой группе эти показатели составили 43, 39 и 18 % соответственно. Кроме того, у пациентов подгруппы Б первой группы, получавших даларгин, по сравнению с подгруппой А первой группы болевой синдром купировался быстрее в среднем на 1,5 дня, диспептические расстройства — на 5,2 дня. Заживление язвенного дефекта в подгруппе Б произошло путем образования рубца в 22 % случаев (против 51 % — в подгруппе А), путем частичной эпителизации — в 49 % (против 32 %) и путем полной эпителизации — в 29 % (против 17 %) соответственно.

#### Выводы

1. У больных с впервые выявленной дуоденальной язвой отмечаются выраженные психосоматические нарушения.

2. По сравнению с лицами, длительно страдающими язвенной болезнью, у пациентов с впервые выявленной дуоденальной язвой отмечается преимущественно возбудимый тип нервной деятельности и астенический синдром.

3. Между степенью выраженности психосоматических расстройств, выраженностью болевого синдрома и уровнем агрессии желудочного сока установлена четкая корреляционная зависимость.

4. Включение больным с впервые выявленной дуоденальной язвой даларгина в стандартную схему анти-Нр-терапии способствует более быстрому наступлению сроков клинической ремиссии и качественно более высокому заживлению язвенного дефекта.

5. Полученные данные свидетельствуют о роли психосоматических расстройств в процессах ulcerогенеза.

#### Список литературы

1. Філіппов Ю.А., Шмігель З.М., Котельнікова Г.П. Рівень поширеності захворюваності на хвороби органів травлення в Україні серед дорослих людей та підлітків. Міжвід. зб. «Гастроентерологія». Дніпропетровськ, 2001; 32: 3–6.

2. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Петрова Е.Г. Побочные действия современной антихеликобактерной терапии. *Клин. медицина* 2002; 6: 7–13.
3. Мезро Ф. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2002; 3: 71–81.
4. Верткин А.Л., Мартынов А.И., Колобов С.В. и др. Побочные эффекты антихеликобактерной терапии: прогностические критерии, их развитие и коррекция. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2000; 1: 34–39.
5. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Демина Е.А., Шулешова А.Г. Прогностические критерии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Клин. медицина* 2001; 2: 51–53.
6. Минушкин О.Н., Зверков И.В. Критерии прогноза впервые выявленной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Тер. архив* 1999; 2: 24–26.
7. Соловьева А.Д., Шептулин А.А., Аннамамедова Р. Состояние эмоционально-личностной сферы у больных некоторыми гастроэнтерологическими заболеваниями. *Клин. медицина* 1997; 1: 27–28.
8. Цилмерман Я.С., Белоусов Ф.В. Психосоматическая медицина и проблема язвенной болезни. *Клин. медицина* 1999; 8: 9–16.

#### ПСИХОСОМАТИЧНІ РОЗЛАДИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ЗА УМОВ УПЕРШЕ ВИЯВЛЕНОЇ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

*О.А. Опарін*

Показано роль психосоматичних розладів у процесах ульцерогенезу у пацієнтів з вперше виявленою виразковою хворобою дванадцятипалої кишки. Виявлено чітку кореляційну залежність між ступенем виразності психосоматичних розладів, больового синдрому й рівнем агресії шлункового соку. Показано, що включення в традиційну схему терапії даларгіну сприяє більш швидкому встановленню клінічної ремісії та якісно вищому загоєнню виразкового дефекту.

**Ключові слова:** дуоденальна виразка, психосоматичні розлади, даларгін, агресія шлункового соку, больовий синдром.

#### PSYCHOSOMATIC DISORDERS AND THEIR CORRECTION WITH DUODENAL ULCER REVEALED FOR THE FIRST TIME

*A.A. Oparin*

The role of psychosomatic disorders in the ulcerogenesis has been shown at patients with duodenal ulcer revealed for the first time. The precise correlation depends between a degree of despleing of psychosomatic disorders, painful syndrome and level of aggression of gastric juice has been revealed. It was shown, that the inclusion of dalargin in the traditional circuit of therapy promotes faster remission and qualitatively higher healing of duodenal ulcer.

**Key words:** duodenal ulcer, psychosomatic disorders, dalargin, aggression of gastric juice, painful syndrome.

*Поступила 29.01.04*

## МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАПАЛЬНО-ВИРАЗКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО ТРАКТУ ЛЮДИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

*Н.І. Скляр*

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

В огляді представлені дані літератури, що стосуються тенденції до поширення запально-виразкових гастродуоденальних захворювань серед населення. Розглянуті питання етіологічної значущості різних мікроорганізмів при вказаній патології, визначені особливості розвитку *Helicobacter pylori*-асоційованих гастритів та виразкової хвороби, а також зв'язок цих бактерій з представниками мікробіоценозів слизових оболонок шлунка та дванадцятипалої кишки. Охарактеризовано склад і взаємовідносини між представниками мікробних популяцій вказаного відділу шлунково-кишкового тракту у здорових осіб та у хворих з вказаною патологією.

**Ключові слова:** *захворюваність, гастрити, виразкова хвороба, Helicobacter pylori, мікрофлора, мікробні взаємовідносини.*

Захворюваність на гастрит, виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки є найбільш актуальною проблемою сучасної гастроентерології. Приблизно половина, а в деяких розвинутих країнах більша частина працездатного населення страждає на хронічний гастрит (ХГ), що є фактором ризику виникнення раку шлунка [1, 2]. Виразкова хвороба (ВХ) в епоху урбанізації розвивається у 2–20 % дорослого населення [3, 4]. В країнах Східної Європи спостерігається ріст частоти цієї патології (за період з 1990 по 2000 р. — на 38,4 %), схильність до рецидивів та розвитку небезпечних для життя ускладнень [1, 4, 5]. Відмічено, що в останні десятиріччя смертність незалежно від локалізації виразки не зменшується. Щороку в світі від перфорації чи пенетрації гине до 200 тис. хворих. Якщо ці показники екстраполювати до світової сукупності, то, принаймні, 6 млн. чоловік щорічно поповнюють ряди пацієнтів з виразковою хворобою, а 120 млн. людей страждають на цю недугу [2, 6].

Запропоновано велику кількість теорій, що стосуються етіології та патогенезу ХГ і ВХ. Але жодна з них як серед перших патогенетичних концепцій (механічна, кислотно-пептична, запальна, судинна, кортико-вісцеральна та ін.), так і серед більш пізніх (зворотної дифузії водневих іонів, порушення слизоутворення, дуоденогастрального рефлюкса жовчі, нейроендокринних зрушень, невідповідності факторів кислотно-пептичної агресії шлункового соку захисним можливостям слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) та ін.) не розкриває цілком складні механізми виникнення і розвитку гастродуоденальної патології [2, 4, 7, 8].

У 1897 р. вчений А. Крупецький вперше висловив думку про участь мікроорганізмів у процесі утворення виразки [9]. З того часу багато дослідників намагались довести основні положення інфекційної теорії. Але велику увагу їй стали приділяти після публікації в 1983 р. у журналі «Lancet» листів патологоанатома J.R. Warren і гастроентеролога В.Ж. Marshall, в яких вони повідомили про знайдені на поверхні слизової оболонки шлунка (СОШ) хворих на антральний гастрит спіралеподібних бактерій, схожих на *Campylobacter* [10]. У 1985 р. дані мікроорганізми були включені в міжнародну таксономію бактерій за назвою *Campylobacter pyloridis* (*pylori*) [11]. Генний аналіз РНК, набір жирних кислот і ультраструктура цих мікроорганізмів помітно відрізнялися від інших *Campylobacter*, і тому з 1989 р. їх стали називати *Helicobacter pylori* (Hр). Цей термін відбиває морфологічні ознаки Hр (in vivo вони спіралеподібні — helical, in vitro мають паличкоподібну форму — bacter) та тропізм до пілоантрального відділу СОШ [12].

Австралійські вчені одержали прямі докази етіологічної ролі Hр у виникненні гастриту. Так, у дослідника В.Ж. Marshall після введення йому суспензії Hр у концентрації  $10^9$  КУО/мл на 10-ту добу розвився гастрит з лейкоцитарною інфільтрацією епітелію і втратою мікроборсинок, що відповідає постулатам Коха [13]. На сьогоднішній день бактерії виділяють у хворих на хронічний гастрит в 80–100 % випадків, при виразках шлунка — у 70–80 %, при виразках ДПК — у 90–100 %, при невиразкових диспепсіях — у 60 % випадків, при МАЛБТ-лімфомах — у 100 %, при аденокарциномах шлунка — у 80–95 % [1, 14–16]. Прихильник інфекційної природи виразкової хвороби D. Gragam

навіть запропонував доповнити «класичну» формулу початку століття «немає кислоти — немає виразки» новою «немає *Helicobacter pylori* — немає виразки» [17].

Подальші дослідження показали, що *H. pylori* є одним із найдавніших представників індигенної мікрофлори, адаптованої до мешкання у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [18, 19]. Дані бактерії були виявлені в шлунках древніх людських мумій, знайдених у Колумбії, що мали майже двохтисячорічну давнину [20]. Подібні бактерії при дослідженні гастробіотатів описували і наприкінці XIX ст., і в 1939–1940 рр., і в 1975 р., але у якості етіологічного фактора розвитку гастродуоденальної патології їх не розглядали [21].

Не існує однозначних поглядів на роль *H. pylori* в організмі людини. Одні дослідники відносять цей мікроорганізм до абсолютних патогенів [16, 17]. Персистенція *H. pylori* в організмі людини можлива завдяки факторам агресії, які має цей мікроаерофіл: спіралеподібна форма, наявність джгутиків, хемотаксична рухливість; наявність ферментів уреазу, каталази, лужної фосфатази, супероксиддисмутази, гемолізинів, фосфоліпази, протеази; здатності продукувати цитотоксини — вакуолізуючий (Vac A) і цитотоксинасоційований протеїн (Cag A); наявності поверхнево-асоційованого антигену з адгезином чи антигеном фактора колонізації, що індукується геном *ice A* [22–25]. На думку інших вчених, за певних умов хелікобактер може поводитися як коменсал [18, 19, 26]. Так, результати досліджень В.Г. Перерерій зі співавт. показали, що процентне співвідношення інфікованих пацієнтів без патології травного каналу і хворих з невиразковою диспепсією приблизно однакове і становить 62,5 і 65,0 % відповідно [16]. Теорію сапрофітного бактеріоносійства в Україні підтверджують дослідження А.С. Свиницького, Г.Л. Швеця зі співавт. [27]. Відомості із закордонних джерел, зібрані П.Л. Щербаковим, з епідеміології хелікобактерної інфекції, а також власні спостереження також дозволяють розглядати цей мікроорганізм як симбіонт. Так, інфікованість 5–6-річних дітей становить 40–45 %, а у 14–15-річних вона досягає рівня дорослих — 65–70 % [28].

М.Ж. Blaser (1997) припускає, що *H. pylori* може знаходитись в організмі людини в трьох формах: в якості паразита, коменсала і симбіонта. При цьому Cag A-позитивні штами індукують більш виражений запальний процес [19]. В іншій роботі (1998) автор призводить докази того, що клінічна форма гастродуоденальної патології залежить від віку, в якому людина інфікувалась *H. pylori*. Чим раніше це трапилось (вік до 15 років), тим вище ризик виникнення шлункових виразок, але мен-

ша вірогідність утворення дуоденальної виразки. І, навпаки, більш пізнє зараження хелікобактером підвищує кількість хворих на ВХ ДПК, але зменшує ризик шлункової виразки і раку. Вчені поки що не знайшли пояснень цим явищам, але вважають, що це пов'язано з порушенням екології всього організму людини [18].

Дослідники вважають, що хелікобактерії є умовно-патогенними мікроорганізмами, які здатні викликати захворювання гастродуоденального тракту при порушенні балансу між бар'єрними системами людини і потенціалом вірулентності мікроаерофіла та ступенем інфікованості *H. pylori* СОШ і ДПК. Про це свідчать результати досліджень S. Khulusi зі співавт., згідно з якими кількість бактерій, що мешкають в антральному відділі шлунка хворих з дуоденальними виразками вірогідно більш висока, ніж у бактеріоносіїв без клінічних проявів [29]. Н.-Ж. Monstein, А. Tiveljung представляють дані, що стосуються кореляції активності запального процесу при хронічному гастриті зі ступенем інфікованості хелікобактерами СОШ [26].

Персистенція *H. pylori* нерозривно пов'язана з мікроекологією проксимальних відділів ШКТ. У мікробіоценозах шлунка і дванадцятипалої кишки, як і в будь-яких відкритих порожнинах, можна виділити дві основні форми: просвітну (транзиторну, чи мікрофлору вмісту) і пристіночну (резидентну, чи індигенну) [30, 31]. До ери фіброгастроскопії в основному вивчалася просвітна мікрофлора. І тому що шлунковий і дуоденальний соки мають дуже високу бар'єрну функцію, то і результати або вказували на стерильність вмісту, або показували дуже бідну мікробіологічну картину [32, 33].

Дійсно, шлунок здорової людини завдяки своєму кислому середовищу займає особливе місце в організмі, що перешкоджає розвитку мікробної флори. Шлункова секреція натще невелика — 5–15 мл/год, за цих умов утвориться сік, що має нейтральну чи лужну реакцію і складається головним чином з води, слизу й електролітів. При прийомі їжі виробляється 600–1200 мл шлункового соку дуже кислої реакції —  $pH=(0,8-1,5)$ , що містить пепсин, муцин (шлунковий слиз), внутрішній фактор, необхідний для всмоктування вітаміну  $B_{12}$ , а також ліпазу, фізіологічна роль якої невелика. В «активному» соку присутні катіони —  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ , аніони  $HPO_4^{2-}$ ,  $SO_4^{2-}$ . Всього впродовж доби клітками залоз шлунка виробляється 2–3 літри соку. Роль соляної кислоти при цьому полягає не тільки у «запуску» утворення пепсину з пепсиногена, встановленні оптимального значення  $pH$  для протеолітичної дії пепсину, але й в денатурації білків, завдяки чому досягається бактерицид-

ний ефект [34]. З приведених даних видно, що шлунковий сік сам по собі являє собою досить живильне середовище для ряду мікроорганізмів. Це підтверджується серією дослідів з вивчення бактерицидної дії шлункового соку, проведених А.М. Казанчевою (1966). Встановлено, що бактерицидна дія залежить не від загальної кислотності, а від вільної соляної кислоти. Її вміст у кількості 0,1 % (нормальний вміст у шлунку) зумовлював лише обмежену бактерицидну дію і тільки 0,2–0,3 % — повну. При посіві виділених культур на шлунковий сік (за хімічним складом задовольняв усім вимогам, які ставлять до живильних середовищ) — отримані ідентичні результати, як при посіві на звичайні середовища [35].

Отже, слизові оболонки початкових відділів травного каналу здорової людини не є вільними від мікроорганізмів, в них розвиваються мікробні спільноти, що сформувались в процесі еволюції, впливають на формування імунобіологічної реактивності й колонізаційної резистентності макроорганізму і приймають участь в обміні речовин, синтезі біологічно активних речовин та ін. [36, 37]. Відповідно до даних дослідників, мікрофлора як з шлункового соку, так і з слизових оболонок здорової людини виділяється у 50,0–100,0 % випадків. Характеризуючи видовий склад мікрофлори гастродуоденального відділу, більшість авторів відмічають персистенцію представників грампозитивних мікроорганізмів: коків (стрепто-, стафіло-, ентеро- і мікрококів), паличок (лактобактерій, представників роду *Bacillus*, біфідобактерій), грибів роду кандиди [38–41]. У мікробному пейзажі окремих осіб іноді виявлялися анаеробні коки: грампозитивні (пептострептококи) і грамнегативні (вейолонели), коринебактерії, актиноміцети, нейсерії, бактероїди, кишкова паличка [36, 40]. Найбільш стабільними представниками мукозної мікрофлори (виділялись в 30–60 % випадків) відмічені стрепто-, стафілококи, лактобактерії, гриби роду кандиди. Штами хелікобактерів висівалися у 10–33 % обстежених з інтактною слизовою оболонкою [36, 39, 40].

Н.-Ж. Monstein методом ПЛР у здорових добровольців з антрального відділу шлунка виявив *Hp* у 100 %; представників роду *Pseudomonas* — у 80 %; ентерококи — у 60 %; стафілококи — у 40 %; стрептококи, ацинетобактерії, пропіонібактерії — у 20 % [26].

Мікробіоценози ДПК за видовим складом практично не відрізняються від шлункових, але менш різноманітні, відсоток стерильних проб становить від 50 [32] до 80 % [38]. В жодному випадку не було позитивних знахідок хелікобактерів, представників роду *Bacillus*, коринебактерій, мікрококів та нейсерій [36, 37, 39, 41].

Мукозна мікрофлора може бути представлена як у вигляді монокультур, так і у вигляді асоціацій. Один вид мікроорганізмів заселяв СОШ у 26,6–30,0 % обстежених здорових донорів-добровольців; поєднання двох культур відмічено у 20–30 % [39]. В.М. Бондаренко зі співавт. у 40 % випадків виділяли асоціації з трьох штамів і у 10 % — з чотирьох [40]. В ДПК монокультури виявляли в 60–80 %, поєднання двох культур — у 20 % [39]. У 66,0 % випадків єдиними мікроорганізмами, що заселяли СОШ, були стрептококи, в 33,0 % — *Candida* і в 17,0 % — лактобактерії. Нр в монокультурі не зустрічався, виділявся в асоціаціях зі стафілококами або *Candida*. Досліджувані мікроорганізми інтактних слизових оболонок верхніх відділів ШКТ характеризувались вузьким спектром ферментативної активності та рідко мали фактори патогенності [39, 40].

Якщо за видовим складом мікрофлори гастродуоденальної зони дослідники мали різну думку, то за кількістю персистуючих мікроорганізмів усі дійшли єдиного висновку — у здорових осіб інфікованість зазначених слизових оболонок не перевищує 3–4 lg КУО/г.

Зовсім інша мікробіологічна картина характеризує запальну патологію шлунка та ДПК. Видовий склад мікрофлори представлено вже вказаними мікроорганізмами, що персистують у верхніх відділах ШКТ здорової людини, але частота виділення і ступінь інфікованості ними слизових оболонок значно зростають. При ХГ хелікобактери ізолювались у 56,0–100,0 % обстежених осіб, стафілококи — у 70,0–96,2 %, стрептококи — у 69,2–93,3 %, кандиди — у 26,7–38,5 %, представники анаеробної флори — у 60,0–70,0 % [38, 42–44]. При пептичних виразках Нр персистував у 16,7–58,0 % хворих, стафілококи — у 50,0–100,0 %, стрептококи — у 53,6–92,9 %, кандиди — у 35,0–50,0 % обстежених [15, 39, 40, 44, 45]. Видовий склад мікробних популяцій при вказаній патології значно розширено: при ХГ ізолювались від 11 до 20, а при ВХ — до 32 представників різноманітних родів мікроорганізмів [38–40, 42, 43]. Мікробний пейзаж в першу чергу поповнюється за рахунок грамнегативних бактерій. Так, при ХГ у проксимальних відділах ШКТ персистували ентеробактерії (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp.) — у 30,0–57,7 % хворих; анаеробні палички (*Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp.) — у 13,0–16,0 %; *Haemophilus* spp. та неферментуючі аеробні палички (*Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp.) [26, 38, 39, 43]. Мали місце позитивні знахідки аеро-, стоматококів, дріжджеподібних грибів роду *Rhodotorula* [26, 42, 44]. При ВХ крім вказаних мікроорганізмів виділялись ентеробактерії (*Morganella* spp., *Provi-*

dencia spp., Hafnia spp., Serratia spp.), грам-позитивні коки (*Gemella*, *Peptococcus*), грам-негативні (*Porphyromonas*, *Alcaligenes*) та грам-позитивні (*Propionibacter*) палички, дріжджеподібні гриби роду *Torulopsis* [39, 40].

С.М. Гулевським у антральному відділі шлунка при ВХ хелікобактери виявлено в монокультурі в 47,0 % випадків, у зоні виразки — у 21,7 % [15]. В.М. Червінець зі співавт. при вказаній патології Нр в монокультурі не виділяли, найчастіше мікроаерофіл знаходився в асоціації з стрепто-, стафілококами, ентеробактеріями, псевдомонадами, кандидами [39]. І. Adamsson зі співавт. при ХГ найчастіше виявляли мікробні ценози, що склалися з таких же індигенних мешканців, доповнених бактероїдами та ентерококами [43]. Кількість асоціантів, що входять до мікробних спільнот ураженої СОШ та ДПК, становить від 2 до 8 видів [40, 45].

Кількісна характеристика мукозної флори коливається від 2,0 до 7,2 Іг КУО/г біоптату в залежності від активності запального процесу, секреторної та моторно-евакуаторної функції проксимальних відділів ШКТ. Ізольовані штами мікроорганізмів мали від 4 до 7 факторів агресії (цитотоксична, протеолітична, гемолітична, лецитиназна, уреазна, РНК-азна, ДНК-азна активність та ін.), що вказує на їх можливу участь у запально-некротичних процесах [33, 38–40, 44]. Найбільш резистентними до антимікробної терапії виявились представники грамнегативних бактерій — (44,3±21,2) % штамів [46].

Слід відмітити, що, за даними різних авторів, такі представники «нормофлори» СОШ і ДПК, як біфідобактерії, лактобактерії, спорутворюючі палички роду *Bacillus*, при запально-виразкових процесах виділяються з меншою частотою і в меншій кількості, ніж у здорових осіб [38, 42–44].

Інтенсивний гістологічний пошук Нр у шлункових біоптатах дозволив детектувати інші спіралеподібні бактерії у СОШ. Так, у 1987 р. був описаний *Helicobacter heilmannii* як грамнегативна, уреазо-, каталазо- і оксидазопозитивна спіралеподібна бактерія, що морфологічно відрізняється від Нр [47]. Первісна назва його була *Gastrospirillum hominis*. Після повідомлення про результати обстеження великої кількості пацієнтів німецьким патологом К.Л. Neilmann у 1991 р. організм був перейменований у *H. heilmannii*. Всі інфи-

ковані (39 чоловік) страждали на хронічний гастрит, який у 8 закінчився видужанням після прийому протягом 4 тиж препаратів вісмуту, що збіглося зі звільненням організму від *H. heilmannii* [48]. В даний час він визнаний як самий розповсюджений *H. pylori* різновид хелікобактерів із середньою інцидентністю в людському організмі 0,2–0,6 % як у дітей, так і у дорослих [47].

Постійна персистенція різних видів мікроорганізмів в одних і тих самих ділянках, особливо при такому тісному контакті, як у СОШ і ДПК, зумовлює різні форми взаємовідносин мешканців, де члени біоти можуть конкурувати за поживні речовини і місце проживання і «співпрацювати» один з одним в метаболітичних функціях і генетичному обміні [18, 31, 33]. У відношенні мікробіоценозів проксимальних відділів ШКТ вивчалися антагоністичні взаємовідносини лактобактерій та представників роду *Bacillus* з Нр [49–51]. F. Siavoshi зі співавт. відмічають, що хелікобактер має унікальні симбіотичні взаємовідносини з дріжджеподібними грибами роду *Candida*, в яких кандиди захищають Нр від несприятливого впливу зовнішнього середовища [52]. Ця думка співпадає з результатами клінічних досліджень, проведених В.Б. Гриневич зі співавт., в яких вони виявили, що щільність заселення хелікобактером СОШ прямо пропорційна вмісту грибів роду *Candida* у кишковому мікробіоценозі; при лікуванні хворих на ВХ ДПК протимікотичними препаратами на тлі ерадикаційної терапії ефективність елімінації кандидат корелювала зі зниженням коефіцієнта атерогенності й частоти рецидивів виразки в порівнянні з контрольною групою хворих, що одержувала тільки ерадикаційну терапію [53, 54].

За даними літератури, при запальних гастродуоденальних захворюваннях інфекційний фактор, безсумнівно, присутній. Вагомими доказами цього є збільшення якісного і кількісного складу мікрофлори з підвищенням її ферментативної активності, що корелює з патогенністю. Це вказує на дисбіотичний стан, що виявляється транслокацією нетипових для даного мікробіоценозу бактерій з вираженими ознаками агресії, втратою нормальних співвідношень між різними видами мікроорганізмів. Знання переважного виду мікроорганізмів у сукупній популяції, його біохімічної активності обов'язково для розуміння мікробної екології зазначених порожнин.

### Список літератури

1. Бабак О.Я., Фадеєнко Г.Д. Фармакотерапия пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Харьков: Основа, 1997. 240 с.
2. Пелещук А.П., Передерий В.Г., Свицицкий А.С. Гастроэнтерология. К.: Здоров'я, 1995. 304 с.
3. Шептулин А.А. Язвенная болезнь — расширять ли показания к хирургическому лечению? Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2003; 5: 4–6.

4. Комаров Ф.И. Руководство по гастроэнтерологии; В 3 т. М.: Медицина, 1995. Т. 1. Болезни пищевода и желудка. 670 с.
5. Ивашкин В.Т., Рапопорт С.И. Новое время — новые задачи гастроэнтерологии. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2003; 1: 10–14.
6. Parsonnet J. Helicobacter pylori: the size of the problem. Gut. 1998; 43 (July): 6–9.
7. Циммерман Я.С., Телянер И.И. Концепция патогенеза язвенной болезни и перспективы ее лечения. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1998; 3: 35–41.
8. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. М.: Медицина, 1987: 30–49.
9. Сытник С.И. Микрофлора слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью (обзор). Клин. хирургия 1980; 8: 48–50.
10. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1: 1273–1275.
11. Validation of the publication. Int. J. Syst. Bact. 1985; 35: 223–225.
12. Campylobacter pylori becomes Helicobacter pylori. Lancet 1989; 2, 8670: 1019.
13. Marshall B.J., Armstrong J.A. Attempt to prove Koch's postulates for pylori campylobacter. Med. J. Aust. 1985; 142: 436–439.
14. Передерий В.Г., Передерий О.В., Ткач С.М. и др. Распространенность Helicobacter pylori среди больных с заболеваниями гастродуоденальной зоны в Киеве. Врач. дело 1999; 4: 62–65.
15. Гулевський С.М. Helicobacter pylori та інша мукозна мікрофлора шлунка при хірургічному лікуванні виразкової хвороби дванадцятипалої кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Дніпропетровськ, 1999. 19 с.
16. Axon A., Forman D. Helicobacter gastroduodenitis: a serious infectious disease. Br. Med. J. 1997; 314: 1430–1431.
17. Gragam D.Y. Campylobacter pylori and peptic ulcer disease. Gastroenterology 1989; 96: 615–625.
18. Blaser M.J. Helicobacters are indigenous to the human stomach: duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. Gut. 1998; 43 (Nov.): 721–727.
19. Blaser M.J. Ecology of Helicobacter pylori in the Human Stomach. J. Clin. Invest. 1997; 100, 4 (Aug.): 759–762.
20. Correa P., Willis D., Allison M. et al. Helicobacter pylori in pre-Columbian mummies. Gastroenterology 1998; 114 (sup. 4): 956.
21. Аруин Л.И. Helicobacter (Campylobacter) pylori в этиологии и патогенезе гастрита и язвенной болезни. Архив патологии 1990; 10: 3–8.
22. Бухарин О.В., Кириллов В.А. О некоторых механизмах персистенции Helicobacter pylori. Журн. микробиологии, эпидемиологии, иммунологии 2002; 2: 89–94.
23. Чайка Н.А., Хазенсон Л.Б., Бутцлер Ж.П. и др. Кампилобактериоз. М.: Медицина, 1988: 111–133.
24. Marais A., Mendz G.L., Hazell S.L., Megraud F. Metabolism and Genetics of Helicobacter pylori: the Genome Era. Microbiol. and Mol. Biol. Rev. 1999; 63, 3: 642–674.
25. McGee D.J., Mobley H.L. Mechanisms of Helicobacter pylori infection: bacterial factors. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1999; 241: 155–180.
26. Monstein H.-J., Tiveljung A., Kraft C.H. et al. Profiling of bacterial flora in gastric biopsies from patients with Helicobacter pylori-associated gastritis and histologically normal control individuals by temperature gradient gel electrophoresis and 16S rDNA sequence analysis. Med. Microbiol. 2000; 49: 817–822.
27. Свинцицкий А.С., Горголь В.А., Швец Г.Л., Кушик М.Ф. Влияние Helicobacter pylori на развитие осложнений в желудке и двенадцатиперстной кишке у больных ревматическими заболеваниями. Врач. дело 1993; 9: 91–94.
28. Щербаков П.Л. Эпидемиология инфекции Helicobacter pylori. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1999; 2: 8–11.
29. Khulusi S., Mendall M.A., Patel P. et al. Helicobacter pylori infection density and gastric inflammation in duodenal ulcer and non-ulcer subjects. Gut. 1995; 37: 319–324.
30. Аутофлора человека в норме и патологии и ее коррекция: Респ. сб. науч. тр.; Под ред. И.Н. Блохиной, И.Я. Соколовой. Горький: Мед. институт, 1988. 144 с.
31. Кременецкий Г.Н., Рыженко С.А., Волянский А.Ю. и др. А-бактерии в лечении и профилактике гнойно-воспалительных процессов. Днепропетровск: Пороги, 2000. 150 с.
32. Куваева И.Б. Обмен веществ организма и кишечная микрофлора. М.: Медицина, 1976. 248 с.
33. Петровская В.Г., Марко О.П. Микрофлора человека в норме и патологии. М.: Медицина, 1976. 232 с.
34. Ульмер Х.-Ф., Брюк К., Эве К. и др. Физиология человека; В 3 т. Т. 3. Обмен веществ. Пищеварение. Выделение. Эндокринная регуляция; Пер. с англ.; Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. М.: Мир, 1996: 758–763.
35. Казанчева А.М. Микрофлора и ее изменчивость при язвенной болезни и раке желудка: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ереван, 1966. 35 с.
36. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1. Микрофлора человека и животных и ее функции. М.: Грантъ, 1998. 286 с.
37. Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. Gut. 1998; 42: 2–7.
38. Усманова М.Д. Микрофлора и морфологическая характеристика слизистой желудка и тонкой кишки при некоторых заболеваниях желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ташкент, 1975. 20 с.
39. Червинец В.М., Бондаренко В.М., Базлов С.Н. Микрофлора слизистой оболочки ulcerозной зоны больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Журн. микробиологии, эпидемиологии, иммунологии 2001; 5: 12–15.

40. Бондаренко В.М., Червинец В.М., Воробьев А.А. Роль персистирующих условно-патогенных бактерий в патогенезе язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Журн. микробиологии, эпидемиологии, иммунологии 2003; 4: 11–17.
41. Berg R.D. The indigenous gastrointestinal microflora. Trends. Microbiol. 1996; 4, 11: 430–435.
42. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Изачик Ю.А. и др. Коррекция пробиотиками микроэкологических и иммунных нарушений при гастродуоденальной патологии у детей. Журн. микробиологии, эпидемиологии, иммунологии 1996; 2: 88–91.
43. Adamsson I., Nord C.E., Lundquist P. et al. Comparative effects of omeprazole, amoxicillin plus metronidazole versus omeprazole, clarithromycin plus metronidazole on the oral, gastric and intestinal microflora in *Helicobacter pylori*-infected patients. J. of Antimicrob. Chemother. 1999; 44: 629–640.
44. Червинец В.М. Сравнительная оценка микробиоценоза слизистой оболочки желудка при язвенной болезни и хроническом гастрите. Эксперим. и клин. гастроэнтерология 2003; 1: 116–117.
45. Базлов С.Н., Червинец В.М., Егорова Е.Н., Савельев П.А. Микробиоценозы периульцерозной зоны как показание для локальной трансэндоскопической санации гастродуоденальных язв. Там же: 81–82.
46. Червинец В.М. Антилизотимная активность и резистентность к антибиотикам микрофлоры периульцерозной зоны больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Журн. микробиологии, эпидемиологии, иммунологии 2002; 1: 73–76.
47. Андерсен Л.П. Новые виды рода *Helicobacter* у человека. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2003; 2: 81–84.
48. Heilmann K.L., Borchard F. Gastritis due to spiral shaped bacteria other than *Helicobacter pylori*: clinical, histological, and ultrastructural findings. Gut. 1991; 32: 137–140.
49. Pinchuk I.V., Bressollier P., Verneuil B. et al. In Vitro Anti-*Helicobacter pylori* Activity of the Probiotic Strain *Bacillus subtilis* 3 Is Due to Secretion of Antibiotics. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2001; 45, 11: 3156–3161.
50. Cocconnier M.-H., Lievin V., Hemery E., Servin A.L. Antagonistic Activity against *Helicobacter Infection* In Vitro and In Vivo by the Human *Lactobacillus acidophilus* Strain LB. Appl. and Environm. Microbiology 1998; 64, 11: 4573–4580.
51. Баженов Л.Г., Бондаренко В.М., Лыкова Е.А., Огай Д.К. Изучение антагонистического действия лактобацилл на *Helicobacter pylori*. Журн. микробиологии, эпидемиологии, иммунологии 1997; 3: 89–91.
52. Siavoshi F., Nourali-Ahari F., Zeinali S. et al. Yeast a silent companion of *H. pylori* which protects it against the environmental stresses. Gastroenterology 1996; 110: 1015.
53. Гриневиц В.Б., Захарченко М.М., Успенский Ю.П., Добрынин В.М. Взаимосвязь степени выраженности хеликобактериоза желудка и состояния кишечной микробиоты у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Пробл. мед. микологии 2003; 5, 2: 47–48.
54. Сас Е.И., Гриневиц В.Б., Успенский Ю.П. Клиническая эффективность пимафуцина в составе комплексной эрадикационной терапии язвенной болезни. Эксперим. и клин. гастроэнтерология 2003; 1: 107.

#### МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ЯЗВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО ТРАКТА ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Н.И. Скляр*

В обзоре представлены данные литературы, касающиеся тенденции к увеличению распространенности воспалительно-язвенных заболеваний среди населения. Рассмотрены вопросы этиологической значимости различных микроорганизмов при указанной патологии, определены особенности развития *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастритов и язвенной болезни, а также связь этих бактерий с представителями микробиоценозов слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки. Охарактеризован состав и взаимоотношения между представителями микробных популяций указанного отдела желудочно-кишечного тракта у здоровых лиц и у больных с указанной патологией.

**Ключевые слова:** заболеваемость, гастриты, язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, микрофлора, микробные взаимоотношения.

#### MICROBIOLOGICAL ASPECTS INFLAMMATORY-ULCER DISEASES OF GASTRODUODENAL TRACT OF THE PERSON (THE REVIEW OF THE LITERATURE)

*N.I. Skljär*

There are the given literatures on the tendency to increase of prevalence inflammatory-ulcer diseases among the population in the review. The questions of etiological importance of various microorganisms are considered at the specified pathology; features of development of the *H. pylori*-associated gastritis and a stomach ulcer, and also connection of these bacteria with representatives microbiocenosis mucous membranes of a stomach and a duodenal gut are determined. The structure and mutual relation between the representatives of microbic populations of the specified department of gastrointestinal tract at healthy persons and at patients with the specified pathology are characterized.

**Key words:** incidence, gastritis, a stomach ulcer, *Helicobacter pylori*, microflora, microbic mutual relation.

Поступила 04.02.04

## КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПРИРОДНЫМИ ФИЗИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ У БОЛЬНЫХ С ПОДОСТРЫМИ УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ МИКОЗАМИ

*Б.А. Насибуллин, В.А. Бацевич*

*Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии, г. Одесса*

Цитохимическими методами исследован баланс энергообеспечения лимфоцитов у больных подострым урогенитальным микозом. Установлено исходное наличие двух вариантов соотношения сукцинатдегидрогеназы и ГАМК-трансаминазы. Отмечена связь нарушения баланса энергообеспечения и выраженности клинических проявлений заболевания. Присоединение к традиционной медикаментозной антимикозной терапии курса физиотерапии природными физическими факторами (ВЛОК, электропелоидотерапия) радикально улучшает баланс энергообеспечения, в отличие от элиминированного использования традиционного медикаментозного лечения. Кроме того, отмечалась полная санация организма от грибков. Авторы полагают, что баланс энергообеспечения является важным патогенетическим фактором микозов, а его коррекция способствует повышению эффективности терапии.

**Ключевые слова:** микозы, цитохимия, сукцинатдегидрогеназа, ГАМК-трансаминаза, природные факторы.

В патогенезе микозных поражений большое значение придают состоянию макроорганизма, поскольку с ним коррелируют уровень местного и общего иммунитета, а следовательно, и устойчивость организма к внедрению грибков [1, 2]. Все реакции, связанные с иммунной или неспецифической защитой организма, являются энергозатратными [3, 4]. Однако в доступной литературе мы не встретили данных, касающихся состояния процессов энергообразования в клеточных элементах иммунокомпетентных систем и их изменения в процессе лечения.

Целью работы было исследование состояния процессов энергообразования в лимфоцитах иммунокомпетентных систем (и его изменение в процессе лечения подострых грибковых уретритов).

**Объект и методы.** Проведено лечение 74 мужчин в возрасте 24–48 лет, обратившихся в центр репродуктивной медицины «Он и Она» (г. Одесса) по поводу уретрита. Всем больным проведено клиническое обследование, кроме того, были осуществлены цитологический анализ мазков-соскобов из уретры для верификации этиологического фактора уретрита и цитохимическое исследование мазков периферической белой крови для оценки состояния процессов энергообразования. Для изготовления мазков белой крови у больных брали 1 мл цельной крови, после оседания ее в гепаринизированной пробирке проводили снятие

жидкой фазы над красным сгустком. Снятую жидкую фазу центрифугировали ( $500 \text{ с}^{-1}$ ; 15 мин).

Затем брали каплю белого осадка, из него изготавливали мазок. На свежих мазках в клетках белой крови определяли активность сукцинатдегидрогеназы и ГАМК-трансаминазы. Для проведения первой реакции использовали прописи Ллойда [5], а для проведения второй — Kugler [6]. Результаты цитохимической реакции оценивали по количеству гранул формазана, отложившихся в цитоплазме лимфоцитов. Метод, используемый нами, описан Р.Л. Нарциссовым (цит. по Х.М. Маркову [5]). Шкала активности, используемая нами, была следующей:

- 0 гранул — отсутствие активности;
- 1–2 гранулы — слабая активность;
- 3–5 гранул — умеренная;
- 6–9 гранул — высокая;
- более 10 гранул — очень высокая.

Применение данной методики оценки состояния процессов энергообеспечения связано с тем, что активность исследуемых ферментов в лимфоцитах дает не только представление о состоянии данных процессов в клетках иммунокомпетентных систем, но и отражает интегративную активность исследуемых механизмов в организме в целом [5].

В качестве контроля использовали данные цитохимических исследований у 9 практически здоровых мужчин в возрасте 32–35 лет.

Больные уретритом были разделены на две группы.

Первая группа (30 человек) получала традиционную антимикозную терапию, включавшую в себя низорал по 200 мг в день на курс; лаферон (гепатопротектор) по 1 млн. в день 10 инъекций через день; местно — кремы с низоралом. Вторая группа (44 человека) получала традиционную медикаментозную терапию, которая была дополнена применением природных иммуномодуляторов: лазерное облучение крови + электрофорез куяльничкой грязи. Курс внутривенного лазерного облучения крови состоял из 10 процедур. Использовали аппарат «Узор», диаметр световода — 0,4 мм, длина волны — 632,8 нм, режим непрерывный, плотность потока — 3 МВт. Длительность первой процедуры — 7 мин. В процессе последующих процедур (2–5-й) увеличивали продолжительность облучения крови на 3 мин (10/19 мин). Кроме того, применяли электрофоретические аппликации грязи Куяльничкого лимана. Курс — 10 процедур через день. Объем лепешки — 200 см<sup>3</sup>. Лепешку помещали на гипогастральную область, на ней располагали отрицательный электрод. Положительный электрод располагали на крестце. Продолжительность каждой процедуры варьировала соответственно от 7 до 19 мин. По окончании курса терапии проводили повторное обследование пациентов. Цифровые данные были обработаны методами вариационной статистики.

**Результаты и их обсуждение.** При проведении первичного клинического обследования пациентов установлено, что у 18 из 74 пациентов жалоб и внешних клинических проявлений патологического процесса в урогенитальной сфере не найдено. Остальные пациенты предъявляли жалобы на зуд в уретре; выделения из уретры, часто с неприятным запахом, усиливающиеся при ее массаже; болезненность в мошонке или уретре, усиливающаяся при мочеиспускании. У этих больных при клиническом осмотре выявлены: гиперемия и отечность губок уретры, в 11 случаях отек доходил до степени вывернутости губок

уретры. В 7 случаях имела место беловатая сыпь на головке полового члена. Выделения из уретры чаще всего слизистого характера. Следует отметить, что массаж уретры у части бессимптомных больных сопровождался появлением скудных слизистых выделений.

В ходе цитологического исследования мазков-соскобов из уретры, несмотря на скудность жалоб и вялость клинических проявлений, установлены изменения у всех обследованных больных. В препаратах определялось большое количество слизи, множество лимфоцитов, нейтрофилов, часть из которых характеризовалась фрагментацией ядер. На этом фоне в мазках-соскобах определялись короткие цепочки-бусинки толщиной до 5 мкм. В поле зрения могло быть от 5 до 30 цепочек (в среднем 15–17). Цепочки состояли из множества овальных элементов. Некоторые из этих цепочек дихтомически ветвились под тупым углом. В местах ветвления определялись небольшие утолщения. В целом цитологическая картина соответствовала морфологии грибков рода *Candida albicans*.

Результаты цитохимических исследований, проведенных всем больным при первичном обследовании, отражены в таблице.

Как следует из данных таблицы, в обеих группах пациентов можно выделить два варианта соотношения активности исследуемых ферментов. Первый вариант характеризуется повышением активности обоих ферментов.

Величина подъема близка в обеих рассматриваемых группах, очевидно, это обусловлено сходством половозрастного состава групп.

Определяемое соотношение ферментов позволяет полагать, что у больных с данным вариантом соотношения процессы энергообразования активны и происходят с использованием дополнительных энергосубстратов, в частности управляющих аминокислот [7].

Второй вариант характеризуется ослаблением активности сукцинатдегидрогеназы и значительным ростом активности ГАМК-трансаминазы. Выявленное соотношение позволяет полагать, что интенсивность процессов энергообразования в лимфоцитах у больных с

*Варианты и динамика активности ферментов в лимфоцитах больных подострым урогенитальным микозом в процессе лечения, у. с. оп.*

Вариант	Группа	Сукцинатдегидрогеназа		ГАМК-трансаминаза	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Контроль		3,97±0,16		1,80±0,24	
I	1-я	4,51±0,23	4,20±0,11	2,80±0,10	2,00±0,17
	2-я	3,54±0,14	3,88±0,18	3,40±0,21	2,90±0,21
II	1-я	4,15±0,14	4,00±0,13	3,40±0,10	1,60±0,11
	2-я	3,16±0,20	3,65±0,20	4,07±0,33	2,20±0,23

этим вариантом снижена, но активность использования альтернативных энергосубстратов резко увеличена. Следует отметить, что второй вариант соотношения активности ферментов определялся в основном у больных, не предъявлявших жалоб и имевших очень вялые внешние проявления микозных поражений.

При обследовании больных после завершения курса лечения выявлена положительная динамика клинических симптомов и проявлений микотического поражения урогенитальной сферы в обеих исследуемых группах. При этом установлено, что у 7 пациентов первой группы (получавших традиционное лечение), сохранились жалобы на скудные слизистые выделения из уретры, которые незначительно усиливались при ее массаже. Среди пациентов второй группы (получавших помимо традиционного лечения еще и курсы ВЛОК и электрогрязи), жалобы не предъявлял никто и лишь у трех пациентов массаж уретры сопровождался появлением скудных слизистых выделений. Однако при цитологическом исследовании мазков-соскобов у девяти пациентов первой группы выявлено наличие отдельных цепочек *Candida albicans* в неактивной форме. Среди пациентов второй группы присутствие грибковых тел не обнаружено.

Проведение повторных цитохимических исследований (таблица) выявило положительные сдвиги в исследуемых показателях. Следует отметить, что направленность этих сдвигов была сходной в обеих исследуемых группах и в обоих вариантах соотношений активности ферментов. Для сукцинатдегидрогеназы эти изменения проявлялись тенденцией к нормализации активности. Для ГАМК-трансаминазы в первом варианте соотношения свойственна тенденция к нормализации ее активности в обеих группах. Для второго варианта соотношения характерна нормализация активности этого фермента во

второй группе и лишь тенденция к таковой — в первой. Полученные данные позволяют полагать, что лечение урогенитальных микозов сопровождается восстановлением сбалансированности процессов энергообразования в иммунокомпетентных клетках. Выраженность этих процессов выше в группе с использованием природных физических факторов.

Таким образом, поражение грибками урогенитальной сферы имеет неярко выраженную симптоматику, а в ряде случаев внешне никак не проявляется. Однако в ходе цитологических и гистохимических исследований выявлены выраженные морфологические изменения и существенные сдвиги в процессе энергообразования в иммунокомпетентных клетках макроорганизма. При этом чем интенсивнее энергообразование, тем значительнее клинические проявления. Традиционное антимикотическое лечение приблизительно в 30 % случаев не достигает полной санации организма, что, возможно, создает предпосылки для рецидива заболевания. Этому, очевидно, может способствовать недостаточное восстановление функциональных способностей иммунокомпетентных клеток макроорганизма (недостаточное восстановление сбалансированности энергообеспечения у больных со вторым вариантом соотношения исследуемых ферментов). При этом использование природных физических факторов в курсе лечения сопровождается, с одной стороны, полноценной санацией, а с другой — восстановлением сбалансированности энергообеспечения в иммунокомпетентных клетках. Можно полагать, что энергообеспечение как существенный элемент функциональной активности иммунокомпетентных клеток имеет важное значение в патогенезе урогенитальных микозов, а коррекция его природными факторами способствует повышению эффективности борьбы с ними.

### Список литературы

1. Быков В.Л. Этиология, эпидемиология и патогенез кандидозного вульвовагинита. *Акушерство и гинекология* 1986; 9: 5–7.
2. Ллойда Г.С., Шмидт В.Н., Гроссау К. Гистохимия ферментов. М.: Медицина, 1982. 304 с.
3. Вершигора А.Е. Основы иммунологии. К.: Вища школа, 1980. 503 с.
4. Хмельницкий О.К., Быков В.Л., Хмельницкая Н.М. Патоморфологическая диагностика микозов, вызванных условно-патогенными грибами: Пособие для врачей. СПб., 2000. 35 с.
5. Марков Х.М. Роль оксида азота в патогенезе болезней детского возраста. *Рос. вестник перинатологии и педиатрии* 2000; 4: 43–47.
6. Kugler P., Baler G. Microphotonitric determination of enzymes in brain sections. II. *Globa transaminase. Histochemistry* 1991; 86, 5: 501–505.
7. Петров Р.В. Иммунология. М.: Медицина, 1987. 402 с.

### КОРЕКЦІЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СТАНІВ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН ПРИРОДНИМИ ФІЗИЧНИМИ ЧИННИКАМИ У ХВОРИХ З ПІДГОСТРИМИ УРОГЕНІТАЛЬНИМИ МІКОЗАМИ

*Б.А. Насібуллін, В.А. Бацевич*

Цитохімічними методами досліджено баланс енергозабезпечення лімфоцитів у хворих з підгострим урогенітальним мікозом. Встановлена вихідна наявність двох варіантів співвідношення — сукцинатдегідрогенази та ГАМК-трансамінази. Відмічено зв'язок порушення балансу енергозабезпечення

та наявності клінічних проявів хвороби. Приєднання до традиційної антимікозної терапії курсу фізіотерапії природними фізичними факторами (ВЛОК, електрорелієвотерапія) радикально покращували баланс енергозабезпечення на відміну від емінованого використання традиційного медикаментозного лікування. Водночас спостерігалась повна санація організму від грибків. Крім того, що баланс енергозабезпечення є важливим патогенетичним фактором мікозів, а його корекція сприяє покращанню ефективності терапії.

*Ключові слова:* мікози, цитохімія, сукцинатдегідрогеназа, ГАМК-трансаміназа, природні фактори.

#### CORRECTION OF THE FUNCTIONAL STATES OF IMMUN-COMPERATIVE CELLS BY NATURAL PHISICAL SORCES AT PATIENTS WITCH SUBACUTE UROGENITAL MYCOSIS

*B.A. Nasibullin, V.A. Bacevich*

Energy providing balance of lymphocytes in patients with urogenital mycosis was established by cytochemical researches the existence of two variants of Catio of enzymes — succinate dehydrogenase and GABA-transaminase. The connection between the energy-protiding balance disturbances and clinical signs of disease existance. Addition of the course of natural physical sources treatment to the traditional antimycotic therapy radically improves energy-praiding balance. The full sanitation of the organism from fungi have been revealed. It was supposed, that energy-protiding balance is important pathogenetic factor of mycosis, and its correction influences the quality of treatment.

*Key words:* mycosis, cytochemical research, succinate dehydrogenase, GAOA-transaminase, natural sources.

Поступила 18.03.04

## ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО ПРЕПАРАТА «ЛИПИН» В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

*Л.А. Болотная, Е.С. Шмелькова, Т.С. Осипенко\**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

*\*Городская клиническая больница № 31, г. Харьков*

Изучено изменение показателей перекисного окисления липидов в плазме крови и эритроцитах больных атопическим дерматитом различной степени активности до и после лечения с применением антиоксидантного препарата «Липин». Установлено, что применение препарата в комплексной терапии снизило содержание продуктов перекисного окисления липидов у больных с высоким уровнем активности атопического дерматита и нормализовало показатели при средней и слабо выраженной степени активности.

*Ключевые слова:* атопический дерматит, перекисное окисление липидов, липин.

Проблема терапии атопического дерматита (АД) приобретает огромное значение, что связано с увеличением количества больных с впервые установленным диагнозом, более тяжелым течением дерматоза, увеличением площади пораженной кожи вплоть до развития эритродермии и недостаточной эффективностью существующих методов лечения [1, 2]. Установлено, что 30–60 % препаратов назначают без достаточных оснований, учета особенностей фармакодинамики средств, связанных с изменениями в желудочно-кишечном тракте, а также функционированием детоксицирующих и элиминирующих органов и систем. В связи с этим вопросы этиопатогенеза и лечения больных АД продолжают изучаться [3, 4].

Современные представления о роли перекисного окисления липидов (ПОЛ) как неспецифического звена патогенеза АД, который непосредственно обуславливает поражения клеточных мембран, получили дальнейшее

развитие. Нарушения метаболизма, возникающие при заболевании, приводят к увеличению уровня свободных радикалов и способствуют накоплению веществ, которые катализируют ПОЛ, и в конечном результате — ускорению свободнорадикальных реакций. Активация мембраностабилизирующих процессов при аллергическом воспалении может происходить в результате фиксации и последующего связывания иммунореактивных комплексов на плазматической мембране клеток мишеней, что выражается в перестройке мембранных фосфолипидов, генерации супероксидного анион-радикала и резком усилении ПОЛ [5].

Продукты ПОЛ являются представителями оксидантной системы и принадлежат к высокоактивным и токсическим веществам, которые значительно повреждают структурные компоненты клетки. Увеличение количества продуктов ПОЛ в биомембране ослабляет ее

барьерную функцию и увеличивает проницаемость разных ионов для органических веществ.

Одним из новых отечественных антиоксидантов является «Липин» (липосомальный фосфатидилхолин) — препарат природного происхождения, который представляет собой лиофилизированный яичный фосфатидилхолин и суспензируется с образованием липосом. Лецитин (фосфатидилхолин) принадлежит к группе глицерофосфатидов и является обязательным компонентом мембран, на долю которого приходится 40–60 % всех липидов. Главная биологическая функция лецитина — мембранная, т. е. участие в активном и пассивном трансмембранном транспорте метаболитов, в пино- и фагоцитозе, регулировании активности ферментов, проведении биопотенциалов.

В последнее время установлена высокая эффективность липосомального фосфатидилхолина в профилактике и лечении поражений тканей при ишемии миокарда, пародонтозе, генерализации гнойной инфекции. Фосфатидилхолиновые липосомы улучшают легочную и альвеолярную вентиляцию, повышают транспорт кислорода через биологические мембраны, предупреждают активацию процессов свободнорадикального окисления, способствуют поддержанию активности систем антиоксидантной защиты и сбережению энергетического метаболизма клетки на достаточном высоком уровне. Кроме того, липосомы оказывают неспецифическое иммуностимулирующее и детоксицирующее действие. В

Украине липосомальная форма лецитина выпускается ЗАО «Биолек» под названием «Липин» во флаконах, которые содержат 0,5 г стерильного яичного фосфатидилхолина.

Целью исследования было изучение влияния антиоксиданта «Липин» на состояние ПОЛ у больных АД.

**Материал и методы.** Обследовано 34 больных АД в возрасте от 14 до 36 лет. АД находился в форме диссеминированного нейродермита в стадии обострения с характерной инфильтрацией, лихенификацией кожи в симметричных участках поражения «сгибательной» локализации, с папулезным высыпанием вокруг участков.

Постоянный или приступообразный зуд сопровождал течение дерматоза.

Высокая степень активности дерматоза была выявлена у 17 больных, умеренная — у 10, минимальная — у 7. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто наблюдалась гастроэнтерологическая патология (хронический гастродуоденит, гепатохолецистит, дисбиоз кишечника). Состояние ПОЛ исследовали в динамике лечения по содержанию малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) в эритроцитах и плазме крови 34 больных АД и 20 здоровых людей соответствующего возраста и пола (таблица).

Препарат «Липин» назначали внутрь по 0,5–1,0 г 2 раза в день на протяжении 18–21 дня в зависимости от активности АД. Липин хорошо переносили все больные, побочное действие не отмечено.

*Показатели ПОЛ у больных атопическим дерматитом до и после лечения*

Группа наблюдения	ДК		МДА	
	в плазме, ммоль/л	в эритроцитах, нмоль/мг белка	в плазме, нмоль/л	МДА в эритроцитах, нмоль/мг белка
Здоровые люди (n=20)	54,0±5,9	11,6±1,2	18,8±2,0	2,2±0,2
Больные АД с разной степенью активности				
высокой				
до лечения	88,6±7,7*	21,5±2,3*	29,0±3,9*	4,2±0,5*
после лечения	62,8±7,8*	15,8±1,3**	21,6±1,9**	3,0±0,4**
умеренной				
до лечения	78,5±8,5*	20,1±1,9*	24,7±2,5	4,2±0,5*
после лечения	61,5±6,2**	13,5±1,3**	20,3±1,7	2,3±0,3**
минимальной				
до лечения	76,2±9,1*	18,9±2,1*	22,5±2,5	4,0±0,4*
после лечения	56,6±6,3**	12,4±1,4**	19,5±2,0	2,2±0,3**

*Примечание.* p<0,05 достоверность изменений показателей: \* больных в сравнении со здоровыми людьми; \*\* у больных до и после лечения.

**Результаты и их обсуждение.** При клиническом обследовании больных через 3–5 дней после лечения препаратом отмечено ослабление зуда, яркости эритемы, а через 8–10 дней — уплощение папул, рассасывание инфильтрата, уменьшение выраженности лихенификации, а в конце лечения у 32 % больных достигнуто состояние клинического выздоровления, т. е. полностью исчезли очаги поражения на коже. У 64 % больных после лечения констатировано значительное улучшение (уменьшение субъективных ощущений, воспалительно-инфильтративных явлений, регрессирование высыпаний). Только у отдельных больных (6 %) употребление липина оказалось неэффективным.

При изучении показателей ПОЛ при АД (таблица) в исходном состоянии выявлено достоверное повышение уровня ДК и МДА, боль-

шей частью выраженное в эритроцитах больных. Наибольшая активизация процессов ПОЛ клеточных мембран происходила при высоком уровне активности патологического процесса. При АД констатировано повышение уровня как ДК (в плазме — на 54 %, в эритроцитах — на 85 %), так и МДА (в плазме — на 54 %, в эритроцитах — на 91 %). Применение липина при лечении больных АД послужило снижению содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ при высоком уровне активности и нормализации показателей при средней и слабой активности кожного процесса.

Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать липин в качестве антиоксиданта в целях повышения эффективности лечения, регламентации уровня свободнорадикального окисления липидов.

### Список литературы

1. Атопический дерматит: Рук-во для врачей; Под ред. Т.В. Проценко. Донецк: Мединфо, 1998. 108 с.
2. Мазитов Л.П. Современные аспекты патогенеза и лечения алергодерматозов у детей. Рос. мед. журн. 2001; 11: 457–459.
3. Короткий Н.Г. Современные аспекты этиологии, патогенеза, клиники и фармакотерапии атопического дерматита. Леч. врач 2000; 10: 3–6.
4. Феденко Е.С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии. Consilium medicum 2001; 3, 4: 176–183.
5. Hanifin J.M., Chan S.J. Biochemical and immunologic mechanisms in atopic dermatitis: new targets for emerging therapies. Am. Acad. Dermatol. 1999, Jul.; 41 (1): 72–79.

### ВИКОРИСТАННЯ АНТИОКСИДАНТНОГО ПРЕПАРАТУ «ЛІПІН» У ТЕРАПІЇ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

*Л.А. Болотна, К.С. Шмелькова, Т.С. Осипенко*

Вивчено зміну показників перекисного окиснення ліпідів у плазмі крові та еритроцитах хворих на атопічний дерматит різного ступеня активності до і після лікування з застосуванням антиоксидантного препарату «Ліпін». Встановлено, що застосування препарату в комплексній терапії знизило вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у хворих з високим рівнем активності атопічного дерматиту і нормалізувало показники при середньому і слабо вираженому ступені активності.

**Ключові слова:** атопічний дерматит, перекисне окиснення ліпідів, ліпін.

### THE USE OF ANTIOXIDANT MEDICATION «LIPIN» IN THE THERAPY OF THE ATOPY DERMATITIS

*L.A. Bolotna, E.S. Shmelkova, T.S. Osipenko*

The changes of factors of the peroxide oxidation of lipids in the blood plasma and erythrocytes of patients with atopy dermatitis at various degrees of activity of the atopy dermatitis before and after treatment with the use of the antioxidant medication «Lipin» have been studied. It was determined, that the use of this medication in the complex therapy has decreased the contents of products of the peroxide oxidation of lipids of the patients at high degree of activity of the atopy dermatitis and has normalized the factors at the medium and freely marked degree of the activity.

**Key words:** atopy dermatitis, peroxide oxidation of lipids, lipin.

Поступила 17.03.04

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КОКЛЮШЕМ И ЦИРКУЛЯЦИЯ БОРДЕТЕЛЛ В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

*Т. А. Чумаченко, Л. Г. Верезуб\*, О. Б. Колоколова\*, Л. Г. Федорова\*\*,  
Т. И. Тонкошкур\*\*, Т. А. Карлова\*\**

*Харьковский государственный медицинский университет  
\*Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова  
АМН Украины, г. Харьков*

*\*\*Харьковская областная санитарно-эпидемиологическая станция*

Проведен анализ заболеваемости коклюшем в Харьковской области за период с 1993 по 2003 г. Установлено, что совершенствование работы по охвату детей АКДС-вакцинацией позволило снизить заболеваемость коклюшем и увеличило интервалы между подъемами заболеваемости до 4–5 лет. Отмечено увеличение удельного веса детей 7–14 лет среди заболевших коклюшем более чем в 2 раза. Изменилась иммуноструктура детского населения в отношении коклюшной инфекции. Наиболее существенные изменения отмечены в возрастной группе до 3 лет, в которой процент детей, имеющих титры противокклюшных агглютининов 1:160 и выше, составлял 71,4 %. Прослежена цикличность смены серовариантов *B. pertussis*. Доминирующим сероваром в 1999 г. был серовар 1.0.3. Обоснована необходимость изучения антигенной изменчивости возбудителя коклюша в современных условиях.

**Ключевые слова:** коклюш, эпидемический процесс, серологические варианты, иммунитет.

Проведение плановой иммунизации детского населения против коклюша, начатое в 1959 г., позволило значительно снизить заболеваемость этой инфекцией. Однако несмотря на достигнутые успехи коклюш продолжает оставаться одной из актуальных инфекций во многих странах мира, в том числе в Украине и Харьковской области [1, 2]. Всемирная организация здравоохранения в Расширенной программе иммунизации ставит задачу к 2010 г. снизить заболеваемость коклюшем в Европейском регионе до показателей менее 1,0 [3]. Достижение этой задачи возможно при осуществлении научно обоснованного эпидемиологического надзора, позволяющего разработать оптимальные профилактические и противоэпидемические мероприятия с учетом особенностей эпидемического процесса коклюшной инфекции в конкретных условиях.

Целью настоящей работы — оценка проявлений эпидемического процесса коклюшной инфекции в Харьковской области за период с 1993 по 2003 г.

**Материал и методы.** Эпидемиологический анализ был проведен на основе официальных статистических данных, касающихся заболеваемости в Украине и Харьковской области за период с 1993 по 2003 г. Динамику заболеваемости коклюшем в Украине и Харьковской области изучали за период с 1980 по 2003 г. Бактериологические исследования выполняли по стандартной методике, согласно действующей инструкции [4]. Оценку напряженно-

сти противокклюшного иммунитета проводили по результатам реакции агглютинации с коммерческим диагностикумом производства «Биомед» им. И. И. Мечникова (Москва).

**Результаты и их обсуждение.** В ходе сравнительного анализа заболеваемости коклюшной инфекцией в Украине и Харьковской области за период с 1980 по 2003 г. выявлена сходная динамика эпидемического процесса, которая характеризовалась значительным уровнем заболеваемости в 80-е и начале 90-х годов прошлого века, периодическими подъемами и снижениями заболеваемости с интервалом 3–4 года (рис. 1). В годы эпидемического подъема показатели заболеваемости составили: в 1981 г. в Украине — 16,2 на 100 тыс. населения, в Харьковской области — 24,2 на 100 тыс. населения; в 1985 г. — 15,9 и 15,7; в 1988 г. — 10,6 и 12,8 соответственно в Украине и Харьковской области.

Сложившаяся в этот период эпидемическая ситуация была обусловлена значительным сокращением использования АКДС-вакцины для первичной иммунизации детей и заменой ее АКДС-М-вакциной, а также широким применением в этот период АДС-анатоксина.

В последующие годы и начале третьего тысячелетия показатели заболеваемости как в Харьковской области, так и в Украине в целом значительно снизились и составляли 4,80 и 6,45 (1992 г.) и 2,38 и 2,80 (1999 г.). Максимальная заболеваемость в этот период регист-

Интенсивный показатель на 100 тыс.

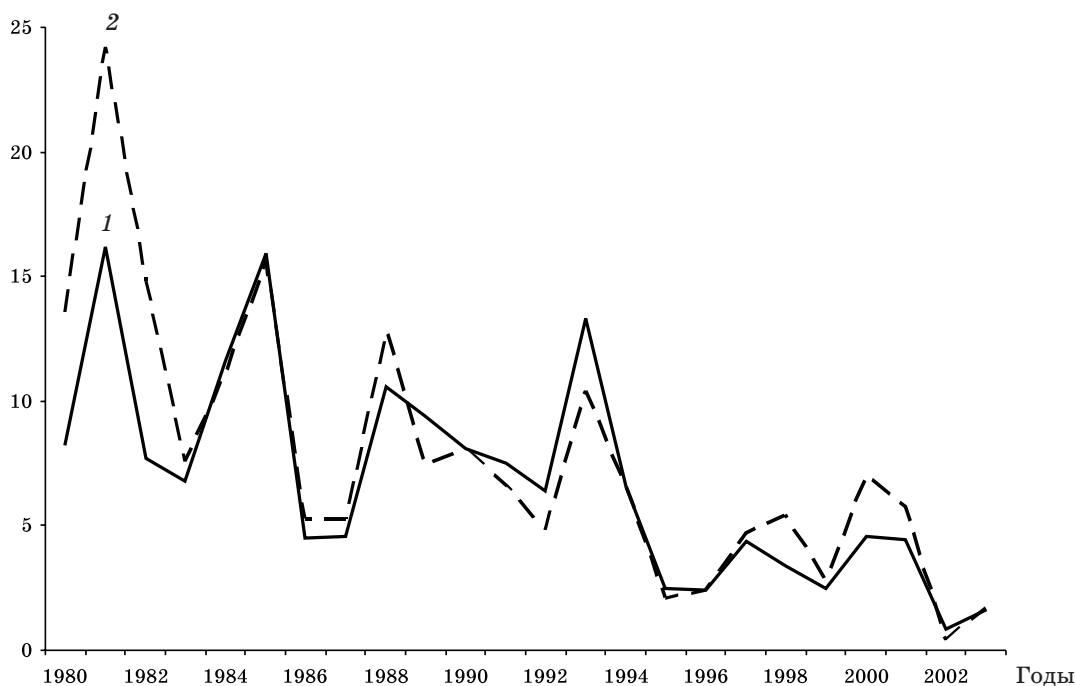


Рис. 1. Динамика заболеваемости коклюшной инфекцией в Украине (1) и Харьковской области (2) в 1980–2003 гг.

рировалась в 1993 г. — году эпидемического подъема; показатель на 100 тыс. населения достигал 13,35 в Украине и 10,40 — в Харьковской области. В дальнейшем заболеваемость оставалась на невысоком уровне и составляла по Украине 2,38–4,57 на 100 тыс. населения и в Харьковской области 2,1–5,4 на 100 тыс. населения с увеличением интервалов между подъемами до 4–5 лет.

Во все годы наблюдения наибольшая заболеваемость регистрировалась среди городского населения, интенсивный показатель на 100 тыс. населения колебался от 18,2 в 1993 г. до 3,3 в 1999 г., среди сельских жителей этот показатель составил от 6,3 в 2000 г. до 0,8 в 1996 г. При этом удельный вес заболевших горожан в среднем в 2–3 раза превышал долю заболевших в сельской местности, что связано как с большей разобщенностью сельских жителей, так и с качеством бактериологического обследования лиц с подозрением на коклюш.

Результаты анализа возрастной структуры заболеваемости по Украине свидетельствуют о том, что чаще всего коклюшем болели дети до 14 лет, удельный вес которых в среднем составил 98 % всех заболевших. Показатель заболеваемости детей в возрасте до 2 лет в годы наблюдения по Украине колебался от 21,80 на 100 тыс. детей указанного возраста (1995 г.) до 80,06 (2001 г.).

Промежуточное место по уровню заболеваемости занимала возрастная группа 3–6-лет-

них, заболеваемость которой была в 2–4 раза меньше, чем заболеваемость детей до 2 лет.

В Харьковской области доля детского населения среди заболевших колебалась в пределах 88,2–100,0 % (соответственно 1998 и 2002 гг.). Максимальный показатель заболеваемости был зарегистрирован в 2001 г. среди детей 0–2 лет и составил 134,8 на 100 тыс. детей указанного возраста. При этом заболеваемость детей 3–6 лет была в 4 раза ниже, а детей 7–14 лет в 5 раз ниже, чем заболеваемость детей до 2 лет. Это связано с тем, что в последние годы значительно улучшилась работа по иммунизации детского населения против коклюша. Так, показатели охвата детей вакцинацией увеличились с 80,7 % в 1994 г. до 99,0 % в 2003 г., а ревакцинацией в возрасте до 2 лет с 97,3 до 99,9 %. Совершенствование работы по охвату детей профилактическими прививками АКДС-вакциной привело к значительному снижению заболеваемости коклюшем детей 3–6 лет и изменению возрастной структуры заболеваемости (рис. 2).

Результаты изучения экстенсивных показателей возрастной заболеваемости показали, что доля детей до 2 лет среди заболевших коклюшем снизилась за счет увеличения удельного веса детей 7–14 лет, доля которых в 1994 г. составляла 18 %, в 2003 г. — 50 %.

Таким образом, данные проведенного анализа свидетельствуют о том, что увеличение охвата детей АКДС-вакцинацией способство-

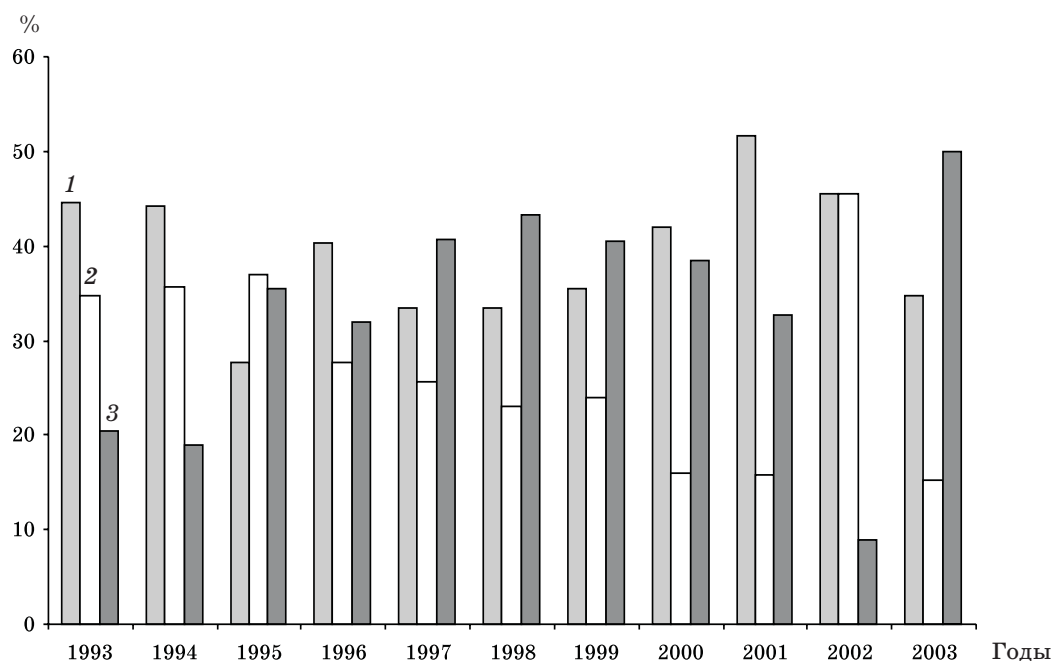


Рис. 2. Возрастная структура заболеваемости коклюшем детского населения Харьковской области: 1 — 0–2 лет; 2 — 3–6 лет; 3 — 7–14 лет

вало снижению заболеваемости коклюшем и изменению структуры заболеваемости по возрастам.

Состояние иммунопрофилактики существенно повлияло на уровень противококлюшного популяционного иммунитета. Об увеличении количества невосприимчивых к коклюшу детей свидетельствуют результаты исследования состояния противококлюшного иммунитета детского населения Харьковской области.

Плановое изучение иммуноструктуры населения в отношении коклюшной инфекции еще не получило широкого распространения в практике здравоохранения из-за отсутствия общепризнанного достоверного метода определения напряженности иммунитета к коклюшу. И хотя уже разработаны новые тест-системы для определения уровня антител к ос-

новным антигенам *B. pertussis*, пригодность их для оценки напряженности иммунитета еще не доказана [5]. Используемая в практике здравоохранения реакция агглютинации с корпускулярным коклюшным диагностикумом не отвечает всем требованиям, но в силу своей простоты может быть использована для определения привитости населения и позволяет судить о сдвигах, которые происходят в иммуноструктуре населения.

Мониторинг состояния противококлюшного иммунитета у детского населения Харьковской области показал, что в 1990–1992 гг. удельный вес незащищенных от коклюша детей до 3 лет составлял 70 %, а удельный вес детей 4–6 лет — 74 % (титр агглютининов в РА менее 1:160) (таблица). В последующие годы показатели коллективного противокок-

*Уровень противококлюшных агглютининов у детей Харьковской области в разные годы наблюдения*

Годы	Возрастная группа	Кол-во обследованных	Титры агглютининов					
			до 1:16		1:32–1:64		1:128 и более	
			абс.	% ±m	абс.	% ±m	абс.	% ±m
1990–1992	До 3 лет	135	36	26,6±3,8	58	42,9±4,3	41	30,4±3,9
	4–6 лет	155	61	39,2±3,9	54	34,8±3,8	40	25,9±3,5
1993–1994	До 3 лет	188	20	10,6±2,2	22	11,7±2,3	144	76,5±3,1
	4–6 лет	344	48	13,9±1,0	82	23,8±2,3	214	62,2±2,6
1999–2000	До 3 лет	77	12	15,6±4,1	10	12,9±3,8	55	71,4±5,1
	4–6 лет	29	5	17,2±7,0	7	24,1±7,9	17	58,6±9,1

люшного иммунитета значительно улучшились. В 1993–1994 гг. удельный вес детей с «защитными» титрами в возрастной группе 4–6 лет составлял 62,2 %, а в возрастной группе до 3 лет — 76,5 %. Аналогичные показатели отмечались в 1999–2000 гг.

Вместе с тем недостаточная обеспеченность бактериологических лабораторий современными высокочувствительными тест-системами значительно затрудняет осуществление мониторинга за состоянием коллективного противококлюшного иммунитета в Украине.

В ходе анализа тяжести течения коклюшной инфекции установлено, что в 2001–2003 гг. заболевание у детей протекало в основном в среднетяжелой форме (73,1–76,9 %), легкие формы регистрировались в 19,4–13,5 % случаев, тяжелые формы составляли от 7,5 % в 2001 г. до их отсутствия в 2003 г.

Следует отметить, что в настоящее время отмечается увеличение удельного веса привитых детей среди заболевших коклюшем. Полученные данные согласуются с наблюдениями других исследователей [6–8]. Среди заболевших в 1997 г. в Харьковской области дети, привитые против коклюша, составили 40,7 %; в 2001–2003 гг. их доля достигала 62,4–59,2 %. Результаты анализа указывают на недостатки в лабораторной и клинической диагностике коклюша.

Бактериологическое подтверждение коклюшной инфекции все еще находится на низком уровне, показатель бактериологического подтверждения манифестных форм снизился с 5,8 % в 1993 г. до 1,7 % в 2003 г. Это можно объяснить отсутствием настороженности у врачей-клиницистов, несвоевременностью бактериологического обследования кашляющих детей и, как следствие, поздней диагностикой заболевания. Так, в Харьковской области позже 7-го дня от начала заболевания диагноз был установлен у 52,3 % в 1997 г. и у 67,6 % больных в 2001–2003 гг.

Результаты изучения антигенного состава штаммов *V. pertussis*, циркулирующих в Харьковской области, свидетельствуют о периодической смене циркулирующих сероваров. Если в 1990–1991 гг. преобладающим сероваром был 1.0.3. (85,7–83,3 %), то с 1992 г. увеличилась частота выделения *V. pertussis* серовара 1.2.3, удельный вес которого возрос с 16,7 % в 1991 г. до 54,4 % в 1996 г. При этом следует подчеркнуть, что во все годы наблюдения у больных тяжелыми формами коклюша выделялись только штаммы сероварианта 1.2.3, что согласуется с данными других исследователей [9].

В 1999–2000 гг. частота выделения *V. pertussis* серовара 1.0.3. вновь возросла и составила 64,0–91,4 %. В 2001–2003 гг. этот

штамм продолжал доминировать, частота его выделения составила 73,2–90,3 %.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что коклюш все еще остается актуальной проблемой здравоохранения Украины. При этом следует учитывать, что в последние годы в научных публикациях все чаще появляются материалы, касающиеся генетической изменчивости возбудителя коклюша [10–13], а также генетического различия «вакцинных» и циркулирующих штаммов [14, 15], поэтому для успешного осуществления задачи ВОЗ по резкому снижению заболеваемости коклюшем к 2010 г. необходимо, с одной стороны, более часто пополнять состав коклюшных вакцин циркулирующими штаммами, а с другой — ускорить переход к вакцинации населения ацеллюлярными вакцинами.

### Выводы

1. Заболеваемость коклюшем в Харьковской области и по Украине в целом после 1993 г. (год эпидемического подъема) регистрировалась на невысоком уровне и составляла 2,1–5,4 на 100 тыс. населения с увеличением интервалов между подъемами до 4–5 лет.

2. Совершенствование работы по охвату детей профилактическими прививками АКДС-вакциной позволило снизить заболеваемость коклюшем детей 3–6 лет, при этом удельный вес заболевших в возрастной группе 7–14 лет возрос более чем в 2 раза.

3. Изучение иммуноструктуры детского населения за период с 1990 г. показало, что в последние годы показатели противококлюшного иммунитета значительно улучшились, процент детей с «защитными» титрами в 1999–2000 гг. в возрастной группе до 3 лет составлял 71,4 %, а в группе детей до 6 лет — 58,6 %.

4. Коклюшная инфекция в последние годы протекает в основном в среднетяжелой форме, удельный вес которой составляет 73,1–76,9 %.

5. Показана цикличность смены сероваров *V. pertussis*, циркулирующих в Харьковской области на протяжении 1990–2003 гг. Преобладание среди циркулирующих в 1992–1998 гг. штаммов *V. pertussis* серовара 1.2.3 сменилось штаммами серовара 1.0.3, вызывающих более легкое течение коклюшной инфекции.

6. Низкий уровень бактериологической и отсутствие качественной серологической диагностики, поздняя обращаемость, несвоевременная госпитализация заболевших, возможная циркуляция штаммов с измененной генетической характеристикой приводят к искажению истинной картины интенсивности циркуляции бордетелл и распространенности коклюшной инфекции среди населения.

## Список литературы

1. *Онищенко Г.Г.* Заболеваемость инфекциями, управляемыми средствами специфической профилактики и задачи по их снижению и ликвидации. Журн. микробиологии 2003; 2: 16–28.
2. *Чудная Л.М., Красюк Л.С., Оксюк В.Г., Брыжатая С.И., Беседина Е.М.* Эпидемиологическая ситуация по коклюшу в Украине. Дитячі інфекції 2002; 29: 63–66.
3. *The World Health Report 1998. Life in the 21st. Geneva, WHO, 1998.*
4. *Верезуб Л.Г., Бірюкова С.Г., Колоколова О.Б. та ін.* Тимчасові методичні рекомендації по удосконаленню лабораторно-діагностичних та профілактичних заходів при кашлюковій інфекції та впровадження епідеміологічного нагляду в Харківській області. Харків, 2000. 28 с.
5. *Галазка А.* Коклюш (иммунологические основы иммунизации). Женева: ВОЗ, 1993. 34 с.
6. *Федоров Е.Л., Подаваленко А.П., Верезуб Л.Г., Карлова Т.О.* Епідеміологічна характеристика кашлюкової інфекції в Харківській області. Дитячі інфекції 2001; 28: 60–64.
7. *Курова Н.Н., Бабаченко И.В., Семиотрогее В.Л., Тимченко В.Т., Ценева Г.Я.* Характеристика возбудителя и клинически особенности коклюша у привитых детей в Санкт-Петербурге. Мат. междунар. конгресса «Ликвидация и элиминация инфекционных болезней — прогресс и проблемы», 4–5 сентября 2003 г. СПб., 2003: 22.
8. *Попова О.П., Селезнева Т.С., Милукова В.И.* Эпидемиология коклюша в Подмосковье. Эпидемиология и инфекц. болезни 1999; 1: 32–35.
9. *Селезнева Т.С., Попова О.П., Милукова В.И.* Клинико-эпидемиологические аспекты коклюшной инфекции в современных условиях. Эпидемиология и инфекц. болезни 1999; 2: 63–65.
10. *Hardwick T.H., Cassiday P., Weyant R.S., Bisgard K.M., Sanden G.N.* Changes in predominance and diversity of genomic subtypes of Bordetella pertussis isolated in the United States, 1935–1999. Emerg. Infect Dis. 2002; 8: 44–9.
11. *Mooi F.R., van Oirschot H., Heuvelman K., van der Heide H.G.J., Gastra W., Willems J.L.* Polymorphism in the Bordetella pertussis virulence factors P.69/pertactin and pertussis toxin in the Netherlands: temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution. Infect. Immun. 1998; 66: 670–675.
12. *Weber C., Boursaux-Eude C., Coralie G., Caro V., Guiso N.* Polymorphism of Bordetella pertussis isolates circulating for the last 10 years in France, where a single effective whole-cell vaccine has been used for more than 30 years. J. Clin. Microbiol. 2001; 39: 4396–4403.
13. *Мазурова И.К., Борисова О.Ю., Петрова М.С., Мельников В.Г., Комарова С.В., Скачкова В.М.* Фено- и генотипическая характеристика штаммов B. pertussis, выделенных от больных коклюшем в Москве. Мат. междунар. конгресса «Ликвидация и элиминация инфекционных болезней — прогресс и проблемы», 4–5 сентября 2003 г. СПб., 2003: 30.
14. *Mooi F.R., Qiushui H., van Oirschot H., Mertsola J.* Variation in the Bordetella pertussis virulence factors pertussis toxin and pertactin in vaccine strains and clinical isolates in Finland. Infect. Immun. 1999; 67: 3133–3134.
15. *Колоколова О.Б., Чумаченко Т.О., Верезуб Л.Г.* Оцінка показників гуморального імунітету у дітей з кашлюковою інфекцією. Дитячі інфекції 2002; 29: 53–62.
16. *Ценева Г.Я., Курова Н.Н.* Микробиологическая характеристика возбудителя коклюша и лабораторная диагностика коклюша. Клини. микробиология и антимикробная терапия 2003; 4, 5: 329–341.

## ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА КАШЛЮК І ЦИРКУЛЯЦІЯ БОРДЕТЕЛ У ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

*Т.О. Чумаченко, Л.Г. Верезуб, О.Б. Колоколова, Л.Г. Федорова, Т.І. Тонкошкур, Т.О. Карлова*

Проведено аналіз захворюваності на кашлюк в Харківській області у 1993–2003 рр. Встановлено, що удосконалення роботи по охопленню дітей АКДП-вакцинацією дозволило знизити захворюваність на кашлюк та збільшило інтервали між підйомами захворюваності до 4–5 років. Відмічено збільшення питомої ваги дітей 7–14 років серед захворілих на кашлюк більш ніж в 2 рази. Змінилася імуноструктура дитячого населення щодо кашлюкової інфекції. Найсуттєвіші зміни відмічені у віковій групі до 3 років, в якій відсоток дітей, що мали титри проти кашлюкових аглютининів 1:160 та вищі, становив 71,4 %. Простежено циклічну зміну сероваріантів B. pertussis. Домінуючим сероваром у 1999 р. був серовар 1.0.3. Обґрунтовано необхідність вивчення антигенної мінливості збудника кашлюку за сучасних умов.

**Ключові слова:** кашлюк, епідемічний процес, серологічні варіанти, імунітет.

## THE MORBIDITY BY WHOOPING-COUGH AND CIRCULATION OF BORDETELLA PERTUSSIS IN THE KHARKHOV REGION

*T.A. Chumachenko, L.G. Verezub, O.B. Kolokolova, L.G. Fedorova, T.I. Tonkoshkur, T.A. Karlova*

The analysis of sick rate by whooping-cough in the Kharkov region for the period with 1993 on 2003 is conducted. It is established, that the improvement of work on scope of children by APDT-vaccination has allowed reducing the sick rate by whooping-cough and has increased the intervals between its elevations up to 4–5 years. The increase more than in 2 times of specific gravity of children of 7–14 years among fallen ill by whooping-cough is marked. The immune structure of the children's population in relation whooping-cough's infections has changed. The most essential changes observed in age group to 3 years, in which per cent of children with titers of whooping-cough's antibodies 1:160 and above consisted 71,4 %. The cyclic recurrence of change of serological variants of circulating strains of B. pertussis is observed. Since 1999 dominating serological variant was B. pertussis 1.0.3. Necessity of studying of antigenic variability of the causative agent of whooping-cough in modern conditions is emphasized.

**Key words:** whooping-cough, epidemic process, serological variants, immunity.

Поступила 17.02.04

## ДОППЛЕРЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ У РАБОЧИХ ЛИТЕЙНЫХ ЦЕХОВ С ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

**В.П. Брыкалин**

*Харьковский государственный медицинский университет  
НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний, г. Харьков*

Обследовано 146 рабочих литейных цехов в возрасте от 48 до 60 лет с профессиональными заболеваниями органов дыхания: силикозом и пылевым бронхитом. Установлено, что на ранних стадиях профессиональной патологии легких выявляется синдром легочной гипертензии и перегрузка правых отделов сердца. Степень и выраженность изменений легочного кровотока и морфофункциональных изменений правых отделов определяются уровнем рестриктивных и обструктивных нарушений.

**Ключевые слова:** профессиональная патология легких, доплерэхокардиография, кардиогемодинамика.

Наблюдаемый в последние годы рост количества лиц с профессиональными заболеваниями легких определяет особое внимание клиницистов к этой патологии. Ведущее место в структуре профессиональных заболеваний органов дыхания у рабочих литейного производства занимают пневмокониозы и пылевой бронхит. В современных условиях при воздействии сниженных концентраций кварцсодержащей пыли отмечается снижение выявляемости силикоза с тенденцией к увеличению срока работы до развития заболевания. Чаще всего выявляется хронический пылевой бронхит в стадии развернутой клинической картины заболевания [1].

Подтверждена прямая зависимость роста частоты развития профессиональной патологии легких (пневмокониоза и пылевого бронхита) от повышения класса опасности условий труда по интенсивности и экспозиции действия высокофиброгенной пыли, а также от суммации неблагоприятного действия комплекса вредных факторов (нагревающий микроклимат, физическое напряжение, техногенный шум, вибрация) в условиях производства.

Указанные заболевания характеризуются вентиляционными нарушениями, степень и характер которых определяется нозологической формой и выраженностью процесса. При этом в патологический процесс вовлекается сердечно-сосудистая система, что в конечном итоге оказывает существенное влияние на прогноз и исход заболевания [2].

В связи с этим изучение состояния гемодинамики при профессиональных заболеваниях легких является актуальной задачей и имеет большую практическую значимость. Особое место занимают вопросы изучения легочного

кровотока, функционального состояния правых и левых отделов сердца.

Наличие легочной гипертензии и структурно-функциональных изменений правых и левых отделов сердца определяют особенности клинической картины и течения кониозных заболеваний легких.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния кардиогемодинамики у больных с пылевой патологией легких и сопоставление их с характером заболевания и выраженностью процесса.

**Материал и методы.** Обследовано 146 рабочих литейного производства (формовщиков, обрубщиков, сталеваров) мужского пола в возрасте от 48 до 60 лет [средний возраст —  $(54,6 \pm 1,7)$  года]. Диагноз профессионального заболевания установлен на основании общепринятых критериев: по данным анамнеза, санитарно-гигиенических условий труда, клинического, инструментального и биохимического исследований. Силикоз I стадии медленно прогрессирующего течения установлен у 44 больных, причем у 38 из них выявлен сопутствующий хронический бронхит I стадии (1-я группа). Больные с хроническим пылевым бронхитом (2-я группа) были распределены на три подгруппы с учетом выраженности процесса: хронический пылевой бронхит I стадии выявлен у 24 (23,5 %) больных, II стадии — у 65 (63,7 %) и III стадии — у 13 (12,8 %) больных.

Контрольную группу составил 21 практически здоровый мужчина соответствующего возраста.

Импульсную доплер-ЭхоКГ регистрировали на аппарате «Sonoline Versa Pro» фирмы «Siemens» (Германия). Рассчитывали следующие

временные и скоростные показатели: максимальную систолическую скорость кровотока в легочной артерии ( $V_{\max}$ ), время достижения максимальной скорости кровотока — интервал от начала изгнания до момента достижения максимальной скорости изгнания крови из правого желудочка (АТ), время правожелудочкового предызгнания — интервал от начала зубца Q синхронизированной ЭКГ до начала периода изгнания на доплер-ЭхоКГ (РЕР), время правожелудочкового изгнания — интервал от начала до конца фазы изгнания на доплер-ЭхоКГ (ЕТ). Рассчитывали отношения времени достижения максимальной скорости кровотока ко времени правожелудочкового изгнания (АТ/ЕТ) и времени правожелудочкового предызгнания ко времени правожелудочкового изгнания (РЕР/ЕТ). Кроме того, определяли следующие показатели: диаметр легочной артерии (ДЛА), диаметр правого желудочка (ДПЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), диаметр левого предсердия (ДЛП). Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) рассчитывали по методике А. Kitabataka.

Вентиляционную функцию внешнего дыхания изучали с помощью полианализатора ПА-5-02 с расчетом жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), максимальной объемной скорости после выдоха 25, 50 и 75 % ЖЕЛ (МОС<sub>25-75</sub>).

Результаты исследования обрабатывали методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** У всех обследованных больных изменения состояния ге-

модинамики малого круга кровообращения проявлялись развитием легочной гипертензии и перегрузкой правых отделов сердца.

У больных силикозом I стадии с сопутствующим хроническим бронхитом I стадии повышение давления в легочной артерии сочеталось с изменениями фазовой структуры правого желудочка: повышением времени правожелудочкового предызгнания (РЕР) и снижением времени правожелудочкового изгнания (ЕТ), снижением показателей АТ и коэффициента АТ/ЕТ (табл. 1).

Вентиляционные нарушения у больных этой группы характеризовались достоверным снижением ЖЕЛ и показателей бронхиальной проходимости (ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>75</sub>) и свидетельствовали о нарушении функции внешнего дыхания (табл. 2).

При сравнении этой группы больных с больными пылевым бронхитом I стадии отмечался синдром умеренной легочной гипертензии и гиперфункции правых отделов сердца, проявляющийся ростом среднего давления в легочной артерии, изменением фазовой структуры правого желудочка — дальнейшим ростом РЕР, снижением ЕТ, АТ и коэффициента АТ/ЕТ. Отмечена тенденция к повышению максимальной скорости кровотока в легочной артерии и диаметра левого предсердия. Вентиляционные нарушения у больных этой подгруппы отмечены только в период обострения и проявлялись в виде тенденции к снижению ЖЕЛ и МОС<sub>50-75</sub>, указывающие на развитие умеренной артериальной гипоксемии.

У больных со II стадией пылевого бронхита имела все та же тенденция к прогресси-

Таблица 1. Состояние кардиогемодинамики у больных с пылевой патологией легких по данным доплер-ЭхоКГ

Показатель	Контроль	Больные			
		силикозом I, осложненным ХПБ I стадии	хроническим пылевым бронхитом		
			I стадии	II стадии	III стадии
$V_{\max}$ , м/с	0,66±0,11	0,60±0,08	0,79±0,08	0,83±0,10**	0,85±0,10*
РЕР, мс	81,7±2,9	107,2±2,1*	109,9±2,3*	111,6±2,1*	112,8±2,3*
ЕТ, мс	331,2±6,4	231,0±3,5*	217,6±3,8*	218,5±3,5*	228,3±3,7*
АТ, мс	141,8±1,6	81,4±1,5*	74,4±1,8*	71,1±1,3*	70,1±1,6**
АТ/ЕТ	0,48±0,01	0,35±0,01*	0,34±0,02*	0,33±0,02*	0,32±0,04
РЕР/ЕТ	0,25±0,02	0,46±0,02	0,50±0,03	0,52±0,02	0,53±0,03
СрДЛА, мм рт. ст.	12,90±0,09	33,4±0,2*	35,2±0,3	36,8±0,3	38,6±0,4**
ДЛА, см	2,28±0,02	2,8±0,2*	3,2±0,3*	3,1±0,3*	3,2±0,3*
ДПЖ, см	1,96±0,09	3,0±0,1	2,98±0,20	2,98±0,20*	3,1±0,3*
ТМЖП, см	0,81±0,02	0,85±0,02	0,86±0,02	1,10±0,03	1,10±0,03
ДЛП	2,9±0,6	3,05±0,20	3,13±0,10	3,15±0,10	3,4±0,2

Примечание.  $p < 0,01$  по сравнению с показателем: \* контроля; \*\* в I группе.

Таблица 2. Состояние функции внешнего дыхания у больных с пылевой патологией легких, % должн.

Показатель	Контроль (n=21)	Больные			
		силикозом, осложненным ХПБ I стадии (n=38)	хроническим бронхитом		
			I стадии (n=24)	II стадии (n=65)	III стадии (n=13)
ЖЕЛ	103,5±3,8	68,7±3,6*	70,8±2,3*	67,3±3,1*	58,8±3,2*
ОФВ <sub>1</sub>	102,3±2,6	64,8±2,4*	59,6±1,3*	57,5±2,3*	54,3±2,8*
МОС <sub>25</sub>	97,8±3,9	68,4±2,1*	70,3±1,8*	54,3±2,1*	52,2±1,3*
МОС <sub>50</sub>	94,4±3,6	65,3±2,3*	63,5±2,1*	52,5±1,8*	48,3±2,4*
МОС <sub>75</sub>	93,0±2,8	57,6±1,8*	54,4±1,9*	46,8±2,1*	42,5±1,8*

\* p<0,05 по сравнению с контролем.

ванию легочной гипертензии с повышением среднего давления в легочной артерии до (36,8±1,2) мм рт. ст. и дальнейшим нарушением фазовой структуры правого желудочка (рост РЕР, снижение ЕТ, АТ, АТ/ЕТ). Отмечена достоверная тенденция к увеличению толщины межжелудочковой перегородки и диаметра левого предсердия. Вентиляционные изменения у больных этой подгруппы характеризуются достоверным снижением ЖЕЛ, значительным уменьшением значений ОФВ<sub>1</sub> и МОС<sub>50-75</sub>, подтверждающих роль рестриктивно-обструктивных изменений в патогенезе легочной гипертензии и изменений внутрисердечной гемодинамики.

У больных с III стадией пылевого бронхита все указанные изменения нарастают. Снижалось ЕТ на 30 % по сравнению с показателями здоровых лиц, что свидетельствовало об уменьшении его систолической функции на фоне легочной гипертензии.

Исследовав функцию левого желудочка, установили, что фракция выброса и сердечный индекс у обследованных больных существенно не изменялись, что свидетельствует о сохраненной сократительной способности миокарда левого желудочка. Диастолическая функция левого желудочка по данным исследования трансмитрального кровотока была снижена: снижались показатели (меньше 1) отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка (Е) к скорости кровотока во время систолы предсердий (А). Выявленные признаки диастолической дисфункции левого желудочка, очевидно, связаны с замедлением релаксации и ухудшением пассивно-эластических свойств сердца. Авторы [2] связывают генез диастолической дисфункции левого желудочка при обструктивных заболеваниях легких с нарушением межжелудочкового взаимодействия. Повышенное легочное сосудистое сопротивление может ограничивать легочный кровоток и приток крови к левому предсердию.

Можно предположить, что более выраженные изменения гемодинамики, частое развитие легочной гипертензии при пылевом бронхите II и III стадии определяют развитие у этой категории больных легочного сердца. Прогрессирующая гипоксия приводит к вазоконстрикции, гипоксическим, а также инфекционно-токсическим поражениям миокарда с прогрессированием структурно-функциональных нарушений миокарда [3, 4].

У больных силикозом с сопутствующим хроническим бронхитом выявлено повышение среднего давления в легочной артерии, достоверное увеличение РЕР, снижение ЕТ и АТ, а также изменение коэффициентов РЕР/ЕТ и АТ/ЕТ, характеризующих степень перегрузки правого желудочка.

У больных пылевым бронхитом II–III стадии в сравнении с больными I-й группы отмечено достоверное нарастание СрДЛА, а также ускорение кровотока в легочной артерии, характеризовавшееся ростом  $V_{max}$ , и дальнейшее снижение времени достижения АТ (p<0,05).

Прогрессирование дыхательной недостаточности определяет выявленные нарушения гемодинамики.

#### Выводы

1. Нарушение легочной вентиляции, обусловленное интерстициальным фиброзом и расстройством бронхиальной проходимости, является одним из основных патофизиологических механизмов формирования хронического легочного сердца.

2. Для своевременного выявления ранних признаков нарушения легочного кровотока и морфофункциональных изменений правых отделов сердца наиболее информативен метод доплерэхокардиографии.

3. У больных с профессиональной патологией легких уже на ранних стадиях заболевания выявляются синдром легочной гипертензии и перегрузки правых отделов сердца, степень и выраженность которых связана с уровнем рестриктивных и обструктивных нарушений.

Перспективой дальнейших исследований является сравнительный анализ доплероэхокардиографических показателей у рабочих

различных профессиональных групп машиностроения.

#### Список литературы

1. Пылевой бронхит; Под ред. Ю.И. Кундиева, Е.П. Краснюк. К.: Здоров'я, 1990. 152 с.
2. Гаверисюк В.К., Ячник А.И. Хроническое легочное сердце. К., 1997. 96 с.
3. Кароли Н.А., Ребров А.П. Легочная гипертензия и состояние правых отделов сердца у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2003; 2: 56–62.
4. Орлов Л.Л., Воробьев Л.П., Маев И.В. и др. Оценка гипертензии малого круга кровообращения у больных неспецифическими заболеваниями легких методом доплерографии. Клиническая медицина 1995; 5: 44–47.

#### ДОПЛЕРЕХОКАРДИОГРАФІЧНА ОЦІНКА КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ У РОБІТНИКІВ ЛИВАРНИХ ЦЕХІВ ІЗ ПРОФЕСІЙНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ

**В.П. Брикалін**

Обстежено 146 працівників ливарних цехів у віці від 48 до 60 років із професійними захворюваннями органів дихання: силікозом і пиловим бронхітом. Встановлено, що на ранніх стадіях професійної патології легень виявляється синдром легеневої гіпертензії й перевантаження правих відділів серця. Ступінь і виразність змін легеневого кровотоку та морфофункціональних змін правих відділів визначаються рівнем рестриктивних і обструктивних порушень.

**Ключові слова:** професійна патологія легень, доплерокардіографія, кардіогемодинаміка.

#### DOPPLERECHOCARDIOGRAPHIC ESTIMATION OF CARDIOHEMODYNAMICS OF FOUNDRIES WORKERS WITH OCCUPATIONAL PULMONARY DISEASES

**V.P. Brykalin**

We have examined 146 workers of foundries, aged 48–60 years with occupational pulmonary diseases: silicosis and dust bronchitis. It was determined, that syndrome of pulmonary hypertension and overwork of right heart are revealed at the early stages of occupational pathology of lungs. Degree and expressness of changes in pulmonary circulation blood current and morphofunctional changes are determined of the level of restrictive and obstructive disorders.

**Key words:** occupational pulmonary diseases, dopplerechocardiography, cardiohemodynamics.

Поступила 04.11.03

## СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ

**А.Е. Лукьяненко, Д.А. Романов\***

*Харьковская медицинская академия последипломного образования  
\*Харьковский НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний*

В целях исследования состояния вегетативной регуляции у проходчиков были обследованы 160 рабочих и 40 лиц контрольной группы. Выявлено, что диагностическая значимость нарушений вегетативной регуляции повышалась при использовании холодной провозки. Состояние вегетативной системы у рабочих виброопасных профессий является одним из прогностических критериев ранней диагностики вибрационной болезни.

**Ключевые слова:** вегетативная регуляция, вибрационная болезнь, ранняя диагностика.

Своевременная диагностика профессиональных заболеваний, в частности вибрационной патологии, в целях предотвращения их развития является проблемой большой социально-экономической значимости и требует применения неординарных подходов. В общей структуре профессиональной заболеваемости данная патология по Украине занимает одно из ведущих мест — 13 % [1]. Очевидно, что эф-

фективность ранней диагностики вибрационной болезни прямо связана с успешностью проведения в дальнейшем профилактики и лечения этого весьма распространенного заболевания. Поэтому в данном направлении изучаются возможности применения самых разнообразных методов инструментальной диагностики, включая стимуляционную электромиографию, динамику температурных

карт, микроциркуляторные сдвиги и пр. В этом ряду, как отмечается в публикациях последних лет [2–4], важное место занимают исследования вегетативных сдвигов в организме человека, которые происходят во взаимосвязи с нервно-мышечными, церебральными и гемодинамическими нарушениями у пациентов с вибрационной болезнью. У данных лиц отмечаются выраженные вегетативные нарушения как на периферическом, так и на надсегментарном уровнях с заинтересованностью церебральных, кардиоваскулярных и в меньшей степени — дыхательной и пищеварительной систем. Ранние признаки генерализации вегетативных нарушений проявляются нейрососудистыми расстройствами не только в верхних, но и в нижних конечностях, причем все выявленные вегетативные нарушения носят прогрессирующий характер [5].

В нашем исследовании мы сосредоточили усилия на поиске объективных и легко верифицируемых нарушений вегетативной регуляции у рабочих виброопасных профессий, которые могли бы дополнить набор критериев ранней диагностики этого заболевания. Повысить эффективность диагностической значимости нарушений вегетативной регуляции предполагалось путем использования холодной провокации с дальнейшей регистрацией температуры кожи, чья достоверность может достигать 90 % [6]. Вместе с тем сам по себе данный метод действенен в случае уже развившегося заболевания и нуждается в привлечении дополнительных данных, которые и могли бы предоставить исследования состояния вегетативной регуляции у рабочих виброопасных профессий.

Основная цель проведенных исследований — выявить возможность применения данной методики исследований для ранней доклинической диагностики вибрационной патологии.

**Материал и методы.** Обследовано 160 рабочих виброопасной профессии (проходчики) горнорудного предприятия, которые работали с перфораторами типа ПР-27. Параметры локальной вибрации на рукоятке превышали предельно допустимые уровни по виброскорости на 15дБ и по виброускорению — на 13дБ. Локальная вибрация, создаваемая перфораторами, носила сложный характер, и ее спектр охватывал диапазон до 1000 Гц.

У 65 проходчиков на основании неврологического осмотра и статуса, параклинических исследований (измерение болевой чувствительности, паллестезиометрии, динамометрии, капилляроскопии и др.) был установлен диагноз «вибрационная болезнь». Средний возраст рабочих составлял (35,2±2,6) лет; время контакта рабочих с виброопасным инстру-

ментом — (12,3±1,8) лет. В контрольную группу вошло 40 рабочих аналогичного возраста и профессионального стажа работы, не контактировавших с локальной вибрацией (механики, электрики, слесари и др.).

При холодной пробе использовали электротермометр ТЕМП-60, с помощью которого вначале измеряли исходную температуру кожи на внутренней поверхности среднего пальца руки. Затем кисть доминирующей руки охлаждали в течение 10 мин холодной водой с температурой 10 °С, после чего измеряли температуру указанной области сразу после окончания пробы и с интервалами 5, 10 и 15 мин.

Для оценки состояния вегетативной нервной системы использовали метод интервалокардиографии, осуществляемый с помощью ритмокардиоскопа РКС-01. На фото пленке в виде отдельных точек фиксировали интервалы R–R, распределение которых по экрану позволяло судить о состоянии вегетативной регуляции испытуемых на тех или иных этапах холодной адаптации. Полученные в ходе ритмокардиоскопических исследований паттерны распределения интервалов R–R отличались значительным разнообразием, вследствие чего нами для их анализа были использованы коды, соответствующие тем или иным паттернам распределения. Так, отсутствие изменений исходной ритмокардиограммы (РКГ) при осуществлении холодной пробы кодировалось как 1; изменение конфигурации совокупности точек РКГ — 2; расширение площади, занимаемой точками, — 3; сужение — 4; смещение в сторону увеличения интервалов — 5; смещение в сторону уменьшения интервалов — 6; появление выбросов — 7. При этом коды 2 и 7 свидетельствовали об изменении регуляторных влияний вегетативной нервной системы; 3 и 5 — об усилении парасимпатических влияний; 4 и 6 — симпатических. Сочетание тех или иных кодов давало следующую информацию о состоянии вегетативной сферы: 2–7 — регуляторные влияния; 3–5 — парасимпатические влияния; 4–6 — симпатические влияния; 3–6 — смешанные влияния; 2–5 — регуляция преимущественно по парасимпатическому типу; 2–4 и 2–6 — регуляция преимущественно по симпатическому типу. Возможны были и более сложные сочетания кодов РКГ.

Результаты исследований обработаны с помощью методов математической статистики.

**Результаты и их обсуждение.** У испытуемых контрольной группы (I группа) конфигурация исходной РКГ в половине наблюдений соответствовала смешанному типу регуляции сердечной деятельности с преобладанием симпатико-адреналовых влияний (таблица). В 41,7 % случаев при нормотоническом типе

## Распределение типов регуляции сердечной деятельности у рабочих виброопасных профессий

Тип регуляции сердечной деятельности	Контрольная группа (n=40)		Проходчики в целом (n=160)		Проходчики с диагнозом вибрационной болезни (n=65)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Смешанный с преобладанием симпатико-адреналовых влияний	20	50	52	32,5	24	36,9
Нормотонический с преоблада- нием симпатических влияний	17	42,5	92	57,5	32	49,2
Симпатико-тонический	3	7,5	16	10,0	9	13,9

преобладали симпатические влияния, а в 8,3 % — тип регуляции сердечной деятельности мог быть определен как симпатико-тонический. У проходчиков в целом (II группа) представленность указанных типов РКГ составляла соответственно 32,7; 57,7 и 9,6 %, а у лиц с вибрационной болезнью (III группа) — 37,1; 48,6; 14,3 %. Следовательно, вибрационный фактор приводит к существенному усилению ваготонических влияний. Однако в случае клинически обнаруживаемых проявлений вибрационной болезни симпатическое звено вегетативной нервной системы вновь активируется.

Изменения РКГ в результате холодовой пробы были весьма разнообразными, о чем говорило общее количество кодов — 20. В контрольной группе сразу после пробы в 10 (25,0 %) случаев наблюдалось усиление симпатических влияний или же изменения паттерна РКГ отсутствовали (также 25,0 %). Во II группе в 44 (27,5 %) случаев наблюдалось лишь изменение конфигурации паттерна, что расценивалось нами как отражение активации регуляторных процессов в вегетативной нервной системе. В III группе преобладающим ответом на действие холода со стороны регуляторных механизмов сердечной деятельности оказалось усиление парасимпатических влияний — 17 (26,2 %) наблюдений.

На 5-й минуте в контрольной группе в 13 (32,5 %) случаев изменения РКГ отсутствовали, во II группе по-прежнему преобладали регуляторные влияния — 38 (23,75 %) проходчиков, а в III группе разнообразие ответов было настолько велико, что преобладающий тип (усиление парасимпатического тонуса) наблюдали в 10 (15,4 %) случаев.

На 10-й минуте в контрольной группе усиливались регуляторные влияния (10 чел., 25,0 %), равно как во II (32 и 20 % соответственно) и в III (15,0 и 23,1 % соответственно) группах. Следует также отметить, что в III груп-

пе, как и в других, но уже у 13 (20,0 %) проходчиков наблюдалась активация парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

К 15 мин после холодовой провокации в контрольной группе в 20 (50 %) наблюдений отсутствовали какие-либо изменения паттерна РКГ. Во II группе в равном количестве случаев (по 20 %) были представлены коды, свидетельствовавшие либо о регуляторных влияниях, либо об усилении парасимпатического тонуса. В III группе преобладающим типом остался паттерн, соответствующий активации ваготонических влияний, — в 21 (32,3 %) наблюдений.

## Выводы

1. Холодовая проба является мощным активатором системы вегетативной регуляции, причем у лиц, подверженных воздействию вибрации, типы реагирования регуляторных механизмов сердечной деятельности существенно отличались от обнаруженных в контрольной группе.

2. Холодовая проба позволяет демаскировать значительное усиление и высокую лабильность парасимпатического тонуса у рабочих, у которых установлен диагноз вибрационной болезни.

3. Активация парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в условиях воздействия локальной вибрации и при значительном профессиональном стаже работы в дальнейшем может сопутствовать формированию вибрационной болезни или же входить в число патогенетических факторов ее развития.

4. В качестве наиболее раннего информативного диагностического критерия доклинических форм вибрационной болезни у работников виброопасных профессий может быть предложено усиление парасимпатических влияний непосредственно после окончания холодовой провокации с сохранением данного эффекта в отставленном периоде.

## Список литературы

1. Лукьяненко А.Е., Кашин Л.М. Вибрационная болезнь: Уч. пособие для врачей. Харьков, 2003. 39 с.
2. Ильина М.И., Образцова Р.Г., Широков В.А., Самохвалова Г.Н., Грановская М.А. Сегментарные вегетативные нарушения у больных вибрационной болезнью от воздействий локальной вибрации. Медицина труда и промышленная экология 1999; 2: 20–23.

3. Шевцова В.М. Физиологические механизмы формирования адаптационно-компенсаторного процесса при воздействии локальной вибрации в сочетании с шумом и пылью. Медицина труда и промышленная экология 2000; 2: 18–23.

4. Гоголева О.И., Малютина Н.Н. Механизмы нарушения гомеостаза, индуцированного стресс-вибрационным повреждением. Медицина труда и промышленная экология 2000; 4: 20–25.

5. Любченко П.Н., Яншина Е.Н. Состояние вегетативной нервной системы у больных вибрационной болезнью. Медицина труда и промышленная экология 2001; 6: 15–20.

6. Niioka T., Kojima J., Kaji H., Saito C. Diagnostic method for the vibration syndrome with special reference to finger skin temperature and vibratory sense threshold. Scand. J. Work, Environ and Health. 1986; 124: 251–259.

#### СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ЯК ДІАГНОСТИЧНИЙ КРИТЕРІЙ ВІБРАЦІЙНОЇ ХВОРОБИ

*А.Е. Лукьяненко, Д.А. Романов*

З метою дослідження стану вегетативної регуляції у прохідників було обстежено 160 робітників та 40 осіб контрольної групи. Виявлено, що діагностичне значення порушень вегетативної регуляції збільшувалося при використанні холодової провокації. Стан вегетативної системи у робітників вібронебезпечних професій виявляється одним з прогностичних критеріїв ранньої діагностики вібраційної хвороби.

**Ключові слова:** вегетативна регуляція, вібраційна хвороба, рання діагностика.

#### STATE OF VEGETATIVE REGULATION AS DIAGNOSTIC CRITERIA OF VIBRATION DISEASE

*A.Ye. Lukyanenko, D.A. Romanov*

To study of state of vegetative regulation in shaftmen 160 workers and 40 persons of the reference group underwent examination. It was found that diagnostic importance of vegetative regulation impairments increased when cold provocation was used. State of vegetative system in workers of vibrato-hazardous professions is one of prognostic criteria of early diagnostics of the vibration disease.

**Key words:** vegetative regulation, vibration disease, early diagnostics.

*Поступила 28.11.03*

## ПЕДИАТРИЯ

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ  
ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ  
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА  
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕСТОВ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

*А.С. Сенаторова, Е.А. Ризга, Е.В. Омельченко, А.Д. Бойченко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Обследовано 48 детей в возрасте от 3 до 16 лет, которые перенесли хирургическую коррекцию врожденных пороков сердца. Срок послеоперационного катамнеза — от 1 года до 13 лет. Контрольную группу составили 39 здоровых детей. Изучено функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей после хирургической коррекции врожденных пороков сердца в отдаленном периоде с помощью тестов с физической нагрузкой (велоэргометрии и теста с 6-минутной ходьбой). Установлено, что велоэргометрия является наиболее чувствительным методом для определения толерантности к физической нагрузке у детей. У 93,7 % детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца, выявлено снижение уровня физической работоспособности.

**Ключевые слова:** дети, хирургическая коррекция врожденных пороков сердца, отдаленный период, велоэргометрия.

Отечественная кардиохирургия приобрела большой теоретический и практический опыт, доказав эффективность хирургического лечения врожденных пороков сердца (ВПС) [1, 2]. Динамическое наблюдение за такими детьми позволяет анализировать клинические и адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы в послеоперационный период, особенно с использованием тестов с физической нагрузкой. Известно, что тесты с физической нагрузкой индуцируют ишемию миокарда различной степени выраженности. Среди таких тестов развитие средневыраженной и среднепродолжительной ишемии миокарда индуцирует велоэргометрия (ВЭМ) в вертикальном положении [3–5]. Более того, данный метод позволяет установить адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы как в ближайшие, так и в отдаленные периоды после хирургической коррекции врожденных пороков сердца [6, 7].

Цель исследования — изучить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей после хирургической коррекции ВПС в отдаленном периоде с помощью тестов с физической нагрузкой.

**Материал и методы.** Обследовано 48 детей в возрасте от 3 до 16 лет, которым была произведена хирургическая коррекция ВПС и 39 здоровых школьников, которые составили контрольную группу. Срок после операции составлял от 1 года до 13 лет. Среди них с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) — 14 (29,2 %), с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) — 13 (27,1 %), с болезнью Фалло — 6 (12,5 %), с комбинированными ВПС — 7 (14,6 %), с открытым артериальным протоком (ОАП) — 3 (6,2 %), с коарктацией аорты (КоАо) — 3 (6,2 %), с аномальным дренажем легочных вен — 1 (2,1 %), с транспозицией магистральных сосудов — 1 (2,1 %). При поступлении в стационар 22 (45,8 %) детей не имели жалоб, 26 (54,2 %) детей жаловались на боль в области сердца после физической нагрузки, 6 (12,5 %) — на приступы сердцебиения, 7 (14,6 %) — на головные боли, 5 (13,5 %) — на одышку после физической нагрузки, повышенную утомляемость, 11 (22,9 %) — на слабость. Все дети имели ограничение физической нагрузки, так как были освобождены от занятий физвоспитанием. Чаще всего жалобы высказывали пациенты, которые перенесли хи-

рургическое вмешательство по поводу болезни Фалло и комбинированных пороков сердца.

Перед проведением проб с физической нагрузкой все дети прошли полное клинико-инструментальное обследование. Основными методами исследования были ВЭМ и 6-минутный тест с ходьбой. Шестиминутный тест с ходьбой проводили 48 больным, из них 40 обследуемым — ВЭМ. Остальные 8 детей имели противопоказания к проведению ВЭМ (возраст до 5 лет, сложные нарушения ритма сердца, вторичный инфекционный эндокардит, сердечная недостаточность).

ВЭМ проводили на аппарате «ВЭМ» (Украина) в положении сидя с частотой педалирования  $0,66-1,00 \text{ с}^{-1}$ . Начальная мощность нагрузки равна  $0,5 \text{ Вт/кг}$ , на каждой ступени нагрузку увеличивали на  $0,5 \text{ Вт/кг}$ . Продолжительность каждой ступени составляла 3 мин. На каждой ступени нагрузки определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (САД и ДАД) и регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ). Регистрацию электрокардиограммы осуществляли на аппарате «Bioset-600» (Германия). Критерием прекращения проведения ВЭМ было достижение «порогового» уровня нагрузки (субъективных жалоб больного, изменений на ЭКГ и неадекватной реакции АД).

Шестиминутный тест с ходьбой предусматривает хождение по больничному коридору в течение 6 мин с определением ЧСС, артериального давления до и после пробы с измерением пройденного расстояния. По данным литературы (Л.Г. Воронков, 2002), 6-минутный тест используется у взрослых. Нами предпринята попытка использования теста у детей. Для сравнения показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы использовали данные, полученные при проведении 6-минутного теста 39 здоровым нетренированным детям школы г. Харькова, не имеющим кардиальных жалоб. При проведении 6-минутного теста нормальной считалась дистанция 420–500 м, преодолеваемая пациентом за 6 мин с измерением частоты ЧСС, САД и ДАД до и после нагрузки.

**Результаты и их обсуждение.** Все обследуемые дети были разделены на четыре группы: I — 5 (12,5 %) детей, выполнивших максимальную нагрузку; II — 16 (40 %) обследованных, выполнивших три ступени нагрузки; III — 10 (25 %) детей, выполнивших две ступени нагрузки; и IV — 9 (22,5 %), выполнивших одну ступень нагрузки.

Средний возраст детей I группы —  $(13,4 \pm 2,6)$  года. Срок послеоперационного периода составил 6–10 лет; в среднем  $(8,6 \pm 1,9)$  лет. Среди обследованных 2 человека после коррекции ДМЖП и 3 — после пластики ДМПП. У 2 из

5 детей после выполнения последней ступени нагрузки появилась одышка, что, возможно, связано с детренированностью. Изменения на ЭКГ наблюдались у 3 из 5 детей, выполнивших первые ступени нагрузки, в виде замедления атриовентрикулярной проводимости (1), появления внутрижелудочковой блокады (1), элевации сегмента ST на 2 мм и двухфазный зубец T (1). Гипертонический (систолю-диастолический) вариант реакции гемодинамики на физическую нагрузку отмечался у одного ребенка 7 лет (АД —  $150/72 \text{ мм рт. ст.}$ ), оперированного по поводу ДМЖП.

Средний возраст детей II группы составил  $(12,1 \pm 2,5)$  лет. Давность оперативного лечения составила от 1 года до 13 лет —  $(7,31 \pm 4,14)$  лет. 7 детей данной группы прооперированы по поводу ДМЖП, 5 — по поводу ДМПП, 2 — по поводу открытого артериального протока и 2 — по поводу коарктации аорты. У детей данной группы ВЭМ была прекращена вследствие субъективных жалоб на усталость и затрудненное дыхание (5), боли в икроножных мышцах (5), кардиалгии (2), одышку (1). У 2/3 пациентов зарегистрированы изменения на ЭКГ. Обнаружены патологический зубец T у 5 детей, элевация сегмента ST на 2 мм у 4 больных, неполная блокада правой ножки пучка Гиса у 1 ребенка. У 2 детей проба прекращена из-за неадекватной реакции АД, восстановление которого не произошло на 10-й минуте отдыха, а у 5 — вследствие изменений на ЭКГ (отрицательный зубец T, элевация сегмента ST) при отсутствии жалоб.

Средний возраст больных III группы составил  $(11,50 \pm 3,14)$  лет. Срок послеоперационного периода был в среднем  $(4,90 \pm 1,97)$  лет. Необходимо отметить, что поводом для операции у 2 детей были — ДМЖП, у 4 — ДМПП, анатомически более сложные пороки, чем у детей предыдущих групп: тетрада Фалло — у 2 детей, транспозиция магистральных сосудов — у 1 обследуемого, аномальный дренаж легочных вен — у 1 ребенка. Все обследуемые (10) предъявляли жалобы на боли в нижних конечностях, ощущение сердцебиения и пульсации в височной области, а у 1 ребенка на первой ступени ВЭМ развилось чувство страха. При ЭКГ-исследовании у 3 пациентов имела место неполная блокада правой ножки пучка Гиса, а у 1 ребенка (состояние после коррекции тетрады Фалло) во время проведения ВЭМ была зарегистрирована полная блокада правой ножки пучка Гиса. У 3 больных регистрировались депрессия сегмента ST более 4 мм, у 2 — инверсия зубца T, у 3 — увеличение амплитуды зубца R. Гипотонический (снижение диастолического АД при нагрузке более чем на  $20 \text{ мм рт. ст.}$ ) вариант реакции гемодинамики на физическую нагрузку отмечался

у 2 детей, которым произведена хирургическая коррекция по поводу тетрады Фалло и ДМПП.

IV группа представлена детьми, прооперированными по поводу ДМПП (1), тетрады Фалло (2) и комбинированных пороков сердца (6). Средний возраст детей —  $(10,40 \pm 3,28)$  лет, а длительность послеоперационного периода —  $(6,0 \pm 3,5)$  лет. Все дети данной группы при проведении ВЭМ предъявляли жалобы на боли в икроножных мышцах, одышку, кардиалгии, усталость, ощущение сердцебиения, головокружение. По данным ЭКГ, у 3 детей регистрировались депрессия сегмента ST, у 1 — увеличение амплитуды зубца R. У 2 больных с тетрадой Фалло отмечалась атриовентрикулярная блокада 1-й степени. При проведении ВЭМ у 2 детей имела место неадекватная реакция артериального давления на физическую нагрузку, проявляемая снижением диастолического давления до 45 мм рт. ст.

Средние показатели 6-минутного теста с ходьбой у здоровых детей, прооперированных по поводу ВПС, представлены в таблице.

*Показатели частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического давления у здоровых детей и детей, прооперированных по поводу ВПС, при выполнении 6-минутного теста с ходьбой*

Группа	Возраст, лет	ЧСС, уд./мин		САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.	
		покой	нагрузка	покой	нагрузка	покой	нагрузка
Здоровых детей	7–9 (n=19)	84,80±7,05	107,4±8,9	95,20±8,99	113,7±11,9	59,20±6,35	68,0±7,1
	10–13 (n=20)	77,50±2,22	112,3±7,9	101,6±4,7	120,2±10,2	57,10±2,02	70,3±8,1
Оперированных по поводу ВПС	5–9 (n=31)	79,4±10,1	88,6±18,4	94,1±10,7	57,5±5,6	99,8±16,8	57,2±12,8
	10–16 (n=17)	85,4±2,6	89,1±21,1	107,9±13,0	68,2±6,4	113,6±21,1	68,5±10,6

Как видно из таблицы, ЧСС, САД и ДАД у здоровых детей и детей, прооперированных по поводу ВПС, в одних и тех же возрастных группах не имеют существенных различий при проведении теста. Однако здоровые дети преодолевали дистанцию  $(518,0 \pm 72,8)$  м за 6 мин, а дети основной группы в возрасте 5–9 лет за такое же отведенное время проходили

дистанцию  $(378,1 \pm 84,1)$  м, в возрасте 10–16 лет —  $(427,2 \pm 119,7)$  м. Таким образом, при проведении теста с 6-минутной ходьбой существенных различий при оценке функциональной адаптации сердечно-сосудистой системы к физической нагрузке у больных с ВПС и здоровых детей не выявлено, в то время как по данным ВЭМ у 93,7 % обследованных с ВПС после хирургической коррекции выявлено снижение толерантности к физической нагрузке.

#### Выводы

1. По данным велоэргометрии у 93,7 % детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца в отдаленные сроки наблюдения, отмечалось снижение уровня физической работоспособности.

2. У 6,3 % детей установлена хорошая толерантность к физической нагрузке, у 4,2 % — удовлетворительная, у 70,7 % — сниженная, у 18,8 % больных — низкая. Сниженную и низкую толерантность к физической нагрузке имеют дети с анатомически сложными ВПС.

3. Велоэргометрия является более чувствительным методом, позволяющим определить толерантность к физической нагрузке у детей.

4. Все дети после коррекции врожденных пороков сердца нуждаются в проведении тестов с физической нагрузкой для решения вопроса их социально-медицинской адаптации и реабилитации.

#### Список литературы

1. Гусак В.К., Комісаров С.І., Загайнов М.Ю. та ін. Огляд оперативного лікування дітей з кардіохірургічною патологією. Педіатрія, акушерство та гінекологія 2002; 6: 54–55.
2. Зиньковський М.Ф. Хирургия врожденных пороков сердца. Достижения и нерешенные проблемы. Лікування та діагностика 1997; 2: 54.
3. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии. Кардиология 1995; 12: 90–93.
4. Peliccia P.A. Stress echocardiography: is there an optimal type of stress? J. Am. Soc. Echocardiogr. 1993; 6: 198–199.
5. Ryan T., Segar D.S., Sawada S.G. et al. Detection of coronary artery disease with upright bicycle exercise echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr. 1993; 6, 2: 186–197.

6. Дядык А.И., Багрий А.Д., Лебедь И.А. и др. Стресс-эхокардиография. Кардиология 1996; 2: 59–63.  
7. Давидович И.М., Скидан В.И., Мостовский В.Ю., Кузнецова И.А. Панангин и хлорид калия: сравнительная эффективность при проведении нагрузочных фармакологических проб у больных молодого возраста с миокардиодистрофией. Вестник аритмологии 2000; 16: 50–53.

**ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ПРИРОДЖЕНИХ ВАД СЕРЦЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ТЕСТІВ З ФІЗИЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ**

*Г.С. Сенаторова, О.О. Ріга, О.В. Омельченко, А.Д. Бойченко*

Обстежено 48 дітей у віці від 3 до 16 років, які перенесли хірургічну корекцію природжених вад серця. Строк післяопераційного катамнезу — від 1 року до 13 років. Контрольну групу становили 39 здорових дітей. Вивчено функціональний стан серцево-судинної системи у дітей після хірургічної корекції природжених вад серця у віддаленому періоді за допомогою тестів з фізичним навантаженням (велоергометрії та тесту з 6-хвилинним ходінням). Встановлено, що велоергометрія є найбільш чутливим методом для визначення толерантності до фізичного навантаження у дітей. У 93,7 % дітей, прооперованих з нагоди природжених вад серця, визначено зниження рівня фізичної працездатності.

**Ключові слова:** діти, хірургічна корекція природжених вад серця, віддалений період, велоергометрія.

**ESTIMATION OF A FUNCTIONAL CONDITION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM AT CHILDREN AFTER SURGICAL CORRECTION OF CONGENITAL HEART DISEASES WITH USE OF TESTS WITH PHYSICAL LOADING**

*G.S. Senatorova, O.O. Riga, O.V. Omelthenko, A.D. Boytchenko*

The 48 children in the age since from 3 till 16 years, which have transferred surgical correction of congenital heart diseases. The term from of postoperative catamnesis is 1 to 13 years. The control group consists of 39 health children. The functional condition of cardiovascular system at children after surgical correction congenital heart diseases in the remote period with the help of tests with physical loading (bicycle ergometric and the test with 6-minute walking) is investigated. It is established, that bicycle ergometric is more sensitive method for definition of tolerance to physical loading at children. In 93,7 % children was establishing decreasing of level physical loading.

**Key words:** children, surgical correction of the congenital heart diseases, the remote period, bicycle ergometric.

*Поступила 05.01.04*

# НЕВРОЛОГИЯ

## ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

*И.А. Григорова, Е.Г. Дубенко, Е.В. Лекомцева*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Приведены данные, касающиеся содержания прогестерона, эстрадиола и тестостерона у больных эпилепсией в межприступный период. Результаты обследования пациентов свидетельствуют об изменении функционального состояния гипофизарно-гонадной системы у больных эпилепсией. Показано, что у женщин отмечается снижение содержания прогестерона во вторую фазу менструального цикла и повышение уровня эстрогенов во второй фазе цикла на фоне неизменного содержания тестостерона. У мужчин с эпилепсией наблюдается повышение уровня общего тестостерона в межприступный период.

**Ключевые слова:** эпилепсия, эстрогены, прогестерон, тестостерон.

Эндокринные расстройства при эпилепсии вызывают тяжелые нарушения социальной и семейной адаптации пациентов. Степень выраженности и характер нейроэндокринных расстройств зависят от пола и функционального состояния гипофизарно-гонадной системы [1]. Вопрос, касающийся содержания половых стероидных гормонов в сыворотке крови больных эпилепсией, является принципиально важным с точки зрения патогенеза, диагностики и медикаментозной коррекции нейроэндокринных нарушений.

По данным литературы, функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы при эпилепсии у женщин оказалось неоднородным. Авторы [2] указывают на то, что у всех больных эпилепсией женщин отмечается значительное снижение концентраций как эстрогенов, так и прогестерона по сравнению с их концентрацией в контрольной группе, причем данные биохимические изменения больше выражены у женщин с катамениальной (менструальной) эпилепсией [3, 4]. В работах [5, 6] показана недостаточная продукция прогестерона во вторую фазу менструального цикла. Согласно сообщениям других исследователей у женщин с катамениальной эпилепсией и некатамениальными эпилептическими приступами наблюдается недостаточность лютеиновой фазы с низкой концентрацией прогестерона и увеличением концентраций эстрогенов в фолликулярную фазу менст-

руального цикла [1, 7]. Исследование авторов [4, 8] выявило снижение концентраций эстрогенов и прогестерона в сыворотке крови в лютеиновую фазу менструального цикла у женщин с катамениальной эпилепсией.

Патогенетические механизмы влияния половых гормонов на судорожную активность головного мозга изучены недостаточно.

Показано, что высокое сродство половых стероидных гормонов определяется к потенциально эпилептогенным областям головного мозга: амигдале и гиппокампу, предполагается непосредственное их действие на нейрональные мембраны [9, 10]. Эстрогены возбуждают мозговые клетки этих регионов мозга, что может приводить к припадкам. Напротив, прогестерон может ингибировать или предотвращать развитие припадков [11].

Экспериментальными исследованиями [11, 12] показано, что специфические внутриклеточные цитозоловые рецепторы для эстрогенов находятся в гипофизе, гипоталамусе, коре и структурах лимбической системы эмбриона человека независимо от половой принадлежности. Еще более широко представительство эстрадиоловых рецепторов выявлено в подкорковых образованиях, локализованных преимущественно в лимбических и гипоталамических структурах [13]. Регионарное распределение и аккумуляция эстрогенов и прогестерона в мозге различны. Так, концентрация прогестерона максимальна в сред-

нем мозге, несколько меньше в гипоталамусе, церебральной коре и гиппокампе [12, 13].

Большинство публикаций, в которых рассматривается исследование нейроэндокринных расстройств у мужчин с эпилепсией, посвящено изучению метаболизма тестостерона [1–3]. Нарушение обмена тестостерона у мужчин с эпилепсией обнаружили D.M. Krester et al. [14]. Авторы изучали половые функции и метаболизм андрогенов у мужчин с полиморфными эпилептическими приступами (возраст 20–45 лет). В ходе исследования было констатировано снижение экскреции с мочой андростерона и дегидроэпиандростерона, достоверное по сравнению с контрольной группой здоровых.

Исследования по определению содержания эстрогенов и прогестерона в сыворотке крови у мужчин с эпилепсией единичны. Согласно наблюдению авторов [2, 7], содержание эстрогенов в крови у мужчин с генерализованными судорожными приступами не отличается от такового у здоровых людей. Аналогичные результаты получили другие исследователи у больных с полиморфными эпилептическими приступами [15, 16].

Цель работы — изучить особенности функционального состояния гипофизарно-гонадной системы у больных эпилепсией мужчин и женщин.

**Материал и методы.** Обследовано 145 больных эпилепсией, из них 87 мужчин 16–55 лет и 58 женщин 18–40 лет. Длительность заболевания на момент обследования варьировала от 2–3 мес до 10 лет и более. У всех больных определяли содержание половых стероидных гормонов в сыворотке крови — эстрадиола, прогестерона и тестостерона. С этой целью были использованы стандартные коммерческие наборы для иммуноферментного и иммунорадиомеретрического определения гормонов в сыворотке крови человека. Уровень гормонов определяли согласно приложенным инструкциям. Забор крови осуществляли натощак утром с 8 до 9 ч, полученную сыворотку хранили при температуре  $-22^{\circ}\text{C}$  для последующего одномоментного анализа.

Гормональные исследования у женщин проводили двукратно в дни наиболее характерных гормональных изменений: в середине фолликулярной фазы, что соответствовало 5–

8-му дню менструального цикла (соответственно I обследованию), и в середине лютеиновой фазы —  $(21 \pm 2)$  дня при 25–28-дневном менструальном цикле (II обследование).

Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых лиц: 15 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет и 15 женщин в возрасте от 20 до 35 лет — с благоприятной наследственностью и отсутствием нейроэндокринной патологии.

**Результаты и их обсуждение.** Согласно классификации ВОЗ, все больные были отнесены к следующим возрастным группам:

- 1-я — юношеский возраст (от 16 до 21 года);
- 2-я — зрелый период:
  - 1-й зрелый период (от 22 до 35 лет);
  - 2-й (от 36 до 49 лет);
  - 3-й (от 50 до 55 лет).

Распределение больных по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, максимальное количество мужчин было отмечено в третьей возрастной группе, а максимальное количество женщин — во второй.

Большинство больных получало антиконвульсивную терапию препаратами «Карбамазепин» (финлепсин, тегретол) в дозе 200 мг в сутки в 2–4 приема, «Дифенин» (фенитоин) в дозе 100 мг в сутки в 2–3 приема, «Депакин» (конвулекс) в дозе 300 мг в сутки в 1–2 приема.

Полученные результаты о содержании половых стероидных гормонов свидетельствуют о значительных изменениях функционального состояния гипофизарно-овариальной системы у женщин и гипофизарно-тестикулярной системы у мужчин с разными типами эпилептических припадков. Систематизация клинических проявлений заболевания осуществлялась на основе Международной классификации эпилепсии: 62 (42,76 %) больных генерализованной эпилепсией составили I клиническую группу, а 83 (57,24 %) больных с локально обусловленной эпилепсией (парциальной) — II клиническую группу.

Данные исследования показали, что у мужчин с эпилепсией наблюдается повышение содержания общего тестостерона в крови и неизменное содержание эстрогенов и прогестерона. Одной из причин повышения уровня общего тестостерона в крови у мужчин, яв-

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

Возрастные группы	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
16–21 год	16	11,03	11	7,58	27	18,62
22–35 лет	21	14,48	33	22,75	54	37,24
36–49 лет	32	22,06	14	9,65	46	31,72
50–55 лет	18	12,41	—	—	18	12,41

ляется влияние противоэпилептических препаратов на процессы метаболической трансформации гормона в печени. Длительный прием антиконвульсантов способствует тому, что гормоны быстрее метаболизируются в печени с образованием неактивных форм, что приводит к повышенному распаду свободного тестостерона и снижению его концентрации в крови.

Одной из причин увеличения содержания общего тестостерона в крови у мужчин с эпилепсией может быть повышение связывания данного гормона с секс-гормонсвязывающим глобулином (СГСГ). Как известно, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин увеличивают синтез СГСГ и содержание СГСГ в сыворотке крови у мужчин с эпилепсией на фоне приема указанных антиконвульсантов значительно повышено. По мнению авторов [15], повышение уровня СГСГ в крови приводит к снижению содержания свободного тестостерона и повышению содержания общего тестостерона.

Получено, что у женщин с эпилепсией в межприступном периоде во второй фазе цикла наблюдается снижение концентрации прогестерона, который, по данным экспериментальных исследований, оказывает антиконвульсогенное действие. Пониженное содержание прогестерона во второй фазе менструального цикла приводит к увеличению эстроген/прогестеронового коэффициента. По всей видимости, это может быть одной из причин учащения эпилептических припадков в этом периоде у женщин. У пациенток с эпилепсией наблюдается достоверное повышение концентрации эстрадиола во вторую лютеиновую фазу менструального цикла.

Патогенетическая интерпретация полученных результатов исследования такова: ги-

перэстрогемии и гипопрогестеронемии лютеиновой фазы менструального цикла соответствует нескольким патогенетическим моделям гормональных изменений у женщин с эпилепсией. Считается, что формирование эпилептического очага в височных структурах головного мозга органофункциональных изменений в эпилептогенных областях головного мозга — амигдале и гиппокампу — приводит к повышенной реактивности цитозоловых гормональных рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы на различные гормональные воздействия. Реализация эпилептического припадка с последующей реорганизацией функций мозга и формированием детерминантной структуры становится возможной с началом циклического выделения стероидных женских половых гормонов как разрешающего фактора.

Результаты исследования и статистической обработки данных приведены в табл. 2 и 3.

Таким образом, эпилепсия часто сочетается с нарушением функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, что необходимо учитывать различным специалистам: невропатологам, эндокринологам, гинекологам.

У женщин с эпилепсией наблюдается достоверное повышение концентрации эстрадиола в лютеиновую фазу менструального цикла и достоверное понижение уровня прогестерона во вторую фазу цикла. Таким образом, наиболее значимое отклонение от контрольных величин наблюдается во второй фазе цикла.

У мужчин с эпилепсией отмечается достоверное повышение уровня общего тестостерона на фоне неизменного содержания прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови в межприступный период.

Таблица 2. Содержание тестостерона, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови у больных эпилепсией мужчин

Группа обследованных	Тестостерон, нмоль/л	Эстрадиол, пмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
I	24,28±1,53*	122,87±38,51	2,54±1,58
II	26,16±2,08*	149,56±47,88	2,82±1,44
Контрольная	18,64±2,27	80,75±6,28	1,31±1,02

\* p<0,05.

Таблица 3. Динамика содержания эстрадиола, прогестерона и тестостерона у женщин с эпилепсией в зависимости от фазы менструального цикла

Группа обследованных	Эстрадиол, пмоль/л		Прогестерон, нмоль/л		Тестостерон, нмоль/л
	I обследование	II обследование	I обследование	II обследование	
I	335,06±97,19*	746,65±119,54	1,63±0,42	14,39±4,51*	1,81±0,59
II	391,98±102,57**	884,72±131,21	1,59±0,38	12,68±5,94*	1,74±0,53
Контрольная	184,68±39,54	389,15±70,48	2,46±0,35	28,6±4,84	1,42±0,76

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

В зависимости от выявленного гормонального профиля рекомендуется проводить симптоматическую коррекцию профиля половых стероидных гормонов (клофимен-цитрат, прегнин, тестенат). Коррекция гормо-

нального профиля половых стероидных гормонов позволяет повысить эффективность медикаментозного лечения эпилепсии у женщин и мужчин при проведении комплексной терапии.

### Список литературы

1. Бадалян Л.О., Темин П.А., Мухин К.Ю., Семенов П.А. Нейроэндокринные нарушения при эпилепсии и их гормональная коррекция (Обзор). Сов. медицина 1989; 10: 49–51.
2. Бадалян Л.О., Темин П.А., Мухин К.Ю. Гормонально-обменные проявления эпилепсии: диагностика и лечение: Метод. рекомендации. МЗ СССР. М., 1991. 18 с.
3. Бадалян Л.О., Темин П.А., Аметов А.С., Мухин К.Ю. Дискуссионные вопросы проблемы менструальной эпилепсии. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1998; 6: 120–123.
4. Власов П.Н. Катамениальная эпилепсия: клинические, электроэнцефалографические, гормональные и терапевтические аспекты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1993. 20 с.
5. Backstrom T. Epilepsy in women. Estrogen and progesterone plasma levels. Experiment 1976; 32, 2: 248–249.
6. Bonicelli U., Melis G.B., Paoletti A.M. Unbalanced progesterone and estradiol secretion in catamenial epilepsy. Epilepsy 1989; 3: 100–106.
7. Herzog A.G., Russell V., Vaitukaitis J.L., Gerschwind N. Neuroendocrine dysfunction in temporal lobe epilepsy. Arch. Neurol. 1982; 39, 3: 133–135.
8. Murri L., Bonucelli U., Melis G.B. Neuroendocrine evaluation in catamenial epilepsy. Funct. Neurol. 1986; 1, 4: 399–403.
9. Миротворская Г.Н., Полякова Н.Б., Хохлова В.А. Гистохимические изменения в ядрах переднего гипоталамуса при экспериментальном судорожном приступе. Эпилепсия (клиника, патогенез, лечение). М., 1982: 388–391.
10. Рыбникова Е.А., Ракицкая В.В., Шаляпина В.Г. Участие стриатума в центральной регуляции гормональной функции гонад. Рос. физиол. журн. 1999; 85, 4: 594–597.
11. Fountain N.B., Bear Jonathan. Responses of deep entorhinal cortex are epileptiform in an electrogenic rat model of chronic temporal lobe epilepsy. J. Neurophysiol. 1998; 80, 1: 230–240.
12. Amado D., Cavalherio E.A., Bentivoglio M. Epilepsy and hormonal regulation: the patterns of GnRH and galanin immunoreactivity in the hypothalamus of epileptic female rats. Epilepsy Res. 1993; 14: 149–159.
13. Weiland N.G. Estradiol selective regulates agonist binding sites on the N-methyl-D-aspartate receptor complex in the CA1 region of the hippocampus. Endocrinology 2003; 131, 2: 662–668.
14. Krestler D.M., McLachlan R.I., Robertson D.M. Control of spermatogenesis by follicle stimulating hormone and testosterone. Clinical Endocrinology and metabolisms 1992; 6: 335–354.
15. Эндокринология и метаболизм; Под ред. Д.Д. Бактера, А.Е. Бродуса. М.: Медицина, 1985. 459 с.
16. Zimmerman A.W. Hormones and epilepsy. Neurol. Clin. 1986; 4, 4: 853–861.

### ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГІПОФІЗАРНО-ГОНАДНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

*І.А. Григорова, Є.Г. Дубенко, Є.В. Лекомцева*

Наведені дані, що стосуються вмісту естрадіолу, прогестерону та тестостерону у хворих на епілепсію в міжприступний період. Результати дослідження пацієнтів свідчать про зміни функціонального стану гіпофізарно-гонадної системи у хворих на епілепсію. Показано, що у жінок відмічається знижений вміст прогестерону у другу фазу менструального циклу та зростання рівня естрогенів у другій фазі циклу на тлі незмінного вмісту тестостерону. У чоловіків з епілепсією відмічається зростання рівня загального тестостерону у міжприступний період.

**Ключові слова:** епілепсія, естрогени, прогестерон, тестостерон.

### THE PECULIARITIES OF THE FUNCTIONAL STATE OF HYPOPHYSIS-GONAD SYSTEM IN EPILEPTIC PATIENTS

*I.A. Grigorova, E.G. Dubenko, Ye.V. Lekomtseva*

The data about the content of estradiol, progesterone and testosterone were determined in patients with epilepsy in the period between seizures. These results show the changes of the functional state of hypophysis-gonad system in epileptics. It was shown that in women decreasing concentration of progesterone was noted and increasing of the level of estrogens was noted too, at the background of the normal content of testosterone. These data were expressed in the 2 phase of the menstrual cycle. In men with epilepsy in the period between attacks increasing of general testosterone was marked.

**Key words:** epilepsy, estrogens, progesterone, testosterone.

Поступила 25.02.04

## БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ С СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЛОКАЛЬНО ОБУСЛОВЛЕННОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

*Г.Ф. Череватенко, И.С. Петухова\**

*Институт неврологии, психиатрии, наркологии АМН Украины, г. Харьков  
Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Исследование адаптационно-приспособительных возможностей центральной нервной системы методом угасания ориентировочной (врожденной адаптационной) реакции на многократное предъявление сплошного света у больных симптоматической локально обусловленной эпилепсией позволяет прогнозировать состояние клинической компенсации-декомпенсации.

**Ключевые слова:** эпилепсия, биоэлектрическая реактивность, центральная вегетативная нервная система.

Как известно, при диагностике эпилепсии важная роль принадлежит электроэнцефалографии. При этом регистрируется эпилептическая или эпилептиформная активность: острые высокоамплитудные волны, спайки, комплексы «спайк-волна» «острая-медленная волна», пароксизмальная активность в ритме тета-дельта [1].

Особое место при электроэнцефалографическом исследовании больных эпилепсией занимают функциональные нагрузки, особенно фотостимуляция, при которой повышена склонность к реакции возбуждения и синхронизации нейронной активности, проявляющиеся высокоамплитудными гиперсинхронными ответами [2-4].

Принято считать, что реактивность на функциональные нагрузки обеспечивается не только неспецифическими структурами лимбико-ретикулярного комплекса, но и центральной вегетативной нервной системой [2, 5, 6].

Все изложенное позволило нам провести настоящее исследование.

Цель работы — изучить адаптационно-приспособительную реактивность (врожденная адаптационная реактивность) по данным ЭЭГ на многократное предъявление сплошного света у больных симптоматической локально обусловленной эпилепсией.

**Материал и методы.** ЭЭГ проводили на 16-канальном компьютерном электроэнцефалографе ЭЭ 21 Д ДП АО НИИРИ «Радмир». Регистрировали фоновую ЭЭГ и реактивность на функциональную нагрузку: в течение 10 с подавали сплошной свет с последующим минутным интервалом. Для выявления стойкости полученных реакций проводили повторную регистрацию после 10-минутного перерыва.

Полученные ответы оценивали по 5 балльной шкале: 1 балл — реакции депрессии доми-

нирующего ритма только на включение светового сигнала; 2 балла — реакции на включение и выключение сигнала; 3 — фрагментарная реакция по типу «да-нет-да»; 4 — реактивность в течение 10 с на предъявление сплошного света и 5 баллов — реакция в течение 10 с на предъявление сплошного света с последующим последствием в течение 1-2 с.

Было обследовано 45 больных симптоматической локально обусловленной эпилепсией, которые по частоте припадков были распределены на три группы: 1-ю составили 15 больных, у которых эпилептические припадки отмечались с частотой 2-3 в месяц; 2-ю — 15 больных с частотой припадков 1 в 1,0-1,5 мес и 3-ю — 10 больных, находившихся в состоянии клинической компенсации, т. е. последний приступ отмечался полгода, год или более назад.

В ходе анализа полученных результатов установлено, что в фоне у 6 больных 1-й и 2-й группы было отмечено наличие доминирующего тета-ритма амплитудой 70-100 мкВ диффузно по всем отведениям, но с некоторым акцентом в височных отведениях билатерально синхронно, у части больных на фоне доминирующего альфа-ритма с частотой 8 колебаний 1 мин и амплитудой до 60 мкВ регистрировали острые волны, комплексы «пик-медленная волна». Выявленные патологические феномены свидетельствуют о достаточно высокой судорожной готовности головного мозга. У 6 больных были «плоские кривые».

При исследовании адаптационно-приспособительных реакций центральной нервной системы на многократное предъявление сплошного света были выявлены гипореактивный тип, при котором реактивность отмечена только на включение — 1 балл, и ареактивный — полное отсутствие какой-либо реакции. Такие изменения реактивности отмечены у 25 боль-

ных. Реактивность в 2 и даже в 3 балла была у 5 больных.

Для больных 3-й группы характер изменений в ЭЭГ зависел от времени светлого промежутка, чем больше времени от момента последнего припадка, тем в меньшей степени проявлялись патологические эпилептические феномены.

Фоновые электроэнцефалограммы у больных этой группы характеризовались разнообразием. Так, у 4 человек регистрировался доминирующий альфа-ритм амплитудой от 20 до 70 мкВ с четкими регионарными различиями, что соответствует одному из вариантов нормы. У 3 больных на фоне доминирующего альфа-ритма отмечались включение тета-ритма амплитудой до 40 мкВ преимущественно в височно-теменных отведениях билатерально синхронно, что свидетельствует о незначительном снижении порога судорожной готовности головного мозга деструктивного характера и у 3 обследованных на фоне доминирующего альфа-ритма были бета-включения амплитудой до 30 мкВ практически по всем отведениям, а также острые волны и комплексы «пик-медленная волна», что указывало на некоторое повышение судорожной готовности головного мозга ирритативного характера.

Адаптационно-приспособительные реакции на многократное предъявление сплошного света у этой группы больных отмечались большим разнообразием, чем у больных 1-й и 2-й групп: у 4 обследованных реакция депрессии альфа-ритма оценивалась нами в 3–4 балла и прекращалась на 5–6-м предъявлении сплошного света. Реакция была стойкой, так как после 10-минутного перерыва не возобновлялась. У 6 больных ответная реакция на многократное предъявление сплошного света либо практически отсутствовала (ареактивный тип), либо возникла на включение светового стимула, что соответствовало 1 баллу (гипореактивный тип). После 10-минутного перерыва ответные реакции отсутствовали.

Исследование адаптационно-приспособительных реакций с применением метода угаса-

ния ориентировочной (выраженной адаптационной) реакции на многократное предъявление сплошного света у больных локально обусловленной симптоматической эпилепсией с частыми припадками позволило выявить преимущественно ареактивный или гипореактивные типы ответов, что, на наш взгляд, отражает превалирование синхронизирующих (тормозных) механизмов регуляции биоэлектрической активности, головного мозга. У больных, находившихся в состоянии клинической компенсации, характер адаптационно-приспособительных реакций зависел от времени светлого промежутка после последнего приступа, чем дольше отсутствовали припадки, тем в большей степени отмечались активирующие (десинхронизирующие) влияния лимбико-ретикулярного комплекса. Такое положение позволяет использовать различные варианты ответов на многократное предъявление сплошного света в прогнозировании состояний клинической компенсации–декомпенсации.

К благоприятным реакциям относятся различные варианты нормы, а к неблагоприятным — гипо- и особенно ареактивные типы.

Исследование адаптационно-приспособительных возможностей центральной нервной системы методом угасания ориентировочной (врожденной адаптационной) реакции на многократное предъявление сплошного света у больных симптоматической локально обусловленной эпилепсией позволяет прогнозировать состояние клинической компенсации–декомпенсации.

#### Выводы

1. В ответ на многократное предъявление сплошного света у больных с частыми эпилептическими припадками биоэлектрическая реактивность снижается вплоть до полного отсутствия.

2. В ответ на многократное предъявление сплошного света у больных эпилепсией, находившихся в длительной (не менее 1,5–2,0 лет) клинической компенсации, происходит нормализация биоэлектрической реактивности.

#### Список литературы

1. *Зенков Л.Р.* Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. М.: Медпресс-информ, 2002. 368 с.
2. *Гриндель О.М.* Нейрофизиологические исследования в клинике. М.: Антидор, 2001: 87–96.
3. *Егорова И.С.* Электроэнцефалография. М.: Медицина, 1973: 286.
4. *Карлов В.А.* Эпилепсия. М.: Медицина, 1990: 58.
5. *Меерсон Ф.З.* Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981. 276 с.
6. *Вейн А.М.* Заболевания вегетативной нервной системы. М.: Медицина, 1998: 349.

#### БЮЛЕКТРИЧНА РЕАКТИВНІСТЬ У ХВОРИХ НА СИМПТОМАТИЧНУ ЛОКАЛЬНО ЗУМОВЛЕНУ ЕПІЛЕПСІЮ

*Г.Ф. Череватенко, І.С. Петухова*

Дослідження адаптаційно-приспосованих можливостей центральної нервової системи методом згасання орієнтувальної (уродженої адаптаційної) реакції на багаторазове пред'явлення безперервного

світла у хворих з симптоматичною локально зумовленою епілепсією дозволяє прогнозувати стан клінічної компенсації–декомпенсації.

**Ключові слова:** епілепсія, біоелектрична реактивність, центральна вегетативна нервова система.

#### THE BIOELECTRICAL REACTIVITY AT PATIENTS WITH THE SYMPTOMATICAL LOCALLY CONDITIONED EPILEPSY

*G. Cherevatenko, I. Petuchova*

The investigation of the Central nervous system adaptative abilities by method of fading of tentative (congenital adaptative) reaction at the repeated display of solid light, allows to prognose the condition of clinical compensation–decompensation.

**Key words:** epilepsy, bioelectrical reactivity, suprasegmental vegetative nervous system.

Поступила 04.11.03

## СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

*Р.В. Капустин*

*Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков  
Харьковская областная клиническая больница*

Изучено состояние иммунной системы у больных с цереброваскулярной патологией, обусловленной атеросклерозом, в зависимости от степени тяжести дисциркуляторной энцефалопатии. Установлено, что изменения иммунной системы при цереброваскулярной патологии зависят от тяжести дисциркуляторной энцефалопатии. У больных с дисциркуляторной атеросклеротической энцефалопатией первой стадии иммунологические сдвиги носят компенсированный характер, тогда как у пациентов с дисциркуляторной атеросклеротической энцефалопатией второй стадии — субкомпенсированный.

**Ключевые слова:** дисциркуляторная атеросклеротическая энцефалопатия, иммунная система, воспаление.

Хроническая цереброваскулярная патология является одной из наиболее часто встречающихся патологических состояний центральной нервной системы, вследствие чего представляет собой важную медико-социальную проблему современности [1].

Одной из частых причин цереброваскулярных нарушений является атеросклероз [2].

Установлено наличие корреляционных взаимосвязей между параметрами состояния свободнорадикального окисления липидов и составом рецепторов лимфоцитов, свидетельствующих о влиянии иммунного гомеостаза на процессы формирования атеросклероза [3].

В патогенезе цереброваскулярных нарушений важную роль играют изменения нейромедиаторного, нейрогормонального и биоэнергетического гомеостаза [4].

Иммунная система тесно связана с нервной и эндокринной системами. Есть основания полагать, что патологические состояния, протекающие при церебральной сосудистой недостаточности, являются следствием нарушений не только нейрогормонального, нейромедиаторного, биоэнергетического статуса, но также и иммунного [5].

О важной роли иммунной системы при цереброваскулярных нарушениях свидетельствует наличие у пациентов повышенного количества антимозговых антител [6].

Однако обнаруженные иммунологические сдвиги у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения не раскрывают всех механизмов поломки иммунной системы. Кроме того, нет единого мнения о том, что изменения иммунных реакций являются причиной или следствием цереброваскулярной недостаточности. Данное обстоятельство вызывает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Цель работы — изучить состояние иммунной системы у больных с цереброваскулярной патологией, обусловленной атеросклерозом, в зависимости от степени тяжести дисциркуляторной энцефалопатии.

**Материал и методы.** Обследовано 60 больных (30 муж. и 30 жен.) с цереброваскулярными нарушениями, обусловленными атеросклерозом.

По степени выраженности цереброваскулярной патологии, согласно классификации ишемических поражений мозга, предложен-

ной А.Э. Радзевичем, данные пациенты были разделены на две группы [7]. В первую группу включены 30 пациентов (15 муж. и 15 жен.), у которых диагностирована дисциркуляторная атеросклеротическая энцефалопатия первой стадии, и во вторую — 30 больных (15 муж. и 15 жен.) с дисциркуляторной атеросклеротической энцефалопатией второй стадии.

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых, идентичных по полу, возрасту и образованию людей.

Для оценки иммунного гомеостаза определяли относительное содержание Еа-РОК, Е-РОК по В. Керман, ЕАС-РОК, чувствительность Е-розеткообразования к теофиллину (Е-теофиллинрезистентные — Етр-РОК, Е-теофиллинчувствительные — Етч-РОК) по А. Shore. Изучали процентное содержание моноцитов, экспрессирующих рецепторы к иммуноглобулинам (ЕАС-РОМ), концентрации иммуноглобулинов А, М, G по G. Mancini и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в сыворотке крови [8].

**Результаты и их обсуждение.** Полученные показатели иммунного гомеостаза у больных с цереброваскулярной патологией, обусловленной атеросклерозом, представлены в таблице.

*Состояние иммунной системы у больных с цереброваскулярными нарушениями, обусловленными атеросклерозом*

Показатель	Контрольная группа	Группа больных с дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией	
		первой стадии	второй стадии
Е-РОК, %	66,5±2,1	49,2±1,5*	50,5±2,5*
Еа-РОК, %	13,2±1,8	18,7±2,0**	19,1±2,2**
ЕАС-РОК, %	14,9±1,2	25,7±1,9*	27,8±2,0*
Етр-РОК, %	49,3±1,11	27,3±2,0*	29,1±2,3*
Етч-РОК, %	17,1±1,4	17,1±1,4	17,1±1,4
ЕАС-РОМ, %	39,6±1,2	24,4±1,9*	22,1±1,2*
IgA, г/л	2,16±0,21	1,65±0,13	1,72±0,19
IgG, г/л	13,8±0,42	9,51±0,55	10,13±0,64
IgM, г/л	1,82±0,21	1,10±0,05	1,14±0,02
ЦИК, у. е.	56,1±6,8	79,0±2,5	99,0±2,7

\* p<0,001; \*\* p<0,05.

Согласно полученным данным, приведенным в таблице, по мере прогрессирования цереброваскулярной патологии отмечается увеличение количества Еа-РОК и ЕАС-РОК, снижение Е-РОК и Етр-РОК. Етч-РОК в обследованных группах больных не отличалось от контрольных показателей.

У обследованных больных наблюдалось снижение относительного количества ЕАС-РОМ, IgA, IgG и IgM, а также повышение ЦИК.

По мере прогрессирования дисциркуляторной атеросклеротической энцефалопатии нарастание количества активных розеткообразующих лимфоцитов свидетельствует о повышенной готовности Т-клеток к иммунным реакциям. Снижение Е-РОК можно трактовать как проявление относительной тимической недостаточности. Высокое содержание В-лимфоцитов с одновременным уменьшением концентрации иммуноглобулинов указывает на высокую степень напряженности гуморального звена иммунитета. Повышение ЦИК свидетельствует об активном течении аутоиммунных процессов.

Уменьшение количества моноцитов является отражением угнетения моноцитарно-макрофагального звена иммунитета, что способствует прогрессированию атеросклероза.

Полученные данные указывают на то, что дисциркуляторная атеросклеротическая энцефалопатия проходит через стадию иммунного воспаления.

Таким образом, клинико-иммунологические показатели у пациентов с цереброваскулярной патологией, обусловленной атеросклерозом, зависят от степени тяжести дисциркуляторной энцефалопатии. Если у больных с дисциркуляторной энцефалопатией первой

стадии иммунологические сдвиги характеризовались как состояние компенсации, то при дисциркуляторной энцефалопатии второй стадии — как состояние субкомпенсации.

На иммунограммах выявлялись снижение функциональной активности одних и активизация других популяций иммунокомпетентных клеток, регуляторный дисбаланс. Полученные данные согласуются с данными других исследователей о выраженных нарушениях в

системе гуморального и клеточного иммунитета у больных с хронической цереброваскулярной патологией, подтверждая тот факт, что для этой сосудистой патологии головного мозга присущи элементы воспаления [9, 10].

Результаты нарушения функции иммунной системы у больных с цереброваскулярной патологией позволяют разработать индивидуальную терапевтическую и профилактическую программу данных патологических состояний.

### Список литературы

1. Дубенко Е.Г. Атеросклероз сосудов головного мозга. Харьков, 1989. 168 с.
2. Сова С.Г. Дисциркуляторная энцефалопатия (хроническая ишемия мозга). Доктор 2003; 3: 36–40.
3. Ганджа И.М. Атеросклероз. Врач. дело 1997; 6: 3–8.
4. Иванив А.П., Курако Ю.Л. Современные алгоритмы диагностики у больных с сосудистыми (дисциркуляторными) энцефалопатиями в зависимости от вариантов течения гемодисциркуляций. Укр. мед. часопис 2001; 5: 19–27.
5. Никитин З. Взаимодействие между нервной и иммунной системами. Рус. мед. журн. 1996; 2: 3–6.
6. Волошина Н.П. Дементирующие процессы головного мозга. Харьков: Основа, 1997. 181 с.
7. Радзевич А.Э. Ишемические поражения головного мозга. Харьков. мед. журн. 1996; 6: 553–566.
8. Каменев В.Ф., Килесса В.В. Иммунная и фибринолитическая системы при сердечной недостаточности, развившейся на фоне кардиального атеросклероза. Врач. дело 1997; 4: 64–67.
9. Бадалян Л.О., Гроппа С.А., Ковальчук Л.В., Копылов А.Е., Степаненко Р.Н., Бойко А.Н. Некоторые особенности иммунного статуса пациентов с болезнью Альцгеймера. Журн. невропатологии и психиатрии им. С. Корсакова 1993; 2: 31–34.
10. Ватутин Н.Т., Ельский В.Н., Чупина В.А. Роль воспаления в атерогенезе. Журн. АМН Украины 2000; 3: 520–533.

### СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ З ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ, ЗУМОВЛЕНОЮ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

*Р.В. Капустін*

Вивчено стан імунної системи у хворих з цереброваскулярною патологією, зумовленою атеросклерозом, в залежності від ступеня тяжкості дисциркуляторної енцефалопатії. Встановлено, що зміни імунної системи при цереброваскулярній патології залежать від тяжкості дисциркуляторної енцефалопатії. У хворих на дисциркуляторну атеросклеротичну енцефалопатію першої стадії імунологічні зміни несуть компенсований характер, а у хворих на дисциркуляторну атеросклеротичну енцефалопатію — субкомпенсований.

*Ключові слова:* дисциркуляторна атеросклеротична енцефалопатія, імунна система, запалення.

### CONDITION OF IMMUNE SYSTEM AT PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR PATHOLOGY CAUSED BY THE ATHEROSCLEROSIS

*R.V. Kapustin*

Condition of immune system at patients with cerebrovascular pathology caused by the atherosclerosis was studied in dependence from degree of weight of dyscirculatory encephalopathy. It was established, that changes of immune system at cerebrovascular pathology depend from weight of dyscirculatory encephalopathy. At patients with dyscirculatory atherosclerotic encephalopathy the first stage immunoassay shifts have the compensated character, whereas at patients with dyscirculatory atherosclerotic encephalopathy by the second stage — the sub compensated.

*Key words:* dyscirculatory atherosclerotic encephalopathy, immune system, an inflammation.

*Поступила 13.01.04*

# ТРАВМАТОЛОГИЯ

## ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА И РАСЧЕТ ЖЕСТКОСТИ УНИЛАТЕРАЛЬНОГО СТЕРЖНЕВОГО АППАРАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕЛОМОВ МЫШЦЕЛКОВ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ

*Н.И. Хвисюк, В.А. Бабалян, О.Г. Аврунин\**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования  
\*Харьковский национальный университет радиоэлектроники*

Приведены материалы математического расчета жесткости конструкции унилатерального стержневого аппарата, изучена зависимость количества стержней, величина внешней опоры аппарата, расстояние от кортикального слоя до внешней опоры, диаметр стержней от прилагаемого внешнего воздействия. Рассмотрен выбор оптимального стержневого аппарата с позиций жесткость фиксации/инвазивность вмешательства. Установлено, что оптимальным является унилатеральный стержневой аппарат с внешней опорой от 50 до 150 мм, содержащий 3 стержня диаметром 6 мм, при минимальном расстоянии между кортикальным слоем кости и внешней опорой аппарата.

**Ключевые слова:** перелом мыщелков большеберцовой кости, стержневой аппарат, математическое обоснование конструкции.

Основная задача лечения всех внутрисуставных переломов сводится к воссозданию анатомических особенностей поврежденных суставных поверхностей и раннему началу периода реабилитации, что должно обеспечить пострадавшему хорошую функцию сустава и предотвратить преждевременное развитие остеоартроза. Многие современные ортопеды рекомендуют при переломах мыщелков большеберцовой кости выполнять стабильный внутренний остеосинтез, позволяющий в послеоперационном периоде выполнять активные движения в суставе [1, 2]. В то же время существует ряд исследований, подтверждающих высокую эффективность консервативных методов лечения, причем высокий функциональный результат не всегда коррелирует с тщательной рентгеноанатомической репозицией перелома [3, 4]. Таким образом, можно предположить, что метод, позволяющий наименьшим образом травмировать мягкие ткани области коленного сустава и обеспечивающий возможность проведения раннего реабилитационного периода, приведет к улучшению результатов лечения. На наш взгляд, наименьшей инвазивностью обладает метод металлоостеосинтеза стержневым аппаратом.

**Материал и методы.** На примере модели отщепленного (раскол) перелома мыщелка большеберцовой кости без импрессии губчатой костной ткани построена схематическая модель фиксации унилатеральным стержневым аппаратом (рис. 1).

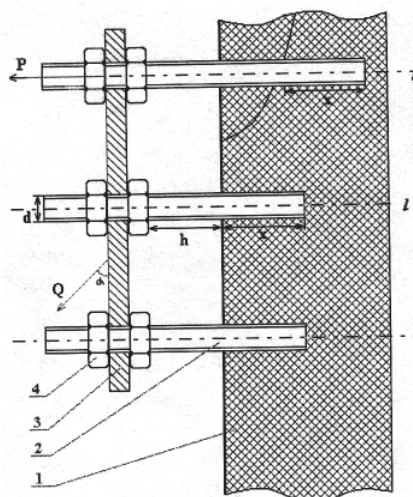


Рис. 1. Схематическое изображение фиксирующей конструкции (профильная проекция): 1 — большеберцовая кость; 2 — стержень; 3 — внешняя опора аппарата (планка); 4 — фиксирующая гайка

Для фиксирующей конструкции, содержащей несколько фиксирующих стержней, соединенных общей планкой (рис. 1), внешняя сила  $P$ , действующая на наиболее нагруженное резьбовое соединение (стержень), определяется следующим соотношением [5–8]:

$$P = \frac{Q}{N} \left( \operatorname{tg} \alpha + \frac{2h}{l} \right), \quad (1)$$

где  $Q$  — сила, действующая на планку под углом  $\alpha$  к вертикали, Н;  $h$  — расстояние от планки до кости (принимается расстояние до кости в неповрежденном месте), мм;  $l$  — расстояние между крайними стержнями (определяет длину конструкции), мм;  $N$  — количество стержней.

Минимальный диаметр  $d$  (мм) резьбовой части стержня согласно условиям предельного силового воздействия на наиболее нагруженное резьбовое соединение определяется по формуле

$$d = 1,13 \sqrt{\frac{P}{\sigma_p}}, \quad (2)$$

где  $\sigma_{pk}$  — допускаемое растяжение костной ткани, определяемое из формулы (3):

$$\sigma_p = \frac{\sigma_{mp}}{n}, \quad (3)$$

где  $\sigma_{mp}$  — предел текучести материала при растяжении;  $n=2$  — коэффициент запаса. Для костной ткани  $\sigma_{mpk} = 75$  МПа соответственно  $\sigma_{pk} = 75/2 = 37,5$  МПа [9].

Глубина  $x$  вкручивания стального стержня в кость (более прочного материала в менее прочный) определяется из формулы [1]:

$$x \approx \frac{d \sigma_{pc}}{4k_n \tau_{cpk}}, \quad (4)$$

где  $\sigma_{pc}$  определяется из выражения (3) с учетом предела текучести стали  $\sigma_{mpc} = 300$  МПа:  $\sigma_{pc} = 300/2 = 150$  МПа;  $k_n$  — коэффициент полноты резьбы 0,6 [5];  $\tau_{cpk}$  — допускаемое напряжение на срез кости, определяемое по формуле

$$\tau_{cpk} = 0,1 \sigma_{epk}, \quad (5)$$

где  $\sigma_{epk} = 127$  МПа — временное сопротивление (предел прочности) костной ткани.

**Результаты.** Как видно из рис. 2, зависимости  $P(Q)$  представляют собой уравнения прямых с разными угловыми коэффициентами, причем внешняя сила  $P$ , действующая на наиболее нагруженное резьбовое соединение, уменьшается с ростом количества стержней в фиксирующей конструкции. Очевидно, что оптимальным по силовой характеристике и уровню инвазивности является конструкция из трех, соединенных планкой стержней ( $N=3$ ), так как дальнейшее увеличение количества стержней не приводит к соответствующему росту жесткости фиксации.

Из выражения (1) и по характеристикам, приведенным на рис. 3, очевидно, что сила  $P$

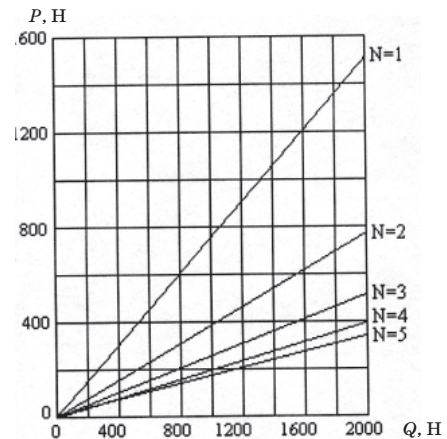


Рис. 2. Зависимости внешней силы  $P$ , действующей на наиболее нагруженное резьбовое соединение, от внешней силы  $Q$ , действующей на планку под углом  $30^\circ$  к вертикали при  $h=20$  мм,  $l=200$  мм, для конструкций, содержащих  $N$  стержней

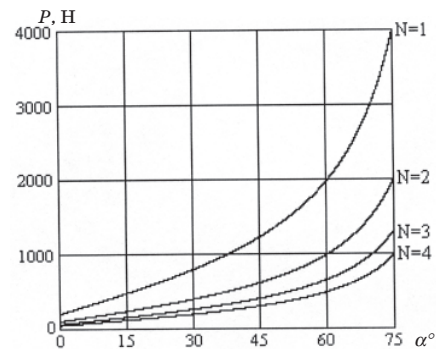


Рис. 3. Зависимости внешней силы  $P$ , действующей на наиболее нагруженное резьбовое соединение, от величины угла  $\alpha$  при силе  $Q=1000$  Н (100 кг), действующей на планку,  $h=20$  мм,  $l=200$  мм, для конструкций, содержащих  $N$  стержней

возрастает при увеличении угла  $\alpha$  приложения силы  $Q$  и является максимальной при строго горизонтальном воздействии ( $\alpha=90^\circ$ ) вне зависимости от количества стержней в конструкции. Тем не менее увеличение стержней в фиксирующей конструкции приводит к уменьшению силы  $P$  в остальном диапазоне углов.

Из данных рис. 4 очевидно, что при увеличении количества фиксирующих стержней в конструкции уменьшается сила  $P$ , действующая на наиболее нагруженное резьбовое соединение. Данная зависимость является нелинейной (гиперболической). В связи с этим оптимальное соотношение между уменьшением силы  $P$  и снижением инвазивности вмешательства достигается при фиксирующей конструкции, содержащей порядка трех стержней, соединенных планкой.

Исходя из графиков зависимостей силы  $P$ , действующей на наиболее нагруженное резьбовое соединение, от длины фиксирующей конструкции  $l$  (рис. 5), можно сделать вывод

о том, что при увеличении длины фиксирующей конструкции происходит уменьшение силы, действующей на наиболее нагруженный стержень, причем оптимальная длина конструкции находится в диапазоне 50–150 мм при количестве фиксирующих стержней  $N=3$ .

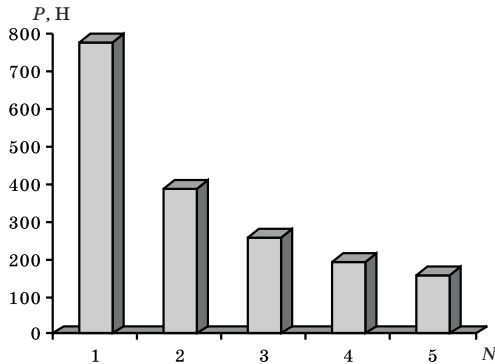


Рис. 4. Зависимость внешней силы  $P$ , действующей на наиболее нагруженное резьбовое соединение, от количества стержней в фиксирующей конструкции при  $Q=1000$  Н (100 кг),  $h=20$  мм,  $l=200$  мм

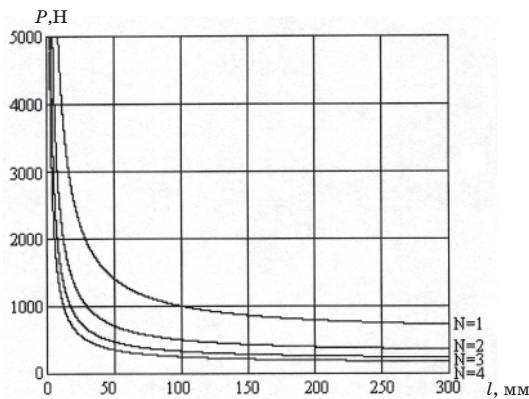


Рис. 5. Графики зависимостей внешней силы  $P$  от расстояния  $l$  между крайними стержнями в фиксирующей конструкции при  $Q=1000$  Н (100 кг),  $h=20$  мм при различном количестве фиксирующих стержней  $N$

Как следует из графиков зависимостей  $P(h)$ , изображенных на рис. 6, расстояние от наружного края кости (кортикального слоя) до фиксирующей планки должно быть минимальным и ограничиваться исключительно анатомической конфигурацией поврежденной области кости и мягких тканей. Зависимость увеличения нагрузки на стержни ( $P$ ) от увеличения расстояния ( $h$ ) между кортикальным слоем и внешней планкой также приводит к заключению о том, что оптимальным является количество фиксирующих стержней  $N=3$ .

На рис. 7 приведен график зависимости  $d(P)$ , позволяющий выбрать оптимальный диаметр резьбовой части стержня в зависимости от величины внешней силы, действующей на наиболее нагруженное соединение.

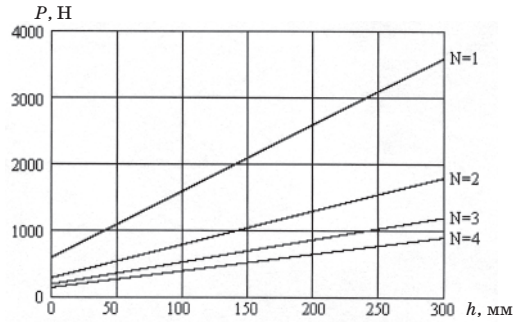


Рис. 6. Графики зависимостей внешней силы  $P$  от расстояния  $h$  между планкой и костью при  $Q=1000$  Н (100 кг),  $l=200$  мм при различном количестве фиксирующих стержней  $N$

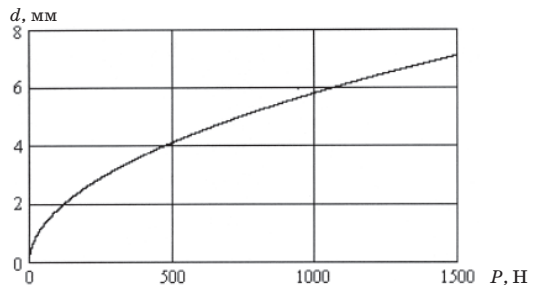


Рис. 7. График зависимости диаметра  $d$  стержня от внешней силы  $P$ , прилагаемой к наиболее нагруженному резьбовому соединению

Из рис. 8 следует, что глубина вкручивания стержня в кость линейно зависит от диаметра резьбы и для стержня диаметром 5 мм составляет не менее 16 мм.  $P=F\tau k$ .

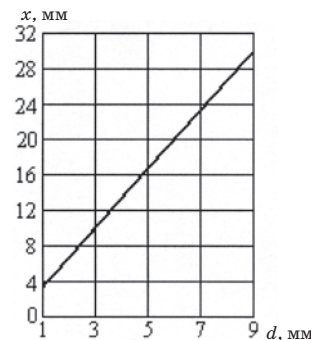


Рис. 8. График зависимости глубины  $x$  вкручивания стержня в кость от диаметра  $d$  резьбы

Рассмотрим выбор оптимальной фиксирующей конструкции по критерию прочность конструкции/инвазивность вмешательства. Для этого необходимо найти экстремум (минимум) дискретной целевой функции  $F$ , равной произведению количества фиксирующих стержней  $N$  на соответствующую величину силы  $P$ , действующую на наиболее нагруженное резьбовое соединение [10]:  $F=NP$  [9].

Для повышения наглядности значения дискретной целевой функции  $F$  целесообразно выразить в процентах, принимая величину силы  $P$  для одностержневой конструкции

за 100 % (рис. 9). Согласно выбранному критерию конструкции с одним, двумя и четырьмя фиксирующими стержнями эквивалентны, конструкция с пятью фиксирующими стержнями приводит к непропорциональному увеличению инвазивности вмешательства по сравнению с уменьшением действующей силы  $P$ . Оптимальной является конструкция с тремя фиксирующими стержнями, так как при этом варианте значение  $F$  минимальное и соответствует 90 %.

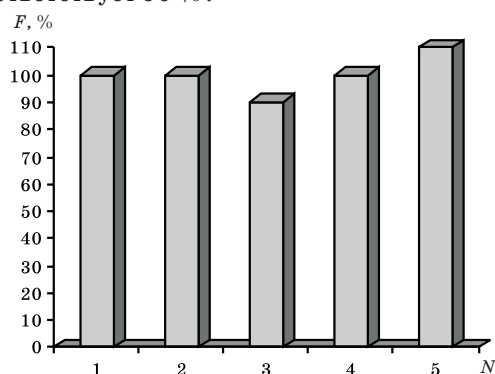


Рис. 9. Значения дискретной целевой функции  $F$  в процентах

**Обсуждение.** Проведен комплексный анализ параметров (величины и угла приложе-

ния) внешней силы, воздействующей на фиксирующую конструкцию. Вычислены значения внешней силы  $P$ , прилагаемой к наиболее нагруженному резьбовому соединению. Проведен синтез оптимальной фиксирующей конструкции, исходя из условий минимальной инвазивности и прочности. Установлено, что глубина вкручивания стержня в кость и диаметр стержня зависят от внешней силы  $P$ , прилагаемой к наиболее нагруженному резьбовому соединению, причем при увеличении  $P$ , соответственно, возрастают  $d$  и  $x$ . В связи с этим для снижения общей инвазивности вмешательства необходимо уменьшать величину внешней силы  $P$ , прилагаемой к наиболее нагруженному резьбовому соединению, с помощью применения фиксирующей конструкции, содержащей несколько стержней, соединенных планкой. Таким образом, дальнейшее изучение системы малоинвазивного оперативного лечения таких травм является перспективным.

#### Выводы

Оптимальной является конструкция унilaterального стержневого аппарата, состоящая из трех стержней диаметром 6 мм и имеющая длину внешней опоры (планки) от 50 до 150 мм.

#### Список литературы

1. Анкин Л.Н., Анкин Н.Л. Практическая травматология. Европейские стандарты диагностики и лечения. М.: Книга-плюс, 2002. 480 с.
2. Фищенко В.А., Столярчук В.С., Ладонько Ю.А. Реконструктивно-восстановительное лечение при переломах мыщелков большеберцовой кости. Ортопедия, травматология и протезирование 1999; 3: 23–25.
3. Hohl, Mason. Tibial Condylar Fractures. J. Bone and Joint Surgery 1967, Oct; 49-A: 1455–1467.
4. Roberts J.M. Fractures of the Condyles of the Tibia. An Anatomical and Clinical End Result Study of One Hundred Cases. J. Bone and Joint Surgery 1968, Dec; 50-A: 1505–1521.
5. Гузенков П.Г. Краткий справочник к расчетам деталей машин. М.: Высшая школа, 1964. 324 с.
6. Феодосьев В.И. Сопротивление материалов. М.: Наука, 1970. 544 с.
7. Детали машин. Расчет и конструирование. Справочник; Под ред. Н.С. Ачеркана. М.: Машиностроение, 1968. 440 с.
8. Конструкционные материалы: Справочник; Под ред. Б.Н. Арзанасова. М.: Машиностроение, 1990. 687 с.
9. Батулин А.Т., Ицкович Г.М., Панич Б.В., Чернин И.М. Детали машин. М.: Машиностроение, 1970. 468 с.
10. Бахвалов Н.С. Численные методы. Ч. I. М.: Наука, 1975. 631 с.

#### ОБґРУНТУВАННЯ ВИБОРУ І РОЗРАХУНОК ТВЕРДОСТІ УНІЛАТЕРАЛЬНОГО СТРИЖНЕВОГО АПАРАТУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПЕРЕЛОМІВ ВИРОСТКІВ ВЕЛИКОГОМІЛКОВОЇ КІСТКИ

*М.І. Хвисьюк, В.О. Бабалія, О.Г. Аврунін*

Наведено матеріали математичного розрахунку жорсткості конструкції унilaterального стрижневого апарату, вивчено залежність кількості стрижнів, величина зовнішньої опори апарату, відстань від кортикального шару до зовнішньої опори, діаметр стрижнів від прикладеного зовнішнього впливу. Розглянуто вибір оптимального стрижневого апарату з позицій жорсткості фіксації/інвазивності втручання. Встановлено, що оптимальним є унilaterальний стрижневий апарат з зовнішньою опорою від 50 до 150 мм, утримуючий 3 стрижні діаметром 6 мм, при мінімальній відстані між кортикальним шаром кістки і зовнішньою опорою апарату.

**Ключові слова:** перелом виростків великогомілкової кістки, стрижневий апарат, математичне обґрунтування конструкції.

## PROVE OF PREFERENCE AND CALCULATION OF STIFFNESS UNILATERAL EXTERNAL ROD SYSTEM FOR TREATMENT TIBIAL PLATEAU FRACTURE

*N.I. Khvisiuk, V.A. Babalian, O.G. Avrunin*

In the article reported materials of mathematical explanation of stiffness unilateral external rod fixing agent, studied association between amount of rods, length of external device, length between bone and external device, diameter of rods and external force. Substantiation of unilateral external rod fixing agent from point of stiffness/operative invasiveness. Demonstrated that optimal unilateral external rod fixing agent is system with length of external device from 50 mm to 150 mm, containing 3 rods of 6 mm in diameter if length from bone to device would be minimal.

**Key words:** *tibial plateau fracture, unilateral external rod fixing agent, mathematical reason.*

*Поступила 19.02.04*

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ  
УРЕТРОВЕЗИКАЛЬНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА  
У ПАЦИЕНТОК С ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ТАЗА В РОДАХ*А.А. Олейник**Харьковский государственный медицинский университет*

Обследовано 17 пациенток с повреждениями таза в родах и 3 женщины, у которых была гиперрелаксация связок таза в III периоде беременности. Результаты подтвердили возможность влияния биологически активной продукции уретровезикального микробиоценоза на связочный аппарат таза.

**Ключевые слова:** *таз, акушерские травмы, уретровезикальный микробиоценоз.*

Известно, что у вегетирующих микроорганизмов имеются соединения, идентичные или аналогичные гормонам высших организмов (инсулин, кортикотропин, соматостатин, прогестерон, гомолог гонадотропинвысвобождающего гормона и т. п. (в том числе и релаксин), ферменты, медиаторы и другие биологические вещества, аналогичные высшим организмам, которые являются необходимым условием и следствием интегральной жизнедеятельности микробных популяций [1–3]. Это подразумевает возможность непосредственного влияния биологически активных продуктов микробного происхождения на связочный аппарат лонного сочленения у женщин, страдающих хроническим уретритом и циститом, с учетом тесной топографической и функциональной локализации изучаемых органов (уретра, мочевого пузыря и лобковый симфиз).

В физиологических условиях в результате эстроген-прогестеронового и релаксинобульвовленного усиления васкуляризации и нейтрофильно-эозинофильной инфильтрации репродуктивных органов (в том числе и ткани лобкового симфиза) во время гестации под влиянием эндоцеллюлярных ферментов (коллагеназа, протеолитические ферменты), освобождающихся при дегрануляции, может изменяться проницаемость тканей и потенцироваться деполимеризация матричных белков и коллагена [4–6], которая способна многократно усиливаться при воспалении.

При этом важное место принадлежит освобождающимся лизосомальным ферментам: нейтральной протеазе, эластазе, коллагеназе [7], обуславливающим деполимеризацию матричных белков и коллагена. А принимая во внимание тот факт, что беременные являются наиболее уязвимыми в плане проникновения и активации возбудителей хронической уrogenитальной инфекции вследствие активации резидентных микроорганизмов из-за особенностей баланса половых гормонов и физиологического иммуносупрессивного состояния [8, 9], данное направление исследований приобретает особую актуальность.

В целях выработки рациональной тактики ведения беременных и определения возможных факторов, способных играть этиопатогенетическую роль в механизмах гиперрелаксации связочного аппарата лобкового симфиза в III триместре гестации проведены исследования патологического микробиоценоза мочевых путей (уретры, мочевого пузыря) у женщин, беременность которых протекала на фоне периодических обострений уретральной инфекции, а роды осложнились разрывом лонного сочленения.

**Материал и методы.** В соответствии с характером предпринятого микробиологического исследования все пациентки с наличием уретровезикальной инфекции были объединены в три группы: I (контроль) — 9 беременных в сроке гестации 38–40 нед с нормальной ве-

личной лобковой щели до 1,0 см (по данным ультразвуковой симфизиометрии); II — 3 пациентки, у которых к исходу гестации имелась гиперрелаксация лобкового симфиза (1,0–1,5 см); III — 17 женщин с наличием диагностированного акушерского разрыва лобкового симфиза, в различные сроки наблюдения получивших ортопедическое лечение.

Все обследованные женщины ранее неоднократно лечились у уролога, которым и был установлен соответствующий диагноз. Кроме того, в период настоящего обследования они также консультированы урологом, гинекологом и микробиологом для выработки индивидуального плана обследования.

Обследованию подвергали мазки из уретры, заднего свода влагалища и первую и среднюю порции мочи, набранные во время естественного мочеиспускания после предварительного туалета наружных половых органов в соответствии с общепринятыми стандартами [10]. Вид микроорганизма идентифицировали традиционными способами с учетом культуральных, морфологических и биохимических свойств [11, 12], их классифицирование в соответствии с определителем бактерий Bergey [13]. Количественные соотношения в микробных ассоциациях оценивали по числу колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл смыва [11, 13–15].

Ультразвуковая эхолокация лобкового симфиза во время беременности (ультразвуковая симфизиометрия) проведена с помощью сканера «SL-450» фирмы «Siemens», оснащенного линейными и секторальными датчиками с частотой колебаний 7,5 МГц.

Важным учитываемым параметром, характеризующим интенсивность инфекционной уретровезикальной патологии, было количество (документально зарегистрированных) обострений в течение последней беременности. Распределение пациенток по указанному признаку было следующим. В I группе женщин в 5 (55,6 %) случаев клинически значимых рецидивов не наблюдалось, а у 4 (45,4 %) пациенток зафиксирован однократный рецидив заболевания, что потребовало лечебных мероприятий. Во II и III группах клиническая активность уретровезикальной инфекции оказалась выше. За период последней гестации однократный рецидив имел место в 5 (25,0 %) случаев, двукратный — 12 (60,0 %), трехкратный — 3 (15,0 %) случаев соответственно.

**Результаты.** Выделено и охарактеризовано 100 штаммов микроорганизмов (в I группе — 23 штамма; во II — 12; в III — 65), а также 19 штаммов дрожжеподобных грибов рода *Candida* (таблица).

Идентифицированные микроорганизмы в патологическом биоценозе принадлежали как к сапрофитной, так и к условно-патогенной

и собственно патогенной флоре. Во всех без исключения случаях имели место микробные ассоциации. При этом в I группе на одну женщину пришлось 2,5 бактериальных штамма, во II — 4,0 и в III — 3,8 штамма.

В ходе анализа полученных результатов в зависимости от принадлежности женщин к различным клиническим группам установлены следующие особенности.

У 9 пациенток с нормальной шириной лобковой щели (I группа) выделено 23 штамма микроорганизмов, которые в большинстве случаев принадлежали к сапрофитной и условно-патогенной флоре, основными из них оказались лактобактерии — 3 (33,3 %), *Staphylococcus epidermidis* — 2 (22,2 %) и *Escherichia coli* — 2 (22,2 %), а также облигатные анаэробы — *Peptostreptococcus anaerobus* — 4 (44,4 %), *Peptococcus niger* — 3 (33,3 %) и *Bacteroides fragilis* — 2 (22,2 %).

В двух случаях обнаружены грибы рода *Candida*. Микробные ассоциации встречены у всех пациенток, чаще всего было сочетание двух видов микроорганизмов, преимущественно факультативных и облигатных анаэробов.

Средний уровень бактериальной зараженности мочи в данной группе пациенток составил  $10^2$ – $10^3$  КОЕ/мл для аэробных и факультативно-анаэробных видов бактерий и  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл для представителей облигатных анаэробных кокков. Микроорганизмы обладали умеренной или незначительной патогенной (ферментативной) активностью, сочетая в среднем до двух факторов патогенности.

У беременных с выявленным гипердиагностом лобкового симфиза — 3 (II группа) и у наблюдаемых женщин с родовым разрывом симфиза — 17 (III группа) имели место достаточно определенные отличия микробного состава патологического биоценоза мочевых путей практически сходной направленности от такового у рассмотренных выше лиц, что позволило нам представить их совокупное описание.

Существенной особенностью явилось расширение видового состава биоценоза вследствие контаминации патогенными стафило- и стрептококками: *Streptococcus pyogenes* — 10 (50,0 %) из 20 (100,0 %) наблюдений, *Staphylococcus aureus* — 5 (25,0 %), а также *Pseudomonas aeruginosa* — 5 (25,0 %). В одном случае выделен *Staphylococcus haemolyticus*.

Условно-патогенные и сапрофитные микроорганизмы высевались реже. Вместе с тем широко присутствовали анаэробные кокки: *Peptostreptococcus anaerobus* — 15 (75 %), *Peptococcus niger* — 8 (40,0 %) и микотическая флора: *Candida albicans* — 17 (85 %) против 2 (22,2 %) в I группе.

Во всех наблюдениях имели место ассоциации микроорганизмов, причем акцент преоб-

*Видовой состав микроорганизмов, выделенных из уретры и мочевого пузыря у наблюдаемых пациенток*

Микрофлора	Количество выделенных штаммов у пациенток наблюдаемых групп					
	I (n=9)		II (n=3)		III (n=17)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>I. Группа аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов</i>						
<i>Escherichia coli</i>	2	8,7	1	8,3	3	4,6
Лактобактерии	3	13,1	—	—	1	1,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	4,3	1	8,3	4	6,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	—	—	1	8,3	4	6,2
epidermidis	2	8,7	—	—	2	3,1
haemolyticus	—	—	—	—	1	1,5
<i>Streptococcus epidermidis</i>	1	4,3	—	—	2	3,1
pyogenes	—	—	2	16,7	8	12,3
faecalis ( <i>Enterococcus</i> )	1	4,3	—	—	2	3,1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	4,3	—	—	2	3,1
<i>Klebsiella</i>	—	—	—	—	1	1,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	4,3	—	—	2	3,1
<i>II. Группа облигатных анаэробов</i>						
<i>Peptostreptococcus anaerobus</i>	4	17,4	3	25,0	12	18,5
<i>Peptococcus niger</i>	3	13,1	1	8,3	7	10,8
<i>Bacteroides fragilis</i>	2	8,7	—	—	2	3,1
Бифидобактерии	1	4,3	—	—	—	—
<i>III. Микотическая флора</i>						
<i>Candida albicans</i>	2	8,7	3	25,0	14	21,5
Количество штаммов на одну пациентку	2,5		4,0		3,8	
Общее количество штаммов	23	100,0	12	100,0	65	100,0

ладания сместился в сторону полимикробных вариантов биотопа и их сочетаний с дрожжеподобными грибами. Ассоциаций, состоящих из двух культур, выявлено 3 (15,0 %), из трех — 12 (60,0 %) и в 5 (47,4 %) случаев выявлена поликультура из 4 представителей микрофлоры и более.

Помимо установленных особенностей качественного состава микробиоценоза констатированы изменения и в количественных параметрах. Возрос уровень общей бактериальной зараженности, в первую очередь, за счет облигатных анаэробов, составив на момент текущего исследования  $10^5$ – $10^6$  КОЕ/мл, причем они обладали достаточно выраженными патогенными свойствами. Патогенные кокки высевались в количествах  $10^3$  КОЕ/мл.

Несмотря на относительно небольшое число наблюдений все же констатированы различия патогенного потенциала персистирующих

анаэробных кокков у пациенток разных клинических групп.

Так, в I группе практически все идентифицированные микроорганизмы обладали сочетанием двух типов ферментативной активности, в то время как у женщин из II и III групп патогенный потенциал идентифицированных анаэробов был значительно выше (гемо- и фибринолитическая активность, гемоагглютинация, продукция ДНКазы). Присутствие четырех изученных признаков патогенности установлено у 5 (62,5 %) штаммов *Peptococcus niger*, трех признаков еще у 3 (37,5 %) испытуемых культур. Для *Peptostreptococcus anaerobus* это соотношение составило 11 (73,3 %) и 4 (26,7 %) соответственно.

Помимо банальных представителей микрофлоры в биотопе у некоторых наблюдаемых женщин присутствовали *Chlamydia Trachomatis*, выявленные методом полимеразной

цепной реакции. Причем у пациенток I группы хламидийная инфекция имела место в 1 (11,1 %) случаев, в то время как у женщин из II и III групп обследования встречаемость хламидиоза оказалась значительно выше — 12 (60,0 %) наблюдений.

**Обсуждение.** В результате комплексного микробиологического обследования пациенток с наличием рецидивирующей уретровезикальной инфекции (уретриты, циститы) установлены различия качественных и количественных показателей патологического биотопа.

У беременных с явлениями гиперрелаксации (симфизиопатии) лобкового симфиза к исходу гестации и у наблюдаемых женщин с родовой травмой симфиза имели место сходные тенденции с женщинами, у которых ультразвуковые параметры лонного диастаза оказались нормальными.

В первом случае преобладали полимикробные полирезистентные варианты биотопа. Ведущим компонентом микробиоценоза явилась патогенная стрепто- и стафилококковая инфекция, сочетающаяся с ферментативно активной облигатно-анаэробной флорой, грибами рода *Candida* и хламидиями, что обусловило более агрессивный характер течения заболевания с час-

тыми рецидивами в течение гестации. Основными этиологически значимыми возбудителями явились представители родов *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Bacteroides*, *Escherichia*, *Candida albicans*, *Chlamydia Trachomatis*.

Во втором случае преобладали представители сапрофитной и условно-патогенной флоры, а также облигатные анаэробы с незначительным патогенным потенциалом (ферментативной активностью), реже определяли полимикробные варианты биотопа, микотическую флору и хламидии.

#### Выводы

Результаты исследования косвенно подтвердили возможность непосредственного (или опосредованного) влияния на связочный аппарат лобкового симфиза биологически активных продуктов как микробного, так и локального воспалительного происхождения у беременных с хроническими уретровезикальными инфекциями. В совокупности с другими предрасполагающими факторами эта причина может влиять на возникновение повреждений таза в родах даже при неосложненном течении родового акта.

#### Список литературы

1. Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В., Кондракова О.А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры. Рос. хим. журн. 1994; 38: 66–78.
2. Олескин А.В., Кировская Т.А., Ботвинко И.В., Лысак Л.В. Действие серотонина (5-окситриптамина) на рост и дифференциацию микроорганизмов. Микробиология 1998; 67, (3): 305–312.
3. Lenard J. Mammalian hormones in microbial cells. Trends Biochem. Sci. 1992; 17: 47–150.
4. Luque E.H., Munoz de Toro M.M., Ramos J.G., Rodriguez H.A., Sherwood O.D. Role of relaxin and estrogen in the control of eosinophilic invasion and collagen remodeling in rat cervical tissue at term. Biol. Reprod. 1998; 59: 795–800.
5. Ramos J.G., Varayoud J.G., Kass L., Rodriguez H.A., Munoz de Toro M.M., Montes G.S., Luque E.H. Estrogen and progesterone modulation of the eosinophilic infiltration of the rat uterine cervix. Steroids 2000; 65: 409–414.
6. Thomson A.J., Telfer J.F., Young A., Campbell S., Stewart C.T., Cameron I.T., Greer I.A., Norman J.E. Leukocytes infiltrate the myometrium during human parturition: further evidence that labour is an inflammatory process. Hum. Reprod. 1999; 14: 229–236.
7. Общая патология человека: Руководство для врачей; Под ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова. М.: Медицина, 1990. Т. 2. 416 с.
8. Башмакова М.А., Кошелева Н.Г., Калашникова Е.П. Инфекция и бактериальная колонизация урогениталий у беременных, влияние на течение беременности, плод и новорожденного ребенка. Акушерство и гинекология 1995; 1: 15–18.
9. Surbek D.V., Hoesli I.M., Holzgreve W. Morphology issued by transvaginal ultrasonography differs in patients in preterm labour with vs. without bacterial vaginosis. Ultrasound — Obstet. Gynecol. 2000, Mar.; 15 (3): 242–245.
10. Miller J.M. A guide to specimen management in clinical microbiology. Washington: ASM Press., D.C., 1996: 57–65.
11. Методы бактериологического исследования в клинической микробиологии: Метод. рекомендации МЗ СССР. М., 1983. 39 с.
12. Методические рекомендации по микробиологической диагностике заболеваний, вызванных анаэробными неклостридиальными бактериями; Под ред. В.И. Кочеровца. М., 1986. 49 с.
13. Bergey's manual of determinative bacteriology. Baltimore: The Williams, Wilkins Company, 1994. 1268 p.
14. Essential procedures for clinical microbiology; Ed. By H.D. Isenberg Washington: ASM Press., D.C., 1998; 95–101.
15. Morgan M.G., McKenzie H. Controversies in the laboratory diagnosis of community-acquired urinary tract infection. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1993; 12 (7): 491–504.

16. *Norrby S.R.* Urinary tract infections. Antibiotic and chemotherapy; Ed. by F.O'Grady, H.P. Lambert, R.G. Finch, D. Greenwood. New York: Churchill Livingstone, 1997: 792–799.

**ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ УРЕТРОВЕЗИКАЛЬНОГО МІКРОБІОЦЕНОЗУ У ПАЦІЄНТОК З ПОШКОДЖЕННЯМИ ТАЗУ В ПОЛОГАХ**

*А.А. Олейник*

Обстежено 17 пацієнток з пошкодженнями тазу в пологах і 3 жінки, у яких була гіперрелаксація зв'язок тазу в III періоді вагітності. Результати підтвердили можливість впливу біологічно активної продукції уретровезикального мікробіоценозу на зв'язковий апарат тазу.

*Ключові слова:* таз, акушерські травми, уретровезикальний мікробіоценоз.

**SOME FEATURES OF URETROVEZICAL MICROBIOSINOSIS AT PATIENTS WITH THE PELVIC DAMAGES IN LABOR**

*А.А. Oleynic*

17 patients with the pelvic damages in labor and 3 women, in which there were pelvic relaxation in the III period of gestation, have been inspected. The results of research confirmed possibility of influence of the biologically active products of uretrovezical infections to ligamentous apparatuses of the pelvis.

*Key words:* pelvis, obstetric traumas, uretrovezical microbiocinosis.

*Поступила 06.04.04*

# АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У РОДИЛЬНИЦ С АКУШЕРСКИМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

*С.Ф. Герасименко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучено влияние медицинского озона как современного метода коррекции гомеостаза у женщин, перенесших патологическую кровопотерю в родах. Результаты оценены по клиническому течению и изменениям таких параметров гомеостаза, как концентрация молекул средней массы. Согласно результатам проведенного исследования озонотерапия улучшает эффективность восстановительного лечения, предупреждает развитие осложнений и оптимизирует течение послеродового периода.

**Ключевые слова:** акушерские кровотечения, реабилитация, озонотерапия, эндотоксикоз, послеродовой период.

Несмотря на успехи современных методов диагностики и лечения, частота акушерских кровотечений не обнаруживает тенденции к снижению и остается ведущей в структуре причин материнской смертности [1–5].

Патологическое течение послеродового периода на фоне умеренной и массивной кровопотери в родах сопровождается снижением защитно-компенсаторных возможностей организма, общей астенизацией, нарушением процессов ранозаживления, является благоприятным фоном для возникновения гнойно-воспалительных заболеваний [6]. Особое значение данная проблема приобретает в связи с возрастанием абдоминального родоразрешения, оказанием оперативных пособий в родах на фоне снижения индекса здоровья населения, уменьшения общего числа родов при возрастающем количестве патологических состояний: акушерских кровотечений, экстрагенитальной патологии, гестоза, инфекционных заболеваний.

Важность сохранения соматического и репродуктивного здоровья женщин диктует необходимость внедрения в акушерскую практику новых эффективных технологий с многофакторным воздействием на организм. Использование методов экстракорпоральной детоксикации и гемокоррекции значительно расширяет возможности медикаментозной терапии, предотвращает развитие полиорганной недостаточности в постгеморрагическом периоде [2, 3].

Озонотерапия, обладая множественными системными эффектами, корригирует патоген-

нетические нарушения при осложненном течении родов, стимулирует внутренние резервы организма, воздействует на регуляторные системы родильниц. При воздействии озона на кровь усиливаются окислительно-восстановительные вне- и внутриклеточные процессы, связанные с выработкой и утилизацией энергетических субстратов, с преобразованием и синтезом биологически активных веществ. При этом отмечается усиление активности иммунокомпетентных клеток периферической крови с включением эндогенных дезинтоксикационных механизмов (утилизация недоокисленных продуктов, восстановление рН, уменьшение в крови конечных продуктов азотистого обмена, нормализация функции печени, почек, легких). Качественно изменяя метаболизм кислорода и энергетических субстратов, озон определяет ориентацию обменных процессов, гормонально-вегетативного и иммунного статуса организма, оказывает бактерицидное действие и обладает противовирусной активностью. Совокупность этих изменений обеспечивает метаболическую адаптацию, интенсификацию ферментных систем, способствует интеграции гомеостатических реакций разных уровней, восстанавливающую нарушенную саморегуляцию организма [3, 7, 8].

В развитии эндогенной интоксикации (ЭИ), характеризующейся накоплением в тканях и биологических жидкостях организма продуктов нормального и извращенного обмена веществ или клеточного реагирования,

в послеродовом периоде немаловажную роль играют омертвевшая децидуальная ткань, продукты расщепления нежизнеспособных тканей, образовавшиеся при родовой и хирургической травме. К эндотоксинам следует отнести и продукты перекисного окисления липидов, активированные компоненты компонента, неоднородные по составу ингредиенты девитализированных тканей, бактериальные токсины. Источником эндотоксинов является также белковый катаболизм, обусловленный активацией протеина, ведущий к диспротеинемии и образованию аномального количества пептидных биорегуляторов. Эндотоксины, взаимодействуя с эффекторными органами, клетками и субклеточными структурами, накапливаются в сосудистом русле и межклеточном пространстве, вызывают развитие нарушений сосудистой проницаемости, микроциркуляции и реологических свойств крови, что вместе с замедлением кровотока приводит к тканевой гипоксии. Происходящие изменения метаболизма могут приводить к обратимым и необратимым нарушениям на системном, органном, тканевом, клеточном и молекулярном уровнях. Степень выраженности эндотоксикоза в послеродовом периоде зависит от состояния детоксицирующих систем организма: иммунной, микросомальной монооксигеназной системы печени и экскреторной системы почек, снижающих концентрацию токсинов путем их инактивации и элиминирования из организма [3, 9, 10].

Следует полагать, что применение медицинского озона обеспечит эффективное функционирование звеньев детоксикации, повысит компенсаторные и адаптационные возможности органов и систем родильниц, предотвратит развитие осложнений, ранних и отдаленных последствий после перенесенной патологической кровопотери.

Целью настоящего исследования явилась оценка изменения основных маркеров ЭИ — молекул средней массы (МСМ) у родильниц на фоне патологической кровопотери, обоснование возможности коррекции ЭИ под действием озонотерапии, повышение эффективности восстановительного лечения женщин, перенесших акушерские кровотечения.

**Материал и методы.** Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 120 женщин в послеродовом периоде. Первую (контрольную) группу составили 30 женщин с физиологическим течением беременности, родов и послеродового периода. Во вторую (основную) группу вошли 60 родильниц, перенесших акушерские кровотечения, которые получили в составе комплексного лечения медицинский озон. Третью группу (сравнения) составили 30 родильниц с патологической кровопотерей,

получавшие только традиционную терапию. Озонотерапия применена с 1–2-х суток послеродового периода после остановки кровотечения, адекватного возмещения утраченных объемов крови и стабилизации гемодинамики у родильниц 1 раз в сутки в течение 5 дней путем внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора. Патогенетически обоснованная концентрация озона в газовой фазе, представленной озонкислородной смесью, при барботировании 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида составила 400 мкг/л, скорость внутривенной инфузии насыщенного озоном раствора — 10 мл/мин [11].

Критерием эффективности данной методики явились клинические наблюдения, клинико-лабораторные данные, изменение показателей периферической крови родильниц в процессе лечения, биохимические исследования с оценкой динамики интегральных показателей ЭИ — МСМ в условных единицах (у. е.), ультразвуковая эхография с оценкой функционального состояния послеродовой матки. Родильницы обследованы на первые и седьмые сутки послеродового периода до начала лечения и после терапии. Соединения группы средних молекул (СМ) в плазме крови получены по методу Николайчука гель-фильтрацией на колонке с серадексом и осаждением трихлоруксусной кислотой, концентрация МСМ определена спектрофотометрически на аппарате СФ-26 [12]. Статистическая обработка результатов исследования проведена общепринятыми методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента–Фишера. Достоверными считали результаты при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Возраст женщин, перенесших акушерские кровотечения, составил до 20 лет — 11,54 %, 20–24 лет — 53,84 %, 25–29 лет — 15,38 %, 30–34 лет — 11,54 %, 35–40 лет — 3,85 %, свыше 40 лет — 3,85 %. Обращает на себя внимание тот факт, что на долю женщин молодого возраста (до 25 лет) пришлось до 65,38 % родов, осложненных кровотечениями. Среди обследованных родильниц с кровотечениями большую часть составили первобеременные первородящие — в 63,16 % случаев. Повторнобеременные первородящие с отягощенным акушерским (ОАА) или гинекологическим анамнезом (ОГА) определены в 15,99 %; повторнобеременные повторнородящие с ОАА и ОГА — в 15,59 % и повторнородящие без отягощенного анамнеза — в 5,26 % случаев. Примечательно, что удельный вес первородящих среди женщин, перенесших патологическую кровопотерю в родах, составил 79,15 %, что характеризует демографические показатели. Довольно высока частота отягощенного акушерского анамнеза и гинекологических за-

болеваний (31,98 %), являющихся факторами риска развития акушерских кровотечений. Причиной акушерских кровотечений у второй и третьей групп родильниц послужили гипотония матки в 57 % случаев, патология прикрепления и отделения плаценты в 22 %, предлежание плаценты и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в 14 % и травма родовых путей в 7 % случаев. Заслуживает внимания высокий процент травматизма мягких тканей родовых путей при значительном количестве оперативных вмешательств у родильниц с кровопотерей. Разрыв шейки матки диагностирован у 30 (33,33 %) женщин, разрыв влагалища у 12 (13,33 %) и разрыв промежности у 6 (6,67 %) родильниц. В родах произведены следующие операции: ручная ревизия полости матки — у 36 (40 %) женщин, ручное отделение и выделение последа — у 15 (16,67 %), инструментальная ревизия полости матки у 12 (13,33 %), операция наложения акушерских щипцов — у 9 (10 %), эпизиотомия с эпизиографией — у 24 (26,67 %), перинеотомия с последующей перинеорафией — у 3 (3,33 %), вскрытие и дренирование гематомы влагалища в раннем послеродовом периоде — у 3 (3,33 %) родильниц. Также довольно высока частота абдоминальных операций у групп больных с акушерскими кровотечениями: кесарево сечение произведено у 21 (23,33 %) женщин, экстирпация матки — у 8 (8,89 %), надвлагалищная ампутация матки — у 1 (1,11 %).

При анализе данных клинических наблюдений с 3–5-х суток послеродового периода на фоне курса озонотерапии женщины второй группы субъективно отмечали уменьшение слабости и головокружения, заметное улучшение общего самочувствия и настроения, что благоприятно влияло на восстановление психоэмоционального статуса родильниц, особенно при осложненном течении родов после перенесенных травм, оперативных вмешательств, анестезиологических пособий. Также у родильниц второй группы, по сравнению с родильницами третьей группы, произошло более раннее становление лактации: в среднем к 3-му дню пуэрперия. Улучшение общего состояния родильниц при достаточном количестве молока способствовало более раннему прикладыванию новорожденных к груди, что оп-

тимизировало их послеродовую адаптацию и восстанавливало психологическую связь между матерью и ребенком, тем самым еще более стимулируя лактацию. Применение медицинского озона как экологически чистого немедикаментозного средства позволило уменьшить лекарственную нагрузку на организм матери, снизить объем профилактической антибиотикотерапии. Послеродовая инволюция матки у женщин второй группы приближалась к параметрам и срокам обратного развития матки у родильниц первой группы, определенным с помощью ультразвуковой эхографии. Для родильниц третьей группы процессы обратного развития матки протекали замедленно, отмечались такие осложнения, как лохиометра, субинволюция послеродовой матки. Озонотерапия способствовала улучшению процессов заживления послеродовых и послеоперационных ран, уменьшению отечности, болезненности и гиперемии тканей в области швов. Заживление ран у родильниц второй группы происходило первичным натяжением к 5–7-м суткам пуэрперия, осложнения инфекционного характера отсутствовали. В целом отмечено уменьшение сроков стационарного пребывания родильниц второй группы по сравнению с родильницами третьей группы на 2–3 сут.

Анализируя динамику изменения основных маркеров ЭИ в плазме крови у родильниц контрольной группы, определено достоверное повышение МСМ с  $(0,092 \pm 0,030)$  до  $(0,136 \pm 0,070)$  ( $p < 0,05$ ), что обусловлено резорбцией эндотоксинов, источником которых служат мягкие ткани родовых путей, даже при физиологическом течении пуэрперия (таблица). На фоне патологической кровопотери с 1-х суток послеродового периода у родильниц второй и третьей групп наблюдалось более интенсивное повышение пептидов средней молекулярной массы, что характеризовало более выраженные процессы ЭИ. В основной группе на фоне озонотерапии уровень МСМ достоверно снижался с  $(0,148 \pm 0,050)$  до  $(0,118 \pm 0,040)$  ( $p < 0,05$ ), приближаясь к показателям контроля на 7-е сутки, и даже улучшался, тогда как в третьей группе с традиционным лечением при исходных данных снижался лишь до  $(0,139 \pm 0,060)$  ( $p < 0,05$ ). Снижение уровня эндогенной интоксикации в основной группе при коррекции с помощью медицинского озона сопровождалось

*Динамика показателя эндогенной интоксикации (МСИ) в выделенных клинических группах, у. е.*

Период	Группы		
	контрольная (n=30)	основная (n=60)	сравнения (n=30)
1-е сутки	$0,092 \pm 0,03$	$0,148 \pm 0,05^*$	$0,148 \pm 0,05^*$
7-е сутки	$0,136 \pm 0,07^{\#}$	$0,118 \pm 0,04^{*\#}$	$0,139 \pm 0,06$

*Примечание.*  $p < 0,05$  по сравнению: \* с показателем контроля; # с исходными данными.

стимуляцией перехода раневого процесса в фазу регенерации и уменьшением эндотоксикоза вследствие снижения накопления в интерстициальном пространстве продуктов нарушенного метаболизма, и, напротив, указанные процессы у рожениц группы сравнения с общепринятым лечением протекали замедленно.

Использование медицинского озона ведет к изменению функционального состояния организма в целом, активизации собственных компенсаторных и адаптационных возможностей организма в послеродовом периоде, стимулирует процессы репарации и регенерации, укрепляет защитные силы организма, что дает возможность системно корригировать нарушения гомеостаза и способствует более быстрой реабилитации рожениц с патологической кровопотерей.

### Список литературы

1. Вдовиченко Ю.П., Баскаков П.М., Горбунова О.В. Актуальні аспекти реабілітації жінок після масивних акушерських кровотеч. ПАГ 2003; 6: 87–90.
2. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. и др. Пути снижения материнской смертности, обусловленной акушерскими кровотечениями. Акушерство и гинекология 2001; 1: 3–4.
3. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии. М.: Триада-Х, 2001. 336 с.
4. Профілактика та інтенсивна терапія масивних маткових кровотеч в акушерстві: Метод. рекомендації. К.: МОЗ України, Укр. центр наук. мед. інформації і патентно-ліцензійної роботи, 2000. 32 с.
5. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2000; 14: 1.
6. Репина М.А. Кровотечения в акушерской практике. М.: Медицина, 1986. 176 с.
7. Абубакирова А.М., Федорова Т.А., Фотеева Т.С. и др. Применение медицинского озона в клинике акушерства и гинекологии. Акушерство и гинекология 2002; 1: 54–57.
8. Основні принципи та методи озонотерапії в медицині: Навчальний посібник. Харків: ХМАПО МОЗ України, Укр. асоціація озонотерапевтів і виробників медобладнання, 2001. 116 с.
9. Келина Н.Ю., Васильков В.Г., Безручко Н.В. Методология доказательной биохимической оценки развития эндотоксикоза. Вестн. интенсивной терапии 2002; 4: 13–17.
10. Оболенский С.В., Малахова М.Я. Лабораторная диагностика интоксикации в практике интенсивной терапии. СПб., 1991. 358 с.
11. Гречканев Г.О. Экспериментальное обоснование озонотерапии при акушерских осложнениях. Рос. вестн. акушера-гинеколога 2001; 3 (5): 7–11.
12. Николайчук В.В., Моин В.М., Кирковский В.В. Способ определения «средних молекул». Лаб. дело 1991; 10: 13–18.

### СУЧАСНІ МЕТОДИ КОРЕКЦІЇ ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ У ПОРОДІЛЬ З АКУШЕРСЬКИМИ КРОВОТЕЧАМИ

*С.Ф. Герасименко*

Вивчено вплив медичного озону як сучасного методу корекції порушень гомеостазу у жінок, що перенесли патологічну крововтрату під час пологів. Отримані результати оцінені за клінічним перебігом та змінами таких параметрів гомеостазу, як концентрація молекул середньої маси. Відповідно до результатів проведеного дослідження озонотерапія поліпшує ефективність відновлювального лікування породіль, попереджує розвиток ускладнень та оптимізує перебіг післяпологового періоду.

**Ключові слова:** акушерські кровотечі, реабілітація, озонотерапія, ендотоксикоз, післяпологовий період.

### MODERN METHODS THE CORRECTION OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PUERPERAS WITH OBSTETRICAL HEMORRHAGES

*S.F. Herasymentko*

The influence of medical ozone as a modern correction method of disorder homeostasis, in women, who were suffered from pathological loss of blood during labor it was studied. The results of clinical course and change homeostasis parameters, such as concentration of medium-weight molecules, were evaluated. According to the results of researching, ozone therapy improves the efficiency parturients regenerative treatment, warns development of complications and optimizes current of the puerperium.

**Key words:** obstetrical hemorrhages, rehabilitation, ozone therapy, endotoxycosis, puerperium.

Поступила 12.02.04

## ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ ПРЕПАРАТУ «ГЛУТАРГІН» НА СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ЮНИХ ВАГІТНИХ ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЮ АНЕМІЄЮ

*Є.В. Благовещенький*

*Харківський державний медичний університет*

Включення в комплексну терапію юних вагітних із залізодефіцитною анемією антиоксидантного препарату «Глутаргін» призводить до позитивного впливу на стан фетоплацентарного комплексу, що супроводжується зниженням інтенсивності інволютивно-дистрофічних процесів у плаценті, покращанням трофіки в її тканинах та стану плоду.

**Ключові слова:** юні вагітні, залізодефіцитна анемія, фетоплацентарний комплекс, «Глутаргін».

В останні роки серед вагітних значно збільшилась питома вага жінок юного віку [1, 2]. Загальноприйнятим є той факт, що контингент вагітних цього віку становить групу високого ризику розвитку ускладнень перебігу періоду гестації, акушерської та перинатальної патології. Цьому сприяє біологічна та психоемоційна незрілість молодого організму, недостатній соматичний стан здоров'я підлітків, низький рівень санітарної культури [3, 4].

В більшості випадків вагітність у юних ускладнюється залізодефіцитною анемією (ЗДА), яка супроводжується не тільки змінами складу червоної крові, але й різноманітними клінічними проявами гіпоксичного та дистрофічного синдромів [5–7].

При ЗДА завжди зменшується киснева функція крові, порушуються метаболічні процеси у тканинах із накопиченням недоокислених продуктів обміну, розвитком метаболічного ацидозу, пригніченням активності аеробних ферментів [8–10]. Виникнення гіпоксії, безумовно, негативно впливає на стан фетоплацентарного комплексу (ФПК), а також на функції багатьох систем організму вагітної та плоду [11–14].

При проведенні терапії вагітних із ЗДА необхідно не тільки поповнювати дефіцит заліза, вітамінів і мікроелементів, але й приймати заходи, що сприяють усуненню недостатньої оксигенації тканин, профілактиці гіпоксії та гіпотрофії плоду, нормалізації метаболічних процесів [15–17].

Препарат «Глутаргін» належить до засобів, які впливають на енергетичний обмін клітин шляхом первинного накопичення креатинфосфату; сприяє підвищенню швидкості дифузії кисню із крові у тканини, тобто нормалізує процеси тканинного дихання [18].

Вказаний препарат — сіль L-аргініну та глютамінової кислоти — є донатором оксиду азоту (NO), пригнічує перекисне окиснення ліпідів, у зв'язку з чим він є потужним антиоксидантом, стабілізатором клітинних мембран та неспецифічним детоксикантом.

У патогенезі плацентарної недостатності важлива роль відводиться NO, оскільки зниження його біосинтезу у маточному та плодово-плацентарному кровообігу супроводжується спазмом судин в цьому регіоні, обмеженням материнського кровообігу від фетального та порушенням метаболічних процесів у трофобласті. Інтенсивність маточно-плацентарного кровообігу є головним чинником, який визначає надходження кисню до плоду, що особливо актуально при наявності у вагітної ЗДА. Застосування глутаргіну у профілактиці та лікуванні ФПН дозволяє впливати на патогенетичні механізми цього патологічного процесу, відновлювати енергетичний обмін у клітинах плацентарної тканини, які перенесли гіпоксію [19].

Метою дослідження було покращання результатів комплексної терапії у юних вагітних із ЗДА шляхом використання препарату «Глутаргін».

**Матеріал і методи.** Проведено клініко-лабораторне спостереження за 60 юними вагітними віком від 14 до 18 років із ЗДА I, II та III ступеня тяжкості. Усі вагітні були розподілені на дві групи. Першу (I) групу становили 30 юних жінок із ЗДА, яких лікували традиційно. Терапія містила у собі збалансоване харчування, вживання препаратів, що містять залізо, вітамініотерапію. У другу (II) ввійшло 30 юних вагітних, які у комплексній терапії отримували препарат «Глутаргін» виробництва компанії «Здоров'я» (Харків). За

головними показниками групи були репрезентативними, що дало можливість проводити порівняльну оцінку.

Глутаргін призначали у критичні строки вагітності (14–20, 24–28 та 32–36 тиж) по 50 мл 4 % розчину внутрішньовенним крапельним введенням на 150 мл фізіологічного розчину один раз на добу, 5–7 ін'єкцій на курс в залежності від ступеня тяжкості ЗДА та ФПН. Потім переходили на пероральний прийом глутаргіну по 750 мг 3 рази на добу протягом 10–14 днів. Під час вагітності проводили 1–3 курси терапії.

Діагноз ЗДА верифікували шляхом проведення клінічного та біохімічного дослідження крові. Результати досліджень показали, що у вагітних обох груп мало місце зменшення рівня гемоглобіну в межах 71–101 г/л, зниження кількості еритроцитів та кольорового показника. У 87 % усіх юних вагітних показники були нижчими за нормальні (рівень заліза сироватки крові, концентрація феритину).

Вплив комплексної терапії із включенням глутаргіну на стан ФПК оцінювали на підставі вивчення біофізичного профілю плоду (БПП) та морфологічного дослідження посліду.

Оцінка стану внутрішньоутробного плоду проводилась шляхом вивчення БПП за методикою F.A. Manning (1987), яка заснована на сумарному аналізі даних нестресової антенатальної кардіотокографії та результатів ультразвукового дослідження. Морфологічне дослідження посліду здійснювалося з позиції системного підходу «мати–послід–плід». Проводився загальний опис, визначались органометричні показники посліду. Встановлювали масу, розміри, об'єм послідів, ППК — співвідношення маси плаценти до маси плоду та новонародженого. Площа визначалась за методикою В.М. Астахова. Для гістологічного дослідження препарати забарвлювали гематоксилін-еозином, а також фуксиленом для диференціювання тканинних структур. Застосовували комплекс гістохімічних методик, вивчали швидкість регенерації із використанням реакції Фельгена–Россенбека, оцінювали інтенсивність забарвлення глюкозаміногліканів за допомогою ШИК реакції за Мак-Манусом–Хочкісом та Хейл-реакції з альціановим синім. Колагени типізували моноклональними антитілами (Novocastra Laboratories Ltd.) непрямым методом Кунса. Препарати вивчали у люмінесцентному мікроскопі МЛ-2 із застосуванням серії світлофільтрів.

**Результати та їх обговорення.** Оцінка клінічної ефективності запропонованого терапевтичного комплексу показала, що включення глутаргіну у склад комплексного лікування ЗДА у юних не супроводжувалось побічними реакціями ні у жодної вагітної. Суб'єктивних

скарг та об'єктивного погіршення стану не було зареєстровано.

Задовільний стан плоду за даними БПП спостерігався у 60 % юних жінок I групи в порівнянні з 76,6 % юних вагітних II групи. До лікування задовільний стан плоду встановлено у 57,7 % юних I групи та у 54,3 % юних II групи. У юних вагітних II групи скоріше, ніж у жінок I групи, нормалізувалась частота серцебиття, рухова активність, дихальні рухи та м'язовий тонус плоду.

У юних вагітних I групи в плацентах виявлялися виражені дистрофічні, інволютивні та склеротичні процеси. Спостерігалось виразне збільшення відносного обсягу строми ворсин, зміна їх гістохімічних та морфологічних властивостей. В більшості великих ворсин виявлялись сполучнотканинні периваскулярні муфти, осередкове, глибоке посилення інтенсивності світіння колагену I та III типів, а в базальних синцитіальних мембранах колагенів IV та V типів. В деяких серединних ворсинах виявлявся склероз стінок судин, осередкова проліферація ендотелію, з подальшою його десквамацією у просвіт судин, що призводило до значного звуження їх просвіту. У ворсинчастому хоріоні відмічалось збільшення фібриноїду, ішемічних інфарктів та петрифікатів, компенсаторно-приспосувальні процеси були значно напружені.

У послідах II групи збільшення відносного об'єму строми ворсин було незначним, ступінь змін гістохімічних та морфологічних характеристик — помірною. В судинах ворсин відмічались тонкі з помірно ШИК-позитивні зі слідами колагену IV та V типів базальні мембрани. В ендотелії та синцитіотрофобласті капілярів виявлялась висока напруга метаболічних процесів. В цитоплазмі клітин спостерігалось посилення інтенсивності реакції Браше на РНП, в ядрах зростала інтенсивність реакції Фельгена–Россенбека. В строми встановлено посилення лінійного світіння інтерстиціальних колагенів I та II типу, в децидуальній оболонці — помірна плазмоцитарна інфільтрація.

Встановлена різниця органометричних показників плацент юних вагітних I та II груп, що може свідчити про зменшення тяжкості дистрофічних та гемодинамічних порушень у тканинах послідів юних жінок із ЗДА, які отримували терапію з включенням глутаргіну (таблиця).

Таким чином, при вивченні функціонального стану ФПК доведена ефективність комплексної терапії ЗДА у юних із включенням глутаргіну. Застосування у комплексному лікуванні вказаного препарату, в першу чергу, покращує стан синцитіоендотеліальних мембран, посилює компенсаторно-приспосувальні

## Органометричні показники плацент у групах юних вагітних

Групи юних вагітних	Маса плацент, г	Розміри плаценти			Об'єм, см <sup>3</sup>	Площа, см <sup>2</sup>	ППК, г/г
		довжина 1, см	довжина 2, см	товщина, см			
I	527,14±19,2*	20,43±1,20	17,26±1,70	2,16±0,13*	513,4±17,6*	294,33±31,30	0,17±0,01*
II	477,24±25,7	20,72±1,30	17,66±1,40	1,90±0,01	453,6±23,5	289,21±44,28	0,22±0,02

\*  $p < 0,05$  при порівнянні показників у групах.

процеси у плаценті, знижує інтенсивність інволютивно-дистрофічних явищ та судинних розладів. Отримані результати свідчать про сприятливий вплив запропонованого комплексу лікування на внутрішньоутробний плід, що сприяє покращанню перебігу процесу гестації, зменшенню ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду.

#### Висновок

Включення в комплексну терапію у юних вагітних із залізодефіцитною анемією антиок-

сидантного препарату «Глутаргін» позитивно впливає на стан метаболічних процесів у плаценті, що супроводжується поліпшенням її трофіки, зниженням інтенсивності інволютивно-дистрофічних процесів і, як наслідок, покращанням стану внутрішньоутробного плоду.

Перспективним є клінічне впровадження глутаргіну у комплексну терапію юних вагітних з екстрагенітальною патологією, яка негативно впливає на стан фетоплацентарного комплексу.

#### Список літератури

1. Богатирьова Р.В. Демографічна ситуація в Україні і проблеми медико-генетичної служби. ПАГ 1999; 1: 72–74.
2. Стешенко В., Геркина Т. Некоторые аспекты демографической ситуации в Украине. Репродуктивное здоровье и планирование семьи. К., 1999. 31 с.
3. Вовк І.Б., Гойда Н.Г., Іркіна Т.К. Охорона репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків — основи завдання служби охорони служби дитячої та підліткової гінекології. Буковин. мед. вісн. 2000; 2–3: 13.
4. Гойда Н.Г., Веропотвелян П.М., Лунгол В.М. та ін. Деякі соціально-клінічні аспекти фізичного розвитку та репродуктивної функції у дівчат-підлітків. ПАГ 2000; 1: 99–102.
5. Пругло А.К. Профілактика анемії вагітних та пізніх гестозів у юних першородящих. ПАГ 2000; 6: 95–97.
6. Сербенко А.Г., Хомінська З.Б., Дмитрієв Д.В. Соціально-медичні аспекти і деякі клінічні та біохімічні особливості вагітності у підлітків. ПАГ 1998; 3: 94–97.
7. Маркін Л.Б., Пирогова В.І., Ткаченко С.А. Вагітність та пологи у неповнолітніх. Львів: Світ, 1996. 96 с.
8. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада, 1999. 816 с.
9. Beard J.L. Iron requirements in adolescent females. J. Nutr. 2000; 130, 2: 440–442.
10. Проценко О.О., Мазорчук Б.Ф. Аліментарні та соціальні аспекти росту частоти залізодефіцитної анемії серед вагітних. ПАГ 1999; 4: 199–201.
11. Біофізичний моніторинг плода; Під ред. Л.Б. Маркіна, Б.М. Венцківського, К.В. Вороніна. Львів: Світ, 1993. 67 с.
12. Сенчук А.Я. Прогнозування, діагностика і лікування порушень у системі мати–плацента–плід при ЗДА вагітних: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К., 1996. 41 с.
13. Запорожан В.М., Даниленко А.І., Макулунін Р.Ф. Плацентарна недостатність і її вплив на плід. Одес. мед. журн. 1999; 4: 82–84.
14. Чайка В.К., Артеменко Г.Я., Акімова І.К. Ультроструктурные изменения в плаценте при анемии беременных и позднем гестозе и методы их коррекции. Вестн. проблем биологии и медицины 1999; 1: 50–55.
15. Белоус О.Б. Роль корекції гіпоксичного синдрому при ЗДА вагітних в профілактиці невиношування вагітності. Невиношування вагітності: Зб. наук. праць. К., 1997: 21–23.
16. Парашук Ю.С., Грищенко О.В., Лахно Й.В. и др. Ведение беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности. Харьков: Торнадо, 2001. 115 с.
17. Якубовський А.Ф. Вагітність і пологи у юних першороділь, профілактика та лікування порушень у фетоплацентарному комплексі: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Вінниця, 1999. 18 с.
18. Фролов В.М. Глутаргін: клиническая эффективность и перспективы применения. Здоровье Украины 2003; 17 (78): 42.
19. Препараты фармацевтической компании «Здоровье» «Прегнакер» и «Глутаргин»: новые возможности решения проблем, возникающих при беременности. Обзор. Здоровье Украины 2004; 7 (92): 58.

**ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА «ГЛУТАРГИН» НА СОСТОЯНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У ЮНЫХ БЕРЕМЕННЫХ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ****Е.В. Благовещенский**

Включение в комплексную терапию юных беременных с железодефицитной анемией антиоксидантного препарата «Глутаргин» оказывает положительное влияние на состояние фетоплацентарного комплекса, что сопровождается снижением интенсивности инволютивно-дистрофических процессов в плаценте, улучшением трофики в ее тканях и состояния плода.

**Ключевые слова:** юные беременные, железодефицитная анемия, фетоплацентарный комплекс, «Глутаргин».

**THE INFLUENCE OF COMPLEMENT THERAPY WITH «GLUTARGIN» ON FETUS-PLACENTAS COMPLEX IN JUVENILE PREGNANTS WITH FERRODIFICIENT ANEMIA****Е.В. Blagoveshchenskiy**

To include in complement therapy for juvenile pregnant with ferrodificient anemia antioxidant «Glutargin» influencing favourably on fetus-placentas complex. We have lower develop involution and dystrophic processes of the placentas, increased develop tropics this tissue and better the condition of fetus.

**Key words:** juvenile pregnant, the ferrodificient anemia, the fetus-placentas complex, «Glutargin».

Поступила 02.04.04

**ЛЕЧЕНИЕ ЭКТОПИИ ШЕЙКИ МАТКИ  
У БОЛЬНЫХ С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ****Л.В. Потапова, И.Н. Щербина, О.П. Липко****Харьковский государственный медицинский университет**

Обследовано 97 женщин с генитальным эндометриозом, которым в анамнезе 1–2 года назад были проведены криодеструкция, диатермоэлектро- и термокоагуляция эктопии шейки матки. Установлено, что при лечении эктопии шейки матки у женщин с генитальным эндометриозом выявляется большее количество рецидивов эктопии, чем у женщин без эндометриоза; возрастает количество случаев появления эндоцервикального эндометриоза, наблюдается прогрессирование генитального эндометриоза. Наиболее благоприятным методом лечения является криодеструкция и термокоагуляция на фоне гормональной терапии.

**Ключевые слова:** генитальный эндометриоз, гормональная терапия, эктопия шейки матки.

Проблема эффективного лечения заболеваний шейки матки является одной из актуальных в гинекологии [1]. В комплексе патологических процессов шейки матки наиболее часто встречающимся заболеванием является эктопия, диагностируемая у 38,5 % женщин, причем 67 % из них активного репродуктивного возраста [2].

Многочисленными исследованиями последних лет доказано, что заболевания шейки матки чаще всего встречаются у женщин с гормональными нарушениями. Так, у женщин с генитальным эндометриозом частота фоновых заболеваний шейки матки в 5–6 раз превышает таковую в популяции [3].

Весьма трудной задачей является лечение больных псевдоэрозией шейки матки. В настоящее время среди множества терапевтических методов ведущим является оперативное направление [1, 4]. Наиболее часто применяются диатермо- и криохирургические методы. По данным литературы, эффективность диатермо-

коагуляции достигает 75–92 % случаев [2], криодеструкции — 90–95 % [2, 5]. Рецидивы составляют соответственно 2–11 и 5–10 %. Исследованиями [5] показана эффективность применения термокоагуляции (96,3 %).

Интересен тот факт, что эффективность любого лечения резко снижается при наличии сопутствующей патологии. Так, при использовании криодеструкции у больных с генитальным эндометриозом отмечалось 38 % рецидивов. Снижение частоты последних до 33 % отмечалось при сочетании хирургического лечения с гормональным, направленным на регуляцию менструального цикла.

В последнее время большинство авторов [1, 3, 4] считает гормональный фактор основным в этиологии эктопии шейки матки. В связи с этим изучение данной патологии в сочетании с эндометриозом, который имеет гормональную зависимость, представляет значительный интерес.

Целью нашего исследования явилось изучение результатов диатермо-, криохирургиче-

ских и термокоагуляционных методов лечения эктопии шейки матки у женщин с генитальным эндометриозом.

**Материал и методы.** Обследовано 97 женщин с генитальным эндометриозом в возрасте от 23 до 45 лет, которым 1–2 года назад была проведена диатермоэлектрокоагуляция (30 пациенток), криодеструкция (33 пациентки), термокоагуляция (34 женщины) эктопии шейки матки.

Диагноз генитального эндометриоза у обследованных был установлен на основании эндоскопических методов исследования. Расширенная кольпоскопия проведена 16 (16,5 %) больных, гистероскопия — 25 (25,8 %), лапароскопия — 56 (57,7 %). Верификация диагноза подтверждалась гистологическим исследованием тканей.

У 16 (16,5 %) женщин эндометриоз был представлен только гетеротопиями экзоцервикса, у 81 (83,5 %) — I–II степенью распространения эндометриоидного процесса наружновнутренней локализации.

При лечении эндометриоза 58 пациенток получали ранее от 1 до 4 курсов гормональной терапии: 24 (41,4 %) — даназол, 29 (50,0 %) — синтетические прогестины (норколут, Депо-Провера), 5 (8,0 %) — агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (декапептил). Остальным 39 (40,2 %) больных гормонотерапия не проводилась.

Для оценки эффективности лечения учитывали скорость и полноценность эпителизации эктопии, количество рецидивов эктопии, а также прогрессирование генитального эндометриоза в виде появления новых симптомов — тазовых болей, диспарейнии, альгодисменореи, бесплодия, экзоцервикальных эндометриоидных гетеротопий, ультразвуковых признаков (увеличение переднезаднего размера матки, появление новых эхопозитивных очагов в миометрии и яичниках) в динамике.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ полученных результатов лечения эктопии шейки матки у женщин с генитальным эндометриозом свидетельствует о том, что при применении метода диатермоэлектрокоагуляции шейки матки без гормонотерапии у 13 (43,3 %) больных эпителизация эктопии протекала достаточно медленно: от 6 до 12 нед. В 2 (15,4 %) случаях заживление так и оставалось неполным. Наблюдался высокий процент рецидивов эктопии в течение 1 года после лечения — у 4 (30,8 %) больных. Появление новых очагов эндометриоза на экзоцервиксе обнаружено в 3 (23,1 %) случаев. Прогрессирование наружновнутренних форм эндометриоза отмечено у 5 (38,5 %) больных.

Диатермоэлектрокоагуляция эктопии шейки матки на фоне проведенной гормонотерапии у 17 (56,7 %) больных имела лучшие

отдаленные результаты. Так, полная эпителизация отмечалась у 15 (88,2 %) больных, и сроки ее уменьшились от 6 до 11 нед. Процент рецидивов также несколько снижался — у 3 (17,6 %) больных. Эндоцервикальный эндометриоз возник в 2 (11,8 %) случаях, прогрессирование наружновнутренних форм эндометриоза наблюдалось в 3 (17,6 %) случаях.

При проведении криодеструкции у 14 (42,4 %) пациенток, не леченных гормональными препаратами, эпителизация шейки матки проходила быстрее — за 5–7 нед. Процент неполной эпителизации составлял 64,3 %. Процент рецидивов оставался большим — у 2 (14,3 %). Появление эндометриоидных гетеротопий на шейке матки выявлялось лишь у 1 (7,1 %) больных. Прогрессирование наружновнутренних форм эндометриоза обнаружено у 2 (14,3 %) больных.

При сочетании криодеструкции и гормонотерапии у 19 (57,6 %) больных процент неполной эпителизации составил 47,4 % (9 больных), сроки эпителизации сократились до 5,0–6,5 нед. Процент рецидивов эктопии составил 5,3 % у 1 больной. Возникновение эндометриоза на шейке матки не обнаружено ни в одном случае. Обострение наружновнутреннего эндометриоза отмечено в 10,5 % случаев.

При использовании термокоагуляции для лечения эктопии шейки матки у 15 (44,1 %) пациенток, которым не была применена гормональная терапия, полная эпителизация составила 13 (86,7 %) больных. Сроки эпителизации составили 4,0–5,5 нед. Рецидивы заболевания отмечены в 1 (6,7 %) случаев. Появление шеечного эндометриоза не выявлено. Обострение наружновнутреннего эндометриоза отмечено в 2 (13,3 %) случаев.

Наиболее оптимальные результаты лечения достигнуты при применении термокоагуляции в сочетании с гормонотерапией у 19 (55,9 %) больных. Так, полная эпителизация отмечена у 18 (94,7 %) больных. Сроки эпителизации составили 3,5–4,5 нед. Рецидивы заболевания не отмечались. Также не было выявлено возникновение цервикального эндометриоза. Обострение эндометриоза наружновнутренней локализации обнаружено у 1 (5,3 %) больной.

Таким образом, при лечении эктопии шейки матки у женщин с генитальным эндометриозом различными хирургическими методами лечения наблюдаются изменения сроков эпителизации, появление рецидивов и случаев неполной эпителизации, возникновение гетеротопий на влажной порции шейки матки и обострение эндометриоза наружновнутренней локализации. Увеличение сроков эпителизации, количества рецидивов эктопии и прогрессирование эндометриоза происходит

при использовании диатермоэлектрокоагуляции. При дополнительном использовании гормонотерапии отмечается значительное повышение эффективности всех лечебных методов.

Результаты исследования позволяют определить достаточно четкую тактику лечения больных эктопией шейки матки в сочетании

с генитальным эндометриозом: криодеструкция и термокоагуляция в сочетании с гормонотерапией представляют наиболее эффективную схему лечения больных генитальным эндометриозом с эктопией шейки матки, что может быть рекомендовано в широкой гинекологической практике.

#### Список литературы

1. Прилепская В.Н., Рудакова Е.Б., Кононов А.В. Эктопии и эрозии шейки матки. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 176 с.
2. Василевская Л.Н. Кольпоскопия. М.: Медицина, 1986. 160 с.
3. Адамьян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1998. 320 с.
4. Русакевич П.С. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки. Мн.: Вышэйшая школа, 1989. 368 с.
5. Щербина И.Н. Сравнительная характеристика эпителизации эктопии шейки матки после различных видов хирургических вмешательств. Эксперим. і клін. медицина 2003; 1: 156–161.

#### ЛІКУВАННЯ ЕКТОПІЇ ШИЙКИ МАТКИ У ХВОРИХ З ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ

*Л.В. Потапова, І.Н. Щербіна, О.П. Лінко*

Обстежено 97 жінок з генітальним ендометріозом, яким 1–2 роки тому було проведено криодеструкцію, діатермоелектро- і термокоагуляцію ектопії шийки матки. Встановлено, що при лікуванні ектопії шийки матки у жінок з генітальним ендометріозом виявляється більша кількість рецидивів ектопії, ніж у жінок без ендометріозу; зростає кількість випадків появи ендосервікального ендометріозу, спостерігається прогресування генітального ендометріозу. Найсприятливішим методом лікування є криодеструкція і термокоагуляція на тлі гормональної терапії.

**Ключові слова:** генітальний ендометріоз, гормональна терапія, ектопія шийки матки.

#### TREATMENT OF ECTOPY OF CERVIX UTERUS AT PATIENTS WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS

*L.V. Potapova, I.N. Scherbina, O.P. Linko*

The 97 women with genital endometriosis which have 1 to 2 years of cryodestruction, diathermoelectrocoagulation and termokoagulation of ectopy of cervix uterus, were suffered. During treatment of ectopy of cervix uterus of women with genital endometriosis to be known an enormous quality of relapses of ectopy in comperission with women not having endometriosis; increasing quality events at appearing of endoservicalis endometriosis, having a promotion of genital endometriosis. The best method of treatment is criodestruction and termokoagulation against background of hormonal therapy.

**Key words:** genital endometriosis, hormonal therapy, ectopy of cervix uterus.

*Поступила 15.12.03*

## ХАРАКТЕР МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ВАГІТНИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

*О.О. Єгоров*

*Харківський державний медичний університет*

Проведено аналіз кислотно-лужного стану, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної активності крові, а також обміну ліпідів і жирних кислот у вагітних, які страждають на гіпертонічну хворобу. Встановлено, що перебіг вагітності у жінок з гіпертонічною хворобою відбувається в умовах розвитку декомпенсованого метаболічного ацидозу, активації перекисного окиснення ліпідів, яке супроводжується низьким рівнем антиоксидантної активності крові, порушення нормальних взаємин компонентів жирового обміну і транспортних форм ліпідів. Виявлені порушення прогресують зі збільшенням ступеня тяжкості гіпертонічної хвороби.

**Ключові слова:** *гіпертонічна хвороба, кислотно-лужний стан, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна активність крові.*

У структурі ускладнень вагітності основне місце належить екстрагенітальним захворюванням (59,5–70,0 %), серед яких серцево-судинна патологія займає перше місце [1–3]. Найчастіше зустрічається гіпертонічна хвороба (ГХ) [4, 5]. Одним з основних чинників, що призводять до ускладнень перебігу вагітності, є виражені порушення метаболізму в системі «мати–плацента–плід» [4, 5, 7]. Останнім часом важливе значення при ускладненому перебігу вагітності мають процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), тому що його продукти є високотоксичними речовинами і призводять до порушення стану мембранних ліпідів, які визначають інтенсивність обмінних процесів між організмом матері та плоду при вагітності. Інформація про стан ПОЛ та антиоксидантну активність (АОА) крові у вагітних, які страждають на ГХ, носить суперечливий характер.

Однією з необхідних умов життєдіяльності є стабільність кислотно-лужного стану (КЛС) внутрішнього середовища. Особливого значення набуває постійність КЛС під час вагітності, коли посилюються анаболічні процеси і підвищується енергообмін, які потребують для свого забезпечення більшої кількості кисню. До важливих показників метаболізму у вагітних, які страждають на ГХ, належить стан обміну ліпідів та жирних кислот. Відомості, що стосуються стану обміну ліпідів і жирних кислот та КЛС при ГХ у вагітних, в літературі відсутні.

У зв'язку з цим метою дослідження було вивчення порушень КЛС, ПОЛ та АОА, обміну ліпідів і жирних кислот у вагітних з ГХ.

**Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження були 40 вагітних з пограничною первинною артеріальною гіпертензією, 40 вагітних з ГХ I ступеня тяжкості, 40 вагітних з ГХ II ступе-

ня тяжкості й 30 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група).

Для визначення КЛС і газів крові використовували капілярну кров з нігтьової фаланги пальця. За допомогою аналізатора AVL-330 виробництва фірми «Радіометр» (Данія) визначали такі параметри: рН, парціальний тиск вуглекислого газу, парціальний тиск кисню, вміст бікарбонатів плазми, дефіцит лугів крові, загальний вміст стандартних бікарбонатів, насичення крові киснем. Стан процесів ПОЛ оцінювали за вмістом первинних і вторинних продуктів окиснення (вміст дієнових кон'югат, малонового діальдегіду) і за станом ферментної антиоксидантної системи (за активністю каталази; супероксиддисмутази і вмістом церулоплазміну). Для досліджень аналізували сироватку крові вагітної, яку одержували з ліктьової вени. Визначення малонового діальдегіду проводили за методикою Ю.О. Владимірова та А.І. Арчакова (1972), церулоплазмін визначали за методом Г.А. Бабенко (1968), активність каталази — за методикою М.Д. Подільчак (1967), активність супероксиддисмутази — за методом В.А. Костюк (1990). Стан обміну ліпідів визначали за показниками перерозподілу фракцій ліпопротеїнів в сироватці крові, а про процеси обміну жирних кислот — за показниками насичених і поліненасичених жирних кислот. Перерозподіл фракцій ліпопротеїнів сироватки крові досліджували за методом Г.Х. Божко (1990), вміст поліненасичених жирних кислот — за допомогою гель-електрофорезу з подальшою денситометрією. Обстеження проводилося в динаміці на таких термінах гестації: 8–12, 13–27, 28–34, 35–40 тиж.

**Результати та їх обговорення.** У контрольній групі в I триместрі вагітності накопичення кількості недоокислених продуктів обміну вірогідно перевищувало аналогічні дані в II і

III триместрах, у той самий час бікарбонати і лужний резерв крові були вірогідно знижені. Збільшення кількості недоокислених продуктів на тлі зменшення бікарбонатів і лужного резерву крові можна розцінити як явища метаболічного ацидозу. Збільшення рівня кислотних продуктів у крові призводило до гіпервентиляції і компенсованого збільшення парціального тиску кисню та сатурації кисню. Слід зазначити, що в I триместрі фізіологічної вагітності спостерігаються явища метаболічного ацидозу на тлі респіраторного алкалозу. В II триместрі вагітності спостерігається активна компенсація виявлених змін, певно, за рахунок функціональної активності плаценти, що сформувалася. В наступному III триместрі різких коливань КЛС і газів крові в порівнянні з II триместром не спостерігається.

При вивченні динаміки КЛС і газів крові у вагітних з ГХ встановлено, що має місце наростання проявів метаболічного ацидозу, що виражається у вірогідному збільшенні накопичення недоокислених продуктів у крові в усіх триместрах вагітності на тлі вірогідного зниження лужних буферів і бікарбонатів крові. Зазначені явища супроводжувалися падінням парціального тиску кисню на тлі наростання гіпоксемії й достовірним зменшенням сатурації кисню. Слід зазначити, що прояви метаболічного ацидозу були особливо виражені в I триместрі, в основному це стосувалося порушень газообміну. Певно, причиною цього може бути недостатня гіпервентиляція легень у вагітних з ГХ внаслідок зміненої активності дихального центру, що виникає на тлі зниження вмісту прогестерону в крові, у той час, коли ще не сформувалася плацента. Дані аналізу показників КЛС і газів крові у вагітних з ГХ свідчили у більшості випадків про декомпенсований метаболічний ацидоз, на що вказувало зниження рН до 7,30–7,25, наростання дефіциту лугів, зниження лужного резерву і бікарбонатів крові, а також зменшення сатурації кисню, причому ці зміни прогресували в міру збільшення ступеня тяжкості ГХ.

В динаміці фізіологічної вагітності спостерігається активація ПОЛ, що супроводжується збільшенням вмісту як первинних, так і вторинних продуктів ПОЛ. Так, в міру прогресування фізіологічної вагітності спостерігається поступове збільшення дієнових кон'югат з  $(44,8 \pm 1,2)$  до  $(47,1 \pm 1,7)$  мкмоль/л. Збільшення активності ПОЛ при фізіологічному перебігу вагітності компенсується активацією АОА крові, що сприяє захисту організму матері й плоду від несприятливого впливу продуктів ПОЛ.

Вивчення рівня ПОЛ у вагітних з ГХ показало достовірне збільшення показників

ПОЛ в порівнянні з їхніми значеннями при фізіологічному перебігу вагітності. При цьому відмічається збільшення як первинних (дієнові кон'югати), так і вторинних (малоновий діальдегід) продуктів ПОЛ у крові. Слід також зазначити, що рівень показників ПОЛ збільшується в міру зростання тяжкості ГХ.

Перебіг вагітності на тлі ГХ характеризувався збільшенням дієнових кон'югат: у 8–12 тиж при пограничній ПАГ — на 16,3 %, при ГХ I ст. — на 19,2 %, при ГХ II ст. — на 19,4 %; у 28–34 тиж при пограничній ПАГ — на 13,7 %, при ГХ I ст. — на 16,1 %, при ГХ II ст. — на 20,1 %; у 35–40 тиж при пограничній ПАГ — на 15,1 %, при ГХ I ст. — на 19,1 %, при ГХ II ст. — на 23,8 % у порівнянні з відповідними термінами фізіологічного перебігу вагітності. Крім того, у вагітних з ГХ спостерігалось збільшення вмісту малонового діальдегіду в крові: у 8–12 тиж при пограничній ПАГ — на 33,1 %, при ГХ I ст. — на 33,8 %, при ГХ II ст. — на 34,6 %; у 28–34 тиж при пограничній ПАГ — на 20,7 %, при ГХ I ст. — на 26,7 %, при ГХ II ст. — на 53,3 %; у 35–40 тиж при пограничній ПАГ — на 16,8 %, при ГХ I ст. — на 18,0 %, при ГХ II ст. — на 42,9 % у порівнянні з відповідними термінами фізіологічного перебігу вагітності.

Однак, якщо при фізіологічній вагітності активація процесів ПОЛ супроводжувалась збільшенням АОА крові, то у вагітних, які страждають на ГХ, спостерігалось пригнічення АОА, через зниження активності супероксиддисмутази, каталази і вмісту церулоплазміну в порівнянні з їхніми значеннями при фізіологічному перебігу процесу гестації, в результаті чого продукти ПОЛ виконують ушкоджуючу дію на біомембрани організмів матері й плоду. Крім того, ступінь пригнічення АОА сироватки крові збільшується в міру прогресування ГХ.

Таким чином, виявлено, що у вагітних при ГХ активація ПОЛ супроводжується низьким рівнем АОА крові.

Результати проведених досліджень обміну ліпідів та жирних кислот у вагітних з ГХ показали зменшення вмісту поліненасичених жирних кислот, що супроводжувалося збільшенням вмісту насичених жирних кислот. При аналізі перерозподілу ліпопротеїнів встановлено, що у вагітних з ГХ спостерігається порушення нормальних взаємин компонентів жирового обміну і транспортних форм ліпідів.

Більш виражена у вагітних з ГХ гіпертригліцеридемія свідчить про порушення в них ліпопротеїноліполізу і катаболізму ліпопротеїнів, що проявилось значним збільшенням у плазмі крові атерогенної фракції ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), у той час як рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ)

у них був стабільний протягом вагітності та не відрізнявся від рівня ЛПВЩ в плазмі крові жінок з фізіологічним перебігом гестаційного процесу. Висока активність етерифікуючих систем, а також виявлене у вагітних з ГХ збільшення вмісту холестерину (ХС) у ліпопротеїнах низької щільності (ЛПНЩ), що є основною транспортною формою ХС у крові, і в ЛПДНЩ, функція яких полягає в переносі тригліцеридів, дозволяє вважати, що при вагітності, яка ускладнена ГХ, відбувається перерозподіл ХС між класами ліпопротеїнів і зміна їхньої структури в залежності від вмісту в них ХС.

### Список літератури

1. *Ветров В.В.* Экстрагенитальные заболевания и гестоз. Акушерство и гинекология 2001; 4: 7–9.
2. *Грищенко В.И., Щербина Н.А., Липко О.П.* Течение беременности и родов при экстрагенитальных заболеваниях. Харьков, 1992. 190 с.
3. *Oakly С.М.* Heart disease in pregnancy. London, 1996. 464 p.
4. *Елисеєв О.М.* Сердечно-сосудистые заболевания у беременных. М.: Медицина, 1994. 320 с.
5. *Медведь В.И.* Экстрагенитальная патология беременных: попытка количественной оценки значимости. Вісн. асоціації акушерів-гінекологів України 1999; 2: 45–50.
6. *Ивашина Е.П.* Метаболические нарушения и пути их коррекции у беременных, рожениц, плодов и новорожденных при железодефицитной анемии матери: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 22 с.
7. *Kingdom J.C., Kaufmann P.* Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. Placenta 1998; 18, 8: 613–621.
8. *Коломийцева А.Г., Гутман Л.Б., Мельник Ю.В.* Гипертоническая болезнь у беременных. К.: Здоров'я, 1998. 218 с.

### ХАРАКТЕР МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ А.А. Егоров

Проведен анализ кислотно-щелочного состояния, перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности крови, а также обмена липидов и жирных кислот у беременных, страдающих гипертонической болезнью. Установлено, что течение беременности у женщин с гипертонической болезнью происходит в условиях развития декомпенсированного метаболического ацидоза, активации перекисного окисления липидов, сопровождающееся низким уровнем антиоксидантной активности крови, нарушения нормальных взаимоотношений компонентов жирового обмена и транспортных форм липидов. Выявленные нарушения прогрессируют с увеличением степени тяжести гипертонической болезни.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, кислотно-основное состояние, перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность.

### CHARACTER OF METABOLIC DISTURBANCES IN PREGNANT WITH HYPERTENSION DISEASE А.А. Egorov

Blood acid-base balance, status of peroxide oxidation of lipids and the system of antioxidant protection exchange of pregnant with hypertension disease were tested. It was fixed that pregnant with hypertension disease had reliable activity indexes descent of antioxidant protection system on the lipids peroxide oxidation activation background. Conducted investigations show in these cases that pregnancy is decompensated metabolic acidosis. Revealing data grow with progressing of hypertension disease.

**Key words:** hypertension disease, blood acid-base balance, status of peroxide oxidation of lipids, the system of antioxidant protection.

Поступила 09.02.04

## ВЛИЯНИЕ КОРДОВОЙ КРОВИ НА СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИДАТКОВ МАТКИ

*Д.И. Конько*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучено влияние трансплантации криоконсервированных гемопоэтических клеток кордовой крови на клинические проявления заболевания и иммунологические показатели больных с подострым сальпингоофоритом. Полученные результаты по использованию в комплексном лечении больных с подострым сальпингоофоритом трансплантации криоконсервированных гемопоэтических клеток кордовой крови свидетельствуют о том, что препарат «Гемокорд», помимо выраженного клинического эффекта оказывает иммуномодулирующее действие.

**Ключевые слова:** *подострый сальпингоофорит, трансплантация, криоконсервированные гемопоэтические клетки, кордовая кровь, иммунитет.*

Воспалительные заболевания придатков матки являются актуальной проблемой гинекологии. Несмотря на достижения в изучении этиопатогенеза, разработке новых методов диагностики и терапии, частота указанной патологии довольно высока и не имеет тенденции к снижению [1]. Известно, что воспалительные заболевания придатков матки выявляют у 80–82 % женщин, страдающих бесплодием, у 40–43 % они вызывают нарушения менструальной, у 60 % больных — сексуальной функции [2].

Процессы воспаления и иммунитета очень тесно связаны между собой, поэтому воспалительная и иммунная реакции все чаще рассматриваются в непрерывном единстве. В настоящее время считается доказанным факт существования иммунологической недостаточности у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки [3]. Противовоспалительная терапия сальпингоофоритов традиционно включает в себя применение антибактериальных средств [4]. Иммуносупрессивное действие антибиотиков еще более усугубляет имеющуюся у больных недостаточность противоинфекционной защиты. В связи с изменением функциональных свойств микроорганизмов прогрессивно нарастает устойчивость их к антибиотикам. В структуре воспалительных заболеваний половой системы женщин резко возрос удельный вес заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, что делает традиционную терапию недостаточно эффективной [5].

Таким образом, снижение общей иммунореактивности в популяции, неконтролируемое применение антибиотиков, эволюция микробного фактора привели к тому, что в последнее время в структуре воспалительных заболеваний женских половых органов увеличилось число подострых форм заболевания [6,

7]. Кроме того, в патогенезе хронических сальпингоофоритов микроорганизм-возбудитель не играет уже ведущей роли, но остаются последствия воспалительной альтерации тканей, нарушения в иммунной системе [8].

В связи с этим современная терапия воспалительных заболеваний придатков матки обязательно включает в себя иммунокорригирующие средства. Целью иммунокоррекции является устранение иммунодефицита как следствия воспалительного процесса и антибиотикотерапии.

Быстрое развитие криобиологии в течение последних лет позволило разработать эффективные методы криоконсервации различных биологических объектов, в том числе гемопоэтических клеток кордовой (пуповинной) крови, которые уже успешно применяются в лечении ряда заболеваний [9].

Цель работы — изучение клинико-иммунологических особенностей подострого сальпингоофорита и эффективности препарата «Гемокорд» при лечении данного заболевания.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находились 63 женщины репродуктивного возраста — (26,3±3,8) лет — с клиническими проявлениями подострого сальпингоофорита. Больные были разделены на две группы. В первую группу вошли 32 женщины, получавшие традиционную противовоспалительную терапию (группа сравнения). Вторую (основную) группу составила 31 женщина, в комплекс лечебных мероприятий которых была включена однократная внутривенная трансфузия препарата «Гемокорд». 30 здоровых женщин составили контрольную группу.

Традиционная противовоспалительная терапия включала в себя антибиотики с учетом результатов бактериологического исследова-

ния и чувствительности выявленного возбудителя, десенсибилизирующие, нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетики, витаминно-микроэлементные комплексы, биологические стимуляторы. Проводили также физиотерапевтические процедуры. Комплексная терапия помимо традиционного лечения включала в себя внутривенное введение препарата «Гемокорд», совместимого по системе АВ0 и Rh-фактору, в объеме 50–60 мл с общим содержанием ядерных клеток  $3 \cdot 10^8$  по окончании курса антибиотиков.

Показатели клеточного иммунитета изучали в иммунофлюоресцентном тесте с помощью моноклональных антител МА ООО «Сорбент» (Россия). Определяли содержание клеток, которые несут дифференцировочные антигены лейкоцитов человека к кластерам дифференцировки лимфоцитов CD3<sup>+</sup> (Т-лимфоциты), CD4<sup>+</sup> (Т-хелперы), CD8<sup>+</sup> (Т-супрессоры), CD19<sup>+</sup> (В-лимфоциты). Кроме того, определяли уровень в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), содержание иммуноглобулинов (Ig) основных классов А, М, G. Для характеристики фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови изучали количество фагоцитирующих нейтрофилов, фагоцитарное число, бактерицидную активность нейтрофилов и индекс завершенности фагоцитоза (ИЗФ). Состояние иммунной системы оценивали до лечения, а также через 2 мес после его окончания.

**Результаты и их обсуждение.** Оценка результатов комплексного противовоспалительного лечения, включающего в себя однократную трансфузию криоконсервированных гемопоэтических клеток кордовой крови, показала, что через 2 мес после его окончания все женщины отмечали исчезновение болей внизу живота и гипертермии, улучшение общего самочувствия, сна, аппетита, повышение общей работоспособности. Незначительно выраженные болезненность при бимануальном исследовании, анатомические изменения в придатках матки, а также повышенная секреция из половых путей сохранились лишь у 2 (6,5 %) больных, при бактериоскопическом исследовании у них выявлена III степень чистоты влагалища. У этих женщин при бактериологическом исследовании была высеяна *E. coli*. У остальных 29 (93,5 %) женщин анализ выделений показал II степень чистоты, а при бактериологическом исследовании патогенных микроорганизмов выявлено не было.

В группе сравнения 15 (46,9 %) больных жаловались на периодически возникающие боли внизу живота, повышение температуры тела до 37,1–37,2 °С. При бимануальном исследовании установлено, что незначительная болезненность, а также в той или иной мере выраженные анатомические изменения при-

датков матки сохранялись у 16 (50,0 %) больных, повышенная секреция из половых путей — у 11 (34,4 %) женщин. Бактериоскопическое исследование показало наличие III степени чистоты влагалища у 10 (31,3 %) больных, у этих женщин при бактериологическом исследовании были выделены эпидермальный стафилококк, стрептококк, грибы рода *Candida albicans*, а также различные представители семейства бактерий кишечной группы.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что включение препарата «Гемокорд» в комплексную противовоспалительную терапию больных с подострым сальпингоофоритом выявляло более выраженную клиническую эффективность такого лечения по сравнению с традиционным лечением в группе сравнения.

Изучение исходного иммунного статуса у больных с подострым сальпингоофоритом показало, что у этой категории пациенток снижено общее количество лимфоцитов — (26,0 ± 1,6) % по сравнению с таковым в контрольной группе — (32,0 ± 0,8) % ( $p < 0,05$ ). Нами выявлено, что при подостром сальпингоофорите происходит достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение относительного количества общих Т-лимфоцитов, а также их субпопуляции CD4<sup>+</sup> — (52,8 ± 1,9) и (27,4 ± 1,9) % соответственно против (66,0 ± 2,2) и (36,4 ± 2,5) % в группе здоровых женщин. Содержание Т-супрессоров у больных женщин не претерпело достоверного изменения — (21,6 ± 1,5) % при норме (22,0 ± 1,4) % ( $p > 0,05$ ). Такое количественное перераспределение субпопуляций Т-лимфоцитов приводило к достоверному ( $p < 0,05$ ) снижению иммунорегуляторного индекса (ИРИ) в группе больных женщин — (1,3 ± 0,1) по сравнению с таковым в контрольной группе — (1,7 ± 0,1).

Исходное состояние В-клеточного иммунитета характеризовалось некоторым повышением относительного количества В-лимфоцитов [(11,8 ± 1,1) %] в сравнении с контролем [(10,2 ± 0,9) %], однако эти изменения были недостоверными ( $p > 0,05$ ).

При изучении гуморального иммунитета был выявлен повышенный ( $p < 0,05$ ) уровень ЦИК — (130,5 ± 11,6) у. е., в то время как в группе здоровых данный показатель составил (52,0 ± 4,5) у. е. В группе больных имело место достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение уровня IgG — (14,5 ± 0,8) г/л, несущественное ( $p > 0,05$ ) повышение содержания IgM — (1,3 ± 0,1) г/л, а также достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение количества IgA — (2,4 ± 0,2) г/л, в то время как в группе здоровых женщин эти показатели были следующими: (10,2 ± 0,5); (1,1 ± 0,1); (3,6 ± 0,3) г/л соответственно.

При исследовании фагоцитарной активности нейтрофилов было выявлено компенсатор-

ное повышение поглотительной функции нейтрофилов: содержание фагоцитирующих нейтрофилов составило  $(88,0 \pm 3,4) \%$  ( $p < 0,05$ ), фагоцитарное число —  $(3,8 \pm 0,4)$  у. е., ( $p > 0,05$ ) по сравнению с данными показателями контрольной группы —  $(74,8 \pm 2,2) \%$  и  $(3,3 \pm 0,3)$  у. е. соответственно. Бактерицидная активность нейтрофилов  $(27,5 \pm 0,7) \%$  и ИЗФ  $(0,8 \pm 0,03)$  у. е. были достоверно ( $p < 0,05$ ) снижены по сравнению с контролем — соответственно  $(42,0 \pm 1,0) \%$  и  $(1,2 \pm 0,1)$  у. е.

Таким образом, состояние иммунной системы у пациенток с подострым сальпингоофоритом характеризуется выраженными изменениями в системе противоинфекционной защиты, заключающимися в достоверном ( $p < 0,05$ ) снижении относительного количества лимфоцитов, общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, ИРИ, снижении уровня IgA, бактерицидной и переваривающей активности нейтрофилов, в достоверном ( $p < 0,05$ ) повышении уровня ЦИК, IgG, поглотительной функции нейтрофилов.

Анализ результатов иммунологического обследования через 2 мес после окончания противовоспалительного лечения показал, что у женщин, получавших традиционную терапию, имело место незначительное повышение относительного количества лимфоцитов  $[(27,0 \pm 2,1) \%$ ], общих Т-лимфоцитов  $[(53,0 \pm 2,1) \%$ ], Т-супрессоров  $[(21,8 \pm 1,7) \%$ ], В-лимфоцитов  $[(12,1 \pm 1,1) \%$ ], снижение количества Т-хелперов  $[(26,4 \pm 1,7) \%$ ], ИРИ  $(1,2 \pm 0,1)$ .

В гуморальном звене иммунитета наиболее значимым было достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня ЦИК  $[(87,3 \pm 8,5) \%$ ] по сравнению с величиной этого показателя до лечения. Однако разница в содержании ЦИК в крови больных группы сравнения через 2 мес после лечения по сравнению с группой здоровых женщин продолжала оставаться статистически достоверной ( $p < 0,05$ ). Изменения уровней IgG, IgA и IgM были незначительными —  $(12,2 \pm 0,6)$ ,  $(2,7 \pm 0,3)$  и  $(1,2 \pm 0,1)$  г/л соответственно ( $p > 0,05$ ). Не произошло и нормализации поглотительной (количество фагоцитирующих нейтрофилов —  $(92,3 \pm 2,5) \%$ , фагоцитарное число —  $(3,9 \pm 0,3)$  у. е.,  $p > 0,05$ ), а также переваривающей функции нейтрофилов (ИЗФ —  $(0,9 \pm 0,1)$  у. е.,  $p > 0,05$ ). Бактерицидная активность нейтрофилов достоверно ( $p < 0,05$ ) повысилась —  $(34,5 \pm 0,9) \%$ .

Таким образом, через 2 мес после окончания традиционного противовоспалительного лечения у пациенток группы сравнения сохранялась супрессия Т-звена иммунитета: оставались сниженными по сравнению с показателями у женщин контрольной группы относительное количество лимфоцитов, общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, ИРИ. Анализ гуморального звена иммунитета выявил выра-

женные различия в содержании в крови ЦИК и IgG у женщин группы сравнения по сравнению с данными у женщин контрольной группы. Сохранялись через 2 мес после окончания традиционного лечения и статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) компенсаторное напряжение поглотительной, а также недостаточность бактерицидной и переваривающей активности нейтрофилов. Представленные результаты клинико-иммунологического обследования пациенток группы сравнения через 2 мес после окончания противовоспалительного лечения служат основанием для рекомендации повторного курса противовоспалительной терапии.

У женщин, получавших комплексное лечение с включением препарата «Гемокорд», иммунологическое обследование через 2 мес после лечения выявило достоверное ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным уровнем повышение количества лимфоцитов  $[(33,0 \pm 2,1) \%$ ], общих Т-лимфоцитов  $[(68,1 \pm 3,6) \%$ ], Т-хелперов  $[(35,9 \pm 2,9) \%$ ]. Содержание Т-супрессоров незначительно повышалось  $[(22,2 \pm 2,1) \%$ ], В-лимфоцитов — снижалось  $[(11,0 \pm 0,9) \%$ ], однако эти изменения достоверными не были ( $p > 0,05$ ). ИРИ достоверно повышался —  $(1,6 \pm 0,1)$  ( $p < 0,05$ ).

Уровень ЦИК, а также IgG и IgM через 2 мес после лечения у женщин основной группы достоверно ( $p < 0,05$ ) снижались по сравнению с исходным (до лечения) уровнем —  $(60,1 \pm 3,7)$  у. е.,  $(10,4 \pm 1,0)$  и  $(1,1 \pm 0,1)$  г/л соответственно. Снижение содержания IgA также было достоверным —  $(3,4 \pm 0,3)$  г/л ( $p < 0,05$ ).

Анализ активности нейтрофилов периферической крови выявил достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение процентного содержания фагоцитирующих нейтрофилов  $[(79,4 \pm 2,1) \%$ ] и недостоверное ( $p > 0,05$ ) снижение фагоцитарного числа  $[(3,6 \pm 0,2)$  у. е.], что может свидетельствовать об уменьшении напряжения поглотительной функции нейтрофилов, имевшего место до начала лечения. Бактерицидная активность и переваривающая способность нейтрофилов в результате проведенного лечения достоверно ( $p < 0,05$ ) повысились —  $(40,2 \pm 1,0) \%$  и  $(1,20 \pm 0,02)$  у. е.

Таким образом, в результате комплексного противовоспалительного лечения, включающего в себя криоконсервированные гемопозитические клетки кордовой крови, произошло достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов, ИРИ. В гуморальном звене иммунитета выявлено снижение ( $p < 0,05$ ) уровня ЦИК, восстановление баланса иммуноглобулинов классов А, М, G. Происходила также нормализация поглотительной, переваривающей функций и бактерицидной активности ней-

трофилов. Важным является то, что перечисленные изменения в иммунном статусе выявлены через 2 мес после лечения, что указывает на стабильность иммунокорригирующего действия препарата «Гемокорд» и не требует проведения повторного курса противовоспалительной терапии. При этом все приведенные иммунологические показатели достоверно не различались в основной и контрольной группах, что свидетельствует об восстановлении иммунологического здоровья женщин.

Разработанная на основе изучения иммунологического статуса больных с подострым сальпингоофоритом комплексная терапия данной патологии с включением в нее криоконсервированных гемопоэтических клеток кордовой крови позволила достигнуть длительных ремиссий у 93,5 % пациенток.

#### Список литературы

1. *Медведев Б.И., Казачков Э.А., Казачков Е.Л.* Иммунопатологические реакции при хронических воспалительных заболеваниях матки и придатков и возможности их терапевтической коррекции. Журн. микробиологии 2001; 4: 111–114.
2. *Запорожан В.Н., Беспоясная В.В., Грушецкая Е.В.* Иммунологические аспекты патогенеза воспалительных процессов придатков матки. Лікар. справа 2001; 3: 21–24.
3. *Савельева Г.М., Антонова Л.В.* Острые воспалительные заболевания внутренних половых органов женщин. М.: Медицина, 1987. 160 с.
4. *Абрамченко В.В., Башмакова М.А., Корхов В.В.* Антибиотики в акушерстве и гинекологии. СПб.: Спец. лит-ра, 2000. 215 с.
5. *Сидорчук І.Й., Сідей Л.В.* Імунний статус організму жінок, хворих на хронічний рецидивуючий сальпінгоофорит, обумовлений гонококом. Буковин. мед. вісник 1998; 3–4: 53–56.
6. *Грушецька О.В.* Вплив електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону на стан імунної системи у жінок із хронічними запальними захворюваннями придатків матки. Одес. мед. журн. 2001; 6 (68): 84–86.
7. *Дубосарська З.М., Піляев В.А.* Методологічні аспекти дослідження впливу екологічних чинників на хронізацію запальних захворювань уrogenітального тракту. Педіатрія, акушерство та гінекологія 1999; 3: 108–109.
8. *Мошко Ю.А.* Применение криоконсервированной сыворотки кордовой крови в лечении женщин с хроническими сальпингоофоритами. Проблемы криобиологии 2001; 1: 70–75.
9. *Перехрестенко П.М., Глухенька Г.Т., Калиниченко Т.О. та ін.* Криоконсервування і клінічне застосування гемопоетичних клітин пуповинної (кордової) крові. Проблеми криобіології 2001; 3: 58–59.

#### ВПЛИВ КОРДОВОЇ КРОВІ НА СТАН ІМУНІТЕТУ У ЖІНОК З ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПРИДАТКІВ МАТКИ

*Д.І. Конько*

Вивчено вплив трансплантації криоконсервованих гемопоетичних клітин кордової крові на клінічні прояви захворювання та імунологічні показники хворих на підгострий сальпінгоофорит. Отримані результати щодо використання в комплексному лікуванні хворих на підгострий сальпінгоофорит трансплантації криоконсервованих гемопоетичних клітин кордової крові свідчать про те, що препарат «Гемокорд», крім вираженого клінічного ефекту, спричинює імунomodulatory дію.

**Ключові слова:** підгострий сальпінгоофорит, трансплантація, криоконсервовані гемопоетичні клітини, кордова кров, імунітет.

#### INFLUENCE OF CORD BLOOD ON IMMUNITY OF WOMEN WITH INFLAMMATORY DISEASES OF UTERINE APPENDAGES

*D.I. Konko*

The influence of transplantation of cryopreserved hemopoietic cells of cord blood on the clinical manifestation of the disease and immunological features has been studied in the patients with the subacute salpingo-ooforitis. The results obtained on the application of the transplantation of cryopreserved hemopoietic cells of cord blood in complex therapy of patients with the subacute salpingo-ooforitis indicate that the preparation «Hemocord», beside a manifested clinical effect, exercises an immune-modulating action.

**Key words:** subacute salpingo-ooforitis, transplantation, cryopreserved hemopoietic cells, cord blood, immunity.

Поступила 01.03.04

## ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

*Ю.А. Винник, М.Ю. Неффа, О.В. Казмирук*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования  
Харьковский областной клинический онкологический диспансер*

Изучена динамика показателей иммунного статуса 87 больных раком яичников, которым произведены комбинированные оперативные вмешательства. Установлено, что расширение объемов операций при распространенном раке яичников не усугубляет иммунодепрессии, вызванной влиянием непосредственно опухоли на организм этой категории пациенток.

**Ключевые слова:** рак яичников, комбинированные операции, иммунный статус.

За последние 10 лет, несмотря на непрерывные попытки усовершенствования комбинированного и комплексного методов лечения рака яичников (РЯ), эффективность и отдаленные результаты их проведения мало изменились. По-прежнему 70–90 % пациенток выявляется в III–IV стадии заболевания, а 5-летняя выживаемость независимо от стадии процесса не превышает 30 % [1].

Оперативному вмешательству в настоящее время придается первостепенное значение как самостоятельному методу при «ранних стадиях» заболевания и как важнейшему этапу в комплексе лечебных мероприятий у больных распространенным РЯ. Не остается сомнений в необходимости выполнения хирургического вмешательства на первом этапе лечения РЯ в целях наиболее точного установления стадии болезни и максимального удаления первичной опухоли и диссеминантов [2].

Теоретические обоснования для проведения циторедуктивной операции при РЯ имеют историю 80-летней давности. Еще в 1935 г. Meigs высказал предположение о том, что для достижения большего эффекта послеоперационного облучения у больных РЯ следует максимально удалять опухолевые массы. 40 лет спустя Griffiths опубликовал результаты очень важного исследования, которое впервые убедительно продемонстрировало обратную зависимость между размерами остаточной опухоли и выживаемостью больных [3, 4].

В течение последних лет бурное развитие хирургической техники, анестезиологии, реаниматологии и фармакологии позволили значительно расширить возрастные границы хирургического метода, а также вновь вернуться к вопросу о выполнении комбинированных оперативных вмешательств, не опасаясь увеличения послеоперационной летальности.

Расширение стандартного объема оперативного вмешательства, т. е. выполнение комбинированных операций, признается целесообразным учеными в случае выполнения оптимальной циторедукции [5].

Операционная травма, являясь частным случаем стрессового воздействия на организм, приводит к целому ряду изменений в системах обеспечения гомеостаза, в частности в эндокринной и иммунной системах [6]. Расстройства гормональной и иммунной регуляции процессов адаптации у больных РЯ, нередко приводящие к снижению резистентности организма, во многом ограничивают возможности проведения специального лечения, в частности использования комбинированных оперативных вмешательств [7]. Обширность и характер повреждений, наступающих вследствие операционной травмы, количественно в настоящее время оценить невозможно. Можно лишь приблизительно прогнозировать характер, степень выраженности и направление этих изменений путем изучения динамики показателей гормонального и иммунного статуса больных в целях последующей коррекции регуляторных механизмов адаптационных реакций для повышения эффективности противоопухолевой терапии [8].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния применения комбинированных операций на динамику показателей иммунного статуса больных РЯ.

**Материал и методы.** Обследовано 87 больных РЯ, которым проведено лечение на базе Харьковского областного клинического онкологического диспансера за период 1999–2001 гг.

Для углубленного изучения и анализа динамики показателей иммунного статуса, выявленной в процессе лечения 87 больных РЯ (исследуемая группа), которым выполнены

комбинированные оперативные вмешательства, сравнивали полученные данные с соответствующими показателями иммунограмм 20 практически здоровых женщин (контрольная группа), достоверно не отличавшихся по возрасту от пациенток исследуемой группы. Средний возраст больных РЯ исследуемой группы составил  $(57,60 \pm 4,91)$  года.

По стадиям процесса пациентки были распределены следующим образом:  $T_{2c} N_x M_0$  ст. установлена у 21  $[(24,14 \pm 0,31) \%$ ] больной,  $T_{3b} N_x M_0$  ст. — у 28  $[(32,18 \pm 0,09) \%$ ] больных,  $T_{3c} N_x M_0$  ст. — у 38  $[(43,68 \pm 0,18) \%$ ] больных.

В ходе исследования отмечено, что в большинстве случаев выявлены эпителиальные опухоли яичников у пациенток исследуемой группы, из них в основном отмечены серозные аденокарциномы — у 51  $[(58,62 \pm 1,89) \%$ ] больной. Муцинозные аденокарциномы установлены в 13  $[(14,96 \pm 1,28) \%$ ] случаев; эндометриодные аденокарциномы — в 10  $[(11,49 \pm 1,27) \%$ ] случаев и низкодифференцированные аденокарциномы — в 8  $[(9,20 \pm 1,77) \%$ ] случаев.

Асцитная форма заболевания установлена у 73  $[(83,90 \pm 2,71) \%$ ] пациенток.

Всем больным РЯ выполнена пангистерэктомия и экстирпация большого сальника. При изучении характера комбинированных оперативных вмешательств с учетом дополнительно резецируемых органов установлено, что у 24  $[(27,58 \pm 1,35) \%$ ] больных произведена резекция сигмовидной кишки; у 15  $[(17,24 \pm 1,79) \%$ ] больных — резекция сигмовидной кишки по Гартману; у 15  $[(17,24 \pm 1,38) \%$ ] пациенток — аппендэктомия. В 20  $[(22,98 \pm 1,51) \%$ ] случаев выполнена резекция мочевого пузыря и в 28  $[(32,18 \pm 1,08) \%$ ] — резекция тонкой кишки.

Методом проточной циклоспектрофлуориметрии с использованием панели моноклональных антител CD3; CD4; CD8; CD16; CD19 изучены соответствующие субпопуляции лимфоцитов в сыворотке крови больных РЯ. Для количественного определения сывороточного содержания иммуноглобулинов был использован метод иммуноферментного анализа. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в сыворотке крови определяли спектрофотометрически. Кроме описанных методов в комплекс иммунологических исследований входило определение параметров фагоцитарной активности нейтрофилов крови. Поглонительную способность фагоцитов оценивали по фагоцитарному показателю и фагоцитарному числу.

Забор материала проводили до начала лечения и на 7-е сутки послеоперационного периода.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ состояния количественных значений показателей клеточного звена иммунной системы до начала специального лечения выявил сниже-

ние общей численности лимфоцитов в среднем в 2 раза и содержания CD3 в 1,3 раза у всех больных РЯ по сравнению с показателями контрольной группы. При этом количественные значения показателя содержания CD8 в исследуемой группе достоверно не различались с показателями в группе контроля. Исходное снижение по сравнению с нормальными значениями количества Т-хелперов у больных РЯ и отсутствие динамики содержания Т-супрессоров привело к снижению по сравнению с контрольными значениями иммунорегуляторного индекса у пациенток до начала специального лечения (таблица).

Установлено достоверное повышение содержания CD16 в сыворотке крови больных РЯ до лечения по сравнению с его содержанием в группе здоровых женщин.

Исходные количественные значения показателя В-лимфоцитов у больных РЯ достоверно не различались с соответствующим показателем в контрольной группе. При этом содержание О-клеток в 2 раза превышало значение нормы в исследуемой группе больных.

Анализ результатов исследования сывороточного содержания иммуноглобулинов класса А, М и G до специального лечения установил увеличение количественных значений этих показателей по сравнению с нормой у больных РЯ. Причем достоверные различия отмечены только при сравнительном анализе показателя содержания IgA.

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов и значения фагоцитарного числа до начала лечения, а также содержание ЦИК в крови достоверно не различались с аналогичными показателями контрольной группы.

Выполнение хирургического вмешательства усугубляет развившиеся вследствие опухолевого воздействия изменения гомеостаза в целом и иммунной системы в частности. Данные, полученные при изучении изменений в иммунном статусе больных РЯ под влиянием произведенных комбинированных операций, указывают на угнетение клеточного звена иммунитета. Сохраняется стойкая лимфоцитопения при обследовании в послеоперационном периоде у больных РЯ по сравнению с показателями контроля. Однако отмечается тенденция к восстановлению общей численности лимфоцитов в сравнении с исходными значениями:  $(14,90 \pm 0,49) \%$  — до лечения;  $(20,76 \pm 0,19) \%$  — на 7-е сутки;  $(29,40 \pm 1,10) \%$  — контроль. В послеоперационном периоде выявлен рост и приближение к нормальным значениям содержания CD3 и некоторое увеличение значения показателя содержания CD8, которое при этом достоверно не различается с соответствующим показателем в группе здоровых женщин.

*Динамика показателей иммунного статуса больных РЯ  
при проведении комбинированных оперативных вмешательств*

Иммунные показатели	До лечения (n=87)	7-е сутки после опер. (n=87)	Контроль (n=20)
Лимфоциты, %	14,09±0,49	20,76±0,19	29,40±1,10
CD3, %	55,08±1,10	68,21±0,65	72,20±1,90
CD4, %	32,01±2,10	31,53±1,65	39,76±5,60
CD8, %	22,80±2,92	24,78±1,65	23,91±4,01
CD4/CD8	1,40±0,73	1,27±0,97	2,79±0,26
CD16, %	27,30±3,10	15,21±3,01	12,01±6,01
CD19, %	14,93±0,82	14,67±0,33	9,20±0,61
О-клетки, %	30,01±0,80	15,54±0,89	15,20±1,70
IgG, мкмоль/л	64,51±3,11	46,34±2,90	57,70±4,30
IgM, мкмоль/л	1,34±0,05	3,54±0,12	0,80±0,06
IgA, мкмоль/л	15,30±0,56	19,86±0,38	9,70±0,95
ЦИК, %	90,81±0,72	90,98±1,08	91,01±0,51
Фагоцит. активность нейтрофилов, %	49,80±1,43	52,17±1,67	52,40±6,01
Фагоцит. число, %	1,46±0,04	1,25±0,05	1,80±0,07

Динамики содержания CD19 при обследовании в послеоперационном периоде по сравнению с исходными данными не установлено.

После комбинированных оперативных вмешательств у больных РЯ выявлено снижение в 1,8 раза количества ЕК-клеток по сравнению с исходными данными и приближение к нормальным значениям данного показателя.

В системе гуморального звена установлено снижение в 2 раза по сравнению с исходными содержания О-клеток и приближение значений этого показателя к данным группы здоровых женщин. Выполнение комбинированных оперативных вмешательств не оказало влияния на содержание CD19. Динамики количественных значений данного показателя в послеоперационном периоде не установлено.

Отмечено достоверное увеличение сыровоточного содержания IgA и IgM в послеоперационном периоде у больных РЯ по сравнению с исходными значениями и данными контрольной группы, при этом динамики содержания IgG не выявлено.

Анализ результатов исследования содержания ЦИК, а также фагоцитарной активности нейтрофилов, полученные на 7-е сутки послеоперационного периода у больных РЯ, не выявил отличий от значений соответствующих показателей в группе здоровых женщин.

#### Список литературы

1. Новикова Е.Г., Франк Г.А., Чулкова О.В., Ронина Е.А. Современные подходы в терапии рака яичников. Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы: Мат. междунар. научн. форума, г. Москва, 19–22 окт. 1999 г. М., 1999: 267–268.

Таким образом, выполнение комбинированных оперативных вмешательств не ведет к усугублению иммунодепрессии, вызванной влиянием непосредственно опухоли на организм больных РЯ.

#### Выводы

1. Под воздействием проведения комбинированных оперативных вмешательств выявлены следующие изменения иммунного статуса больных раком яичников, касающиеся в основном клеточного звена иммунитета: снижение в среднем в 1,4 раза общей численности лимфоцитов и содержания CD3; уменьшение в 1,3 раза содержания CD4 по сравнению с данными контрольной группы. Динамики количественных значений показателей CD8 и CD19 не выявлено. Установлено снижение в 1,8 раза по сравнению с исходными данными и нормализация содержания CD16. Отмечен повышенный синтез сыровоточных IgA и IgM.

2. Расширение объемов оперативных вмешательств у больных распространенным раком яичников не ведет к усугублению уже имеющейся иммунодепрессии, вызванной влиянием непосредственно опухоли. В послеоперационном периоде выявлена тенденция восстановления показателей иммунной системы как в клеточном, так и в гуморальном ее звене.

2. *Жордания К.И.* Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников. *Практ. онкология* 2002; 4: 19–22.
3. *Беришвили А.И., Кузнецов В.В., Горбунова В.А., Блюмберг А.Г.* Расширенные и комбинированные операции в лечении распространенного рака яичников. *Рос. онколог. журн.* 2002; 5: 27–29.
4. *Zang R., Zhang Z., Cai S. et al.* Cytoreductive surgery for stage IV epithelial ovarian cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 1999; 18, 4: 449–454.
5. *Barber H.* Total pelvic exenteration. *Cancer.* 1998; 82, 9: 1609–1610.
6. *Magnani P., Fazio F., Grana C. et al.* Diagnosis of persistent ovarian carcinoma with three-step immunoscintigraphy. *Br. J. Cancer.* 2000; 82, 3: 616–620.
7. *Кузьмина Е.Г., Дорошенко Л.Н., Пантелева Е.С. и др.* Динамика состояния иммунитета больных раком яичников после комбинированного лечения. *Рос. онколог. журн.* 1999; 2: 29–32.
8. *Гриневиц Ю.А.* Основные принципы использования иммунотерапии при лечении больных со злокачественными новообразованиями. *Онкология* 2001; 3, 2–3: 216–219.

#### ВПЛИВ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ НА ІМУННИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ

*Ю.О. Вінник, М.Ю. Неффа, О.В. Казмірук*

Вивчено зміни показників імунологічного статусу 87 хворих на рак яєчників, яким застосовувалися комбіновані оперативні втручання. Встановлено, що розширення об'ємів операцій при лікуванні розповсюдженого раку яєчників не поглиблює імунодепресії, яка виникає у зв'язку з безпосереднім впливом пухлини яєчників на організм цієї категорії пацієнток.

**Ключові слова:** рак яєчників, комбіновані операції, імунний статус.

#### INFLUENCE OF USING COMBINED OPERATING INTERFERENCES ON THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER

*Yu. Vinnik, M. Neffa, O. Kazmiruk*

Dynamics of immune status of 87 patients with cancer of ovaries, which had combined operative treatment, have been studied. It has been concerned, that the extension of sizes of operations at spread of cancer of ovaries does not aggravate an immunodepression, caused by influence of a tumour on an organism of this category of patients.

**Key words:** a cancer of ovaries, combined operations, immune status.

Поступила 18.02.04

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ

*Е.Д. Битчук*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Представлены результаты изучения особенностей клинического течения хирургической менопаузы у женщин на основе данных анамнеза и объективного обследования. В результате исследования установлено увеличение частоты развития менопаузального синдрома среди женщин в хирургической менопаузе, что обусловлено более выраженным неблагоприятным комплексом гинекологической, соматической патологии и отягощенным психовегетативным фоном по сравнению с женщинами в возрастной менопаузе. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что женщины в хирургической менопаузе нуждаются в комплексной реабилитации независимо от объема оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** хирургическая менопауза, менопаузальный синдром, гинекологические заболевания.

Резкое возрастание заболеваемости среди женщин после возрастного или хирургического выключения функции яичников является серьезным аргументом, чтобы считать менопаузу и связанные с нею изменения в организме одним из основных факторов, определяющих качество и продолжительность жизни женщины [1].

Хирургическая менопауза — состояние, возникающее вследствие овариоэктомии без

гистерэктомии, гистерэктомии с овариоэктомией, гистерэктомии с сохранением одного или обоих яичников, или части яичника/яичников после их резекции [2]. Данные литературы, касающиеся функции яичников после гистерэктомии, крайне противоречивы. Ряд исследователей считает, что у большей части женщин оставленные яичники функционируют до возраста естественной менопаузы и гистерэктомия не влияет на функцию яичников,

если они сохранены [3]. В то же время рядом исследований установлено, что у 20–50 % женщин функция яичников прекращается в ближайшие дни, месяцы, годы, задолго до возраста естественной менопаузы [4]. Так, получены данные о том, что 27 % женщин в пременопаузе с сохраненными яичниками испытывают раннее истощение яичниковой функции. По мнению авторов [5], после гистерэктомии в сохраненных яичниках приток артериальной крови к яичникам уменьшается приблизительно на 50 % из-за перевязки маточных артерий, что впоследствии редуцирует продукцию гормонов яичниками. Данные литературы, касающиеся отдаленных результатов гистерэктомии и ее влияния на здоровье и качество жизни женщин, также противоречивы [4–7].

Высокая частота и тяжесть постменопаузальных осложнений у женщин в хирургической менопаузе при отсутствии четких рекомендаций по их профилактике и лечению свидетельствуют об актуальности и необходимости комплексных исследований данной проблемы.

**Материал и методы.** Обследовано 162 женщины в возрасте от 37 до 53 лет, 132 из которых перенесли радикальные оперативные вмешательства на матке и яичниках. Женщины в хирургической менопаузе в зависимости от сохранности яичников были разделены на три группы: I — 60 пациенток, у которых в результате оперативного лечения были удалены оба яичника и матка; II — 42 женщины, которым была выполнена гистерэктомия с сохранением одного из яичников и III — 30 женщин, которым была выполнена гистерэктомия с сохранением обоих яичников. Группу сравнения составляли 30 условно соматически здоровых женщины в возрастной менопаузе. Продолжительность менопаузы в группах наблюдения составляла от 5 мес до 3 лет.

Все женщины проходили полное клинико-лабораторное обследование, были детализированы жалобы, подробно выяснен анамнез. Лабораторные исследования включали в себя: клинический анализ крови, мочи, биохимические исследования крови на сахар, печеночные пробы, коагулограмма. Производили УЗИ органов малого таза и молочных желез, ЭКГ, по показаниям УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, сосудов нижних конечностей, консультации терапевта, невропатолога и смежных специалистов. При объективном обследовании обращали внимание на конституциональный тип женщины, распределение подкожно-жировой клетчатки. По данным антропометрии вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по формуле: ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> оценивали как отсутствие ожи-

рения; 25–30 кг/м<sup>2</sup> — ожирение легкой степени; 30–40 кг/м<sup>2</sup> — ожирение средней степени тяжести; более 40 кг/м<sup>2</sup> — ожирение крайне тяжелой степени. Абдоминальным типом ожирения считали объединение ИМТ свыше 26 кг/м<sup>2</sup> и отношения окружность талии/окружность бедер 0,8 и больше.

Степень тяжести менопаузального синдрома, а также выраженность его нейровегетативных, психоэмоциональных и эндокринообменных проявлений оценивали по шкале модифицированного менопаузального индекса Куппермана в модификации Уваровой [8].

Статистическую обработку полученных данных проводили по стандартной программе статистической обработки медико-биологической информации с применением критерия Стьюдента. Для анализа таблиц сопряженности использовали критерий  $\chi^2$ .

**Результаты.** Все женщины были прооперированы в возрасте от 36 до 50 лет на фоне сохраненной менструальной функции. Структура гинекологической заболеваемости и объем оперативного вмешательства представлены на табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, среди женщин в хирургической менопаузе наиболее частыми гинекологическими заболеваниями, служившими показаниями к оперативному лечению, были миома матки, эндометриоз, доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников или, чаще, сочетания этих заболеваний. Подобное распределение показаний к оперативному лечению у женщин в хирургической менопаузе согласуется с данными литературы [3, 4].

Данные, полученные при сборе анамнеза и общеклиническом обследовании на предмет наличия и времени проявления экстрагенитальной патологии, приведены в табл. 2.

Увеличение массы тела после операции на 10 кг и более отмечено у 25,8 % женщин в хирургической менопаузе. Абдоминальный тип ожирения у женщин I группы был выявлен достоверно чаще, чем у пациенток II и III групп, и имел место соответственно у 56,7; 33,3 и 23,3 % женщин в хирургической менопаузе ( $p < 0,001$ ) и у 25 % женщин группы сравнения.

Менопаузальный синдром (МПС) был выявлен у 70,2 % женщин в хирургической менопаузе. Основными жалобами были приливы жара, потливость, чувство «онемения кожи, ползания мурашек», головные боли и боли в области сердца. Проявления синдрома вегетативной дистонии характеризовались тахикардией, ощущением «нехватки воздуха», нередкими приступами удушья, лабильностью артериального давления. Не предъявляли особых жалоб 14,8 % женщин I группы, 30 % — II и 46,2 % женщин III груп-

Таблица 1. Гинекологические заболевания, выявленные у женщин в хирургической менопаузе и группе сравнения

Заболевания	Группа							
	I – гистерэктомия с двусторонней овариоэктомией (n=60)		II – гистерэктомия с односторонней овариоэктомией (n=42)		III – гистерэктомия (n=30)		сравнения (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Миома матки	42	70,0	32	76,1	21	70,0	6	20,0
Доброкачественные опухоли яичников	19	31,7	10	23,8	1	3,3	–	–
Опухолевидные образования яичников	16	26,7	14	33,3	5	16,7	–	–
Эндометриоз, эндометриоидные кисты	38	63,3	21	50,0	14	46,7	–	–
Гиперпластические процессы эндометрия	22	36,7	14	33,3	8	26,7	5	16,6
Эрозия шейки матки	13	21,7	7	16,6	6	20,0	6	20,0
Сальпингоофориты	22	36,7	15	35,7	11	36,7	10	33,3

Таблица 2. Экстрагенитальная патология, клинически проявившаяся до и после оперативного вмешательства

Заболевания	Группа												сравнения (n=30)	
	I (n=60)				II (n=42)				III (n=30)					
	до операции		после операции		до операции		после операции		до операции		после операции			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Гипертоническая болезнь	15	25,0	21	35,0	9	21,4	13	30,9	4	13,3	5	16,7	6	20
Ишемическая болезнь сердца	6	10,0	11	18,3	4	9,5	5	11,9	2	6,7	2	6,7	2	6,7
Заболевания ЖКТ	8	13,0	15	25,0	3	7,1	8	19,0	2	6,7	3	10,0	2	6,7
Сахарный диабет	6	10,0	11	18,3	5	11,9	8	19,0	4	13,3	5	16,7	3	10
Забол. печени и желчевыводящих путей	15	25,0	19	31,6	9	21,4	14	33,3	3	10,0	4	13,3	3	10
Забол. почек и мочевыделит. системы	9	15,0	10	16,7	4	9,5	4	9,5	3	10,0	3	10,0	3	10
Остеоартроз, ревматоидный артрит	10	16,7	22	36,7	7	16,7	14	33,3	4	13,3	5	16,7	1	3,3
Ожирение средней и тяжелой степени	10	16,7	15	25,0	5	11,9	8	19,0	2	6,7	5	16,7	2	6,7

пы, при этом у женщин группы сравнения в 40 % случаев отсутствовали субъективные проявления МПС. Степень выраженности нейровегетативных, метаболических и психоэмоциональных проявлений и выраженность менопаузального синдрома по шкале менопаузального индекса Куппермана–Уваровой в группах наблюдения представлена в табл. 3.

В структуре проявлений МПС у женщин в хирургической и возрастной менопаузе доми-

нировали нейровегетативные признаки. Нейровегетативные и психоэмоциональные расстройства были выявлены во всех группах исследования.

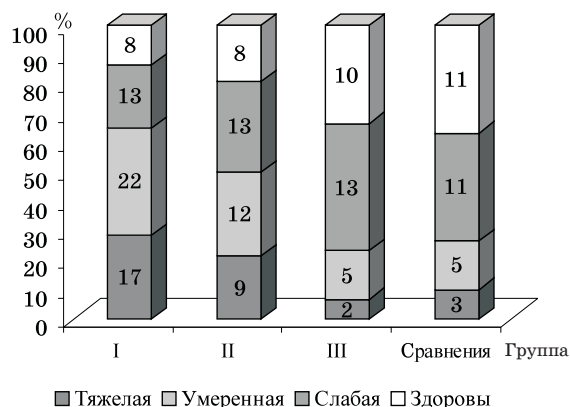
Распределение женщин в группах наблюдения в зависимости от степени выраженности МПС представлено на рисунке.

**Обсуждение.** В ходе сравнительного анализа анамнестических данных женщин в хирургической и возрастной менопаузе установ-

Таблица 3. Оценка степени выраженности менопаузального синдрома и его проявлений у женщин в хирургической и возрастной менопаузе, баллы

Группа наблюдения	Индекс Куппермана	Нейровегетативные нарушения	Метаболические нарушения	Психоземotionalные нарушения
I	56,1±5,2 <sup>@</sup>	35,5±3,1 <sup>@</sup>	8,2±2,1 <sup>#</sup>	12,6±2,2 <sup>@</sup>
II	35,2±4,1 <sup>#</sup>	22,3±3,5 <sup>#</sup>	7,1±1,6 <sup>*</sup>	8,3±2,1 <sup>*</sup>
III	30,4±5,8 <sup>*</sup>	16,8±4,2 <sup>*</sup>	6,7±2,3 <sup>*</sup>	6,3±3,2
Сравнения	33,5±5,1	22,2±4,1	4,8±1,8	6,1±2,1

Примечание.  $p < 0,05$  по сравнению с результатами: \* в группе сравнения; # в III группе; @ во II группе.



Распределение женщин в группах наблюдения в зависимости от степени выраженности МПС

лено, что формирование МПС у женщин в хирургической менопаузе происходило на неблагоприятном преморбидном фоне сочетанного характера. Патогенетической основой его являлось наличие выраженной гинекологической патологии — гормонзависимых гиперпластических процессов органов-мишеней половой системы, инициированных расстройством нейрогуморальных взаимодействий в системе регуляции половых желез.

Дополнительным, не менее важным фактором формирования синдрома хирургической менопаузы послужил неблагоприятный комплекс экстрагенитальных расстройств: заболевания сердечно-сосудистой системы (30,3%), печени и желчевыводящих путей (20,5%), желудочно-кишечного тракта (10%), почек и мочевыделительной системы (12,1%), нарушения углеводного и жирового обмена (24,2%) (табл. 2). Патологический преморбидный фон у женщин в хирургической менопаузе составил 69%, при этом среди них сочетание двух заболеваний и более установлено у 64,8%. В послеоперационном периоде определяли увеличение частоты проявления указанных заболеваний, причем данная тенденция была наиболее вы-

раженной у пациенток, перенесших гистерэктомию с двусторонней овариоэктомией. В группе сравнения экстрагенитальная патология выявлена у 33,3% женщин.

Третьим неблагоприятным преморбидным фактором в развитии МПС у женщин в хирургической менопаузе, по-видимому, стал отягощенный психовегетативный фон, доминирующий у женщин в хирургической менопаузе. Согласно полученным данным, степень выраженности МПС в целом и его нейровегетативных нарушений достоверно различалась в зависимости от объема перенесенного оперативного лечения с тенденцией к значительному снижению выраженности МПС при сохранении ткани обоих яичников. У пациенток I группы выявлены наиболее выраженные нейровегетативные, метаболические и психоземotionalные проявления МПС. Метаболические нарушения в структуре МПС у женщин в хирургической менопаузе независимо от объема оперативного лечения выявлены достоверно чаще, чем у женщин в возрастной менопаузе.

Для объективной оценки и разработки критериев коррекции проявлений МПС необходимо дальнейшее комплексное изучение психовегетативного статуса женщин в хирургической менопаузе.

#### Выводы

Увеличение частоты развития менопаузального синдрома у женщин в хирургической менопаузе обусловлено более выраженным неблагоприятным комплексом гинекологической, соматической патологии и отягощенным психовегетативным фоном по сравнению с женщинами в возрастной менопаузе. Состояние хирургической менопаузы способствует увеличению частоты проявления большинства сопутствующих соматических заболеваний, особенно среди пациенток, перенесших двустороннюю овариоэктомию. Женщины в хирургической менопаузе нуждаются в комплексной реабилитации независимо от объема оперативного вмешательства.

**Список литературы**

1. Богатирьова Р.В., Безруков В.В., Гайко Г.В., Поворознюк В.В. Остеопороз у населення України: проблеми та шляхи їх вирішення. Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика та лікування: Мат. II Укр. наук.-практ. конференції (Львів, 28–30 травня 1997 р.). К.: Інститут геронтології АМНУ, 1997: 3–7.
2. Краснопольский В.И., Рубченко Т.И. Хирургическая менопауза. Пробл. репродукции 1998; 4, 5: 76–80.
3. Товстановська В.О., Яроцький М.Є. Порівняльна клініко-гормональна характеристика стану здоров'я та якості життя жінок з хірургічною та природною менопаузою. Нова медицина 2002; 5: 42–44.
4. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская С.И. Гистерэктомия и здоровье женщины. М.: Медицина, 1999. 311 с.
5. Макаров О.В., Доброхотова Ю.Э., Любченко Н.В. Некоторые аспекты отдаленных результатов гистерэктомии у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология 2000; 3: 12–14.
6. Васкаков П.М. Клініко-ендокринологічні аспекти віддалених наслідків акушерської гистеректомії. Педіатрія, акушерство та гінекологія 2001; 6: 84–86.
7. Венцківський Б.М., Коханевич Є.В., Татарчук Т.Ф. та ін. Клініка, діагностика та лікування постоварієктомічного синдрому. Вісн. асоціації акушерів-гінекологів України 2000; 1: 61–69.
8. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 1997. 765 с.

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХІРУРГІЧНОЇ МЕНОПАУЗИ****О.Д. Бітчук**

Наведено результати дослідження особливостей клінічного перебігу хірургічної менопаузи у жінок на основі даних анамнезу й об'єктивного обстеження. В результаті дослідження встановлено збільшення частоти розвитку менопаузального синдрому серед жінок у хірургічній менопаузі, що зумовлено більш вираженим несприятливим комплексом гінекологічної, соматичної патології й обтяженим психовегетативним тлом у порівнянні з жінками у віковій менопаузі. Отримані дані дозволяють зробити висновок про те, що жінки в хірургічній менопаузі потребують комплексної реабілітації незалежно від обсягу оперативного втручання.

**Ключові слова:** хірургічна менопауза, менопаузальний синдром гінекологічні захворювання.

**FEATURES OF CLINICAL CURRENT OF SURGICAL MENOPAUSE****E.D. Bitchuk**

Features of clinical current surgical menopause at women on the basis of data anamnesis and objective inspection is presented. As a result of a research the increase of frequency development menopausal syndrome among women in surgical menopause is placed, that is stipulated by a more expressed unfavorable complex gynecological, somatic of a pathology and burdened psychovegetal by a background in comparison with women in age menopause. The obtained data allow to make the output, that women in surgical menopause require in complex rehabilitation irrespective of size of operating interference.

**Key word:** surgical menopause, menopausal syndrome, gynecological diseases.

Поступила 22.01.04

# СТОМАТОЛОГИЯ

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО И ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ОДОНТОГЕННЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА АМБУЛАТОРНОМ ПРИЕМЕ

*Л.П. Рекова*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучены возможности клинической и психоэмоциональной диагностики пациентов с острыми одонтогенными воспалительными заболеваниями на амбулаторном хирургическом стоматологическом приеме. Показана методика экспресс-оценки психоэмоционального состояния больных перед стоматологическим вмешательством и возможности его коррекции.  
**Ключевые слова:** острое одонтогенное воспалительное заболевание, экспресс-оценка психоэмоционального состояния, индивидуализация премедикации.

Психоэмоциональный и болевой стресс часто отмечают у больных, которые приходят на амбулаторный хирургический стоматологический прием. Количество больных с острыми одонтогенными воспалительными заболеваниями в последние годы имеет тенденцию к росту, поэтому интерес к этой проблеме является актуальным. Данная проблема имеет не только медицинский, но и психогенный аспект. В связи с этим одним из основных факторов, определяющих эффективность лечения, является адекватная коррекция психоэмоционального напряжения пациентов при лечении одонтогенных воспалительных заболеваний.

В многочисленных специальных исследованиях показана роль защитных и компенсаторных процессов, лежащих в основе течения болезни, приспособления к ней и преодоления ее. Это нормальная физиологическая реакция. У большинства наших пациентов имеются изменения не только в челюстно-лицевой области, но и в других органах и системах организма, что в значительной степени затрудняет осуществление лечебных подходов. Интенсивность этих нарушений зависит от целого ряда факторов, одним из которых, например, является возраст пациента. Чем старше пациент, тем ниже компенсаторные возможности организма, хуже общее физическое состояние, а также степень тяжести основной и сопутствующей патологии. В связи с этим

врач должен понимать это состояние пациента и правильно управлять им. При правильно установленном контакте с врачом пациенты легче переносят все манипуляции, спокойнее воспринимают его советы. А адекватно проведенное лечение, в свою очередь, улучшает состояние больного, снимает стрессовые нагрузки. В то же время выяснение психического статуса пациентов с острыми одонтогенными воспалительными заболеваниями при амбулаторном приеме является сложной и недостаточно изученной проблемой.

Целью работы явился психологический и клинический анализ пациентов с острыми одонтогенными воспалительными заболеваниями на амбулаторном приеме, а также разработка методики индивидуальной премедикации на основе психофизиологической оценки состояния больного перед стоматологическим вмешательством.

**Материал и методы.** Всего обследовано 68 больных (31 жен. и 37 муж.) в возрасте от 35 до 65 лет. Из них с диагнозом острый периодонтит — 35 человек, периостит — 21 человек, ограниченный остеомиелит — 12 человек.

Для оценки психического статуса акцентированных личностей, т. е. пациентов с определенными свойствами и особенностями реагирования, были использованы тесты, предложенные К. Леонгардом (1989). Эти тесты позволяют дифференцировать пациентов

по экстра- или интровертированному типу личности.

С каждым из пациентов проводили самооценочный тест, показатели которого вносили в анкету (самочувствие, активность, настроение).

Параллельно проводили измерение частоты сердечных сокращений, частоту дыхания.

Обоснованность применения принципа индивидуальной премедикации в зависимости от степени выраженности психоэмоционального напряжения проводили с помощью метода измерения электрокожного сопротивления по С.И. Гальперину (1976). Принцип метода заключается в наложении на участки кожи ( $1 \text{ см}^2$ ) щупа, состоящего из нескольких параллельно расположенных проволочек, удаленных друг от друга на расстояние 1 мм. Величина тока, проходящего от проволочки одного потенциала к проволочкам другого, находится в прямой зависимости от интенсивности потоотделения на исследуемом участке. Щуп прикладывали к ладонной части последней фаланги среднего пальца. Замеры проводили каждые 60–120 с. Сравнение результатов замеров велось по делениям шкалы зеркального гальванометра.

**Результаты и их обсуждение.** При анализе полученных результатов установлено, что у больных с острыми одонтогенными воспалительными заболеваниями перед стоматологическим вмешательством встречаются различные психоэмоциональные состояния, зависящие от акцентуации. Это подтверждается поведением пациентов, обследованных нами во время амбулаторного хирургического стоматологического приема, что позволило разделить их на две группы: экстраверты — 59 чел.; интраверты — 9 чел. Экстравертированные пациенты всегда готовы отвечать на поставленные вопросы и очень охотно сообщают сведения о себе. При этом они не раздумывают долго, информацию о себе дают очень быстро, в том же тоне и ритме, в котором был задан вопрос. Если, судя по вопросу, ожидается положительный ответ, то они отвечают «да»; если врач невольно предвосхищает отрицательный ответ, то он его и получает. Врачу нужно быть очень бдительным, чтобы не дать пациенту почувствовать, какого ответа от него ждут. Если экстравертированному пациенту дать какой-нибудь совет или врачебную рекомендацию, он сразу готов всему последовать.

В этом отношении интровертированные личности оказываются более самостоятельными и всегда имеют свое мнение, в беседе отличаются сдержанностью, малоразговорчивы, часто для ответов таких людей характерна нерешительность: они еще не дали себе отчета в собственном состоянии.

Выявлено, что у больных перед амбулаторным стоматологическим приемом чаще всего встречаются следующие психоэмоциональные реакции: астеническая, депрессивная, тревожная, ипохондрическая и истерическая. По этим типам психоэмоциональной реакции пациенты были распределены следующим образом. В группе экстравертированных пациентов преобладали: астеническая — 37 чел., тревожная — 21 чел., истерическая реакция — 1 чел. В группе интравертированных пациентов отмечалась депрессивная реакция у всех 9 пациентов. При сравнении показателей болевой чувствительности для каждой из этих групп больных определено, что все три реакции (порог болевой чувствительности, порог боли, выносливость боли) были меньше всего у больных с истерическим проявлением по сравнению с таковым у пациентов с другими психоэмоциональными состояниями. Это свидетельствует о том, что у пациентов с истерическими реакциями необходимо использовать более сильные фармакологические средства в целях нормализации эмоционального статуса.

Вместе с тем выявленные различия болевой чувствительности при различных психоэмоциональных реакциях показывают, что необходимо дифференцировать эти реакции между собой и что недостаточно определения уровня выраженности нервно-психического напряжения пациентов в целом.

В связи с этим проведено измерение электрокожного сопротивления у данных пациентов. Полученные результаты показали, что электрокожное сопротивление уменьшается с усилением потоотделения, что наиболее характерно для реакции реагирования на болевой синдром. Ослабление потоотделения сопровождалось увеличением электрокожного сопротивления, что характерно для пациентов, обладающих какой-либо психологической защитой против тревоги. В первой группе, состоящей из экстравертированных личностей, психоэмоциональные реакции носят ярко выраженный характер, сопровождаются незначительным повышением потоотделения и, соответственно, увеличением показателей гальванометра в среднем на 3–6 делений его шкалы. Во второй группе интравертированных личностей психоэмоциональные реакции носят выраженный депрессивный характер: отмечалось значительное повышение потоотделения и, соответственно, увеличение показателей гальванометра в среднем на 8–30 делений его шкалы.

При одновременной регистрации показателей частоты сердечных сокращений отмечалось их увеличение на 10–15 уд./мин, частоты дыхания в 1,5–2,0 раза, артериального давления на 10–15 мм рт. ст. Однако эти показа-

тели не позволяют провести дифференциации пациентов по психоэмоциональному состоянию. В каждом случае при выявлении отклонения этих показателей в сторону их увеличения была проведена премедикация препаратами седативного ряда на основе фитопрепаратов (валериана, пустырник, настойка пиона), а также витамины С и Е, анальгетики и другие симптоматические средства. Одновременно по самооценочному тесту отмечено уменьшение показателя активности и увеличение показателя настроения. Одновременно использовалось психологическое влияние врача на пациента: разъяснение, успокоение, убеждение, одобрение, приободрение, приведение примеров успешного лечения больных и т. п. Использование принципа индивидуальной премеди-

кации как компонента комбинированного обезболивания дало возможность сократить потребность в общей анестезии в 1,5 раза.

Таким образом, на основании клинической и психоэмоциональной диагностики пациентов с острыми одонтогенными воспалительными заболеваниями на амбулаторном приеме в хирургическом стоматологическом кабинете разработана методика экспресс-оценки психоэмоционального состояния больных перед стоматологическим вмешательством. Это позволит прогнозировать характер психоэмоциональной реакции больных и индивидуализировать назначение премедикации. Дальнейшие исследования в этой области дадут возможность улучшить качество лечения соответствующей группы больных.

### Список литературы

1. Рабинович С.А., Зарян Е.В. Зубная боль. Стоматология 2000; 4 (24): 63.
2. Леонгард К. Акцентуированные личности. К.: Вища школа, Головне вид-во, 1989. 375 с.
3. Квасенко А.В., Зубарев Ю.Г. Психология больного. Л., 1980.
4. Иванов С.Ю. Клинико-физиологическое обоснование премедикации при амбулаторных стоматологических операциях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1984.
5. Рекова Л.П., Рузін Г.П., Дикий Н.П., Медведєва О.П. Динаміка змін активності перекисного окислення ліпідів і збуджених форм кисню при загоєнні гострих одонтогенних запальних процесів. Галиц. лікар. вісн. 2003; 10, 1: 140–141.
6. Гальперин С.И., Татарский Н.Э. Методики исследования высшей нервной деятельности человека. М.: Высшая школа, 1976: 144–145.
7. Гумецький Р.А., Завадка О.Є., Рожко М.М., Січкоріз Л.М. Психологічна і медикаментозна підготовка пацієнтів у стоматологічній практиці. Львів, 2003. 233 с.

### ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ТА ПСИХОЛОГІЧНОГО СТАНУ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМИ ОДОНТОГЕННИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НА АМБУЛАТОРНОМУ ПРИЙОМІ

*Л.П. Рекова*

Вивчено можливості клінічної та психоемоційної діагностики пацієнтів з гострими одонтогенними запаленнями на амбулаторному хірургічному стоматологічному прийомі. Показана методика експрес-оцінки психоемоційного стану хворих перед стоматологічним втручанням та можливості його корекції.

**Ключові слова:** *гостре одонтогенне запалення, експрес-оцінка психоемоційного стану, індивідуалізація премедикації.*

### FEATURES OF CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL CONDITION OF PATIENTS WITH ACUTE ODONTOGENIC INFLAMMATORY DISEASES ON OUT-PATIENT EXAMINATION

*L.P. Reкова*

Possibilities of clinical and psychoemotional diagnostics of patients with acute odontogenic inflammatory diseases on out-patient oral surgery examination have been studied. The methods of express-evaluation psychoemotional condition of the patients before dental operation and possibilities of its correction have been demonstrated.

**Key words:** *acute odontogenic inflammatory disease, express-evaluation of psychoemotional condition, individualization of premedication.*

*Поступила 14.11.03*

## ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ ПЕРЕДНИХ ЗУБОВ ЧЕЛОВЕКА

В.П. Голик, А.С. Масловский

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены морфометрические параметры резцов человека, изученные на 416 зубах с точки зрения полового диморфизма.

**Ключевые слова:** резцы человека, половые различия, антропология.

Оценка морфологического состояния зубочелюстной системы всегда является необходимым условием при обследовании пациента.

Вопросы половых различий зубов имеют значение как в ортопедической стоматологии, так и в судебной медицине и в работе заводов, изготавливающих зубные протезы. Этим вопросам посвящают свои работы морфологи, судебные медики и стоматологи [1–3].

Однако ряд вопросов еще изучен недостаточно, в том числе и проблемы морфометрических параметров отдельных зубов. В этом плане особое внимание привлекают передние зубы, играющие большую роль не только в функциональном, но и в эстетическом плане [4, 5].

Исходя из изложенного, мы определили своей целью изучить половой диморфизм передних зубов человека с точки зрения антропологических данных. В первом нашем сообщении были показаны общие параметры зубов [6]. В настоящем сообщении мы представляем морфометрические данные, касающиеся параметров передних зубов с точки зрения половых различий.

**Материал и методы.** В целях изучения индивидуальной анатомической изменчивости коронок зубов человека мы изготавливали гипсовые оттиски верхней и нижней челюстей с фиксацией ряда паспортных данных в протоколе.

В дальнейшем с помощью микрометра измеряли ширину режущего края всех восьми передних зубов (12, 11, 21, 22; 42, 41, 31, 32), угол между этим краем и мезиальной высотой коронки, которую также измеряли. Измеряли латеральную высоту коронки и угол между нею и режущим краем коронки. Всего было изучено 52 оттиска с двух челюстей (416 зубов) у пациентов возрастной группы 18–24 года, среди которых было 34 женщины и 18 мужчин.

Возникли определенные сложности в измерении ширины коронки на пришеечном крае и углов между ним и сторонами коронки. Для того чтобы формализовать эти морфометрические данные, нами была разработана программа современной компьютерной обработки морфометрических показателей, при этом на дисплее высвечивается схематическое

изображение коронки со всеми вновь полученными параметрами, в том числе высота коронки по срединной линии и угол наклона этой условной вертикали, а также углы пришеечной части коронки [7] (рис. 1).

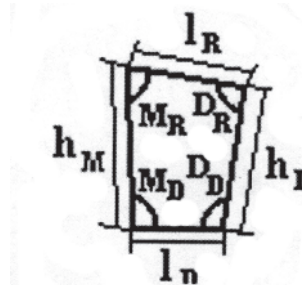


Рис. 1. Схема измеряемых параметров зуба

Полученные данные обрабатывались с использованием программы Microsoft Excel, при этом высчитывались средние значения каждого параметра с их ошибкой, крайние формы его и коэффициент вариации. Визуально учитывались также форма язычной нормы коронки с характеристикой бугорков на этой поверхности.

**Собственные исследования.** На основании проведенных исследований оказалось, что изученные параметры достаточно постоянны (таблица). Графическое моделирование представлено на рис. 2. У всех этих зубов достоверно выражен половой диморфизм — у мужчин зубы больше, чем у женщин. Коэффициенты вариации колебались в пределах 0,80–4,77 единиц за исключением ширины режущего края 11 и 21 зубов, где коэффициент вариации оказался равен: у мужчин 11 зуб — 6; 21 зуб — 4,77; у женщин 11 зуб — 14,7; 21 зуб — 16. Учитывая этот фактор, мы в дальнейшем решили изучить различие формы только этих зубов у мужчин и женщин.

Полученные параметры оказались следующими. 11 зуб у мужчин: ширина режущего края коронки — 7,77 мм; ширина пришеечного края — 7,66 мм; мезиальная высота — 5,4 мм; латеральная высота — 5,5 мм; мезиальный угол у режущего края — 93,5°; лате-

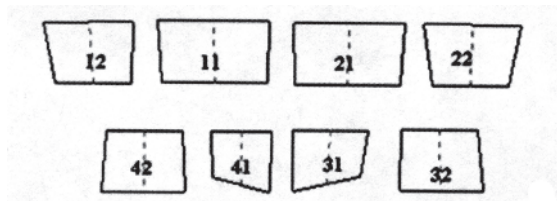


Рис. 2. Графические модели передних зубов человека

ральный —  $96,66^\circ$ ; мезиальный угол у пришеечного края —  $86,87^\circ$ ; латеральный —  $88,58^\circ$ ; высота коронки по срединной линии —  $5,0$  мм; угол наклона этой линии —  $91,16^\circ$ . У женщин этот же зуб имеет следующие размеры: ширина коронки на режущем крае —  $6,81$  мм; на пришеечном крае —  $6,78$  мм; высота мезиаль-

ная —  $4,5$  мм; латеральная —  $4,64$  мм; мезиальный угол у режущего края —  $93,5^\circ$ ; латеральный —  $69,66^\circ$ ; мезиальный угол у пришеечного края —  $87,15^\circ$ ; латеральный —  $84,31^\circ$ ; высота оси коронки по срединной линии —  $4,0$  мм; угол наклона —  $88,58^\circ$ .

21 зуб у мужчин характеризуется такими данными: ширина режущего края —  $7,91$  мм; пришеечный край —  $7,75$  мм; высота мезиальная —  $5,42$  мм; латеральная —  $5,5$  мм; угол у режущего края мезиальный —  $90,75^\circ$ ; латеральный —  $93,25^\circ$ ; угол мезиальный у пришеечного края —  $86,58^\circ$ ; латеральный —  $90,02^\circ$ ; высота от коронки —  $5,0$  мм; угол ее наклона —  $88,84^\circ$ . У женщин зуб имеет такие параметры: ширина режущего края —  $6,84$  мм; ширина пришеечная —  $6,82$  мм; высота мезиаль-

#### Половой диморфизм

Пол	Параметры коронки зубов	Морфометрические показатели	Верхние зубы	
			11	12
Жен.	Ширина режущего края	M±m	$5,47 \pm 0,16$	$6,86 \pm 0,38$
		Min÷max	$4,3 \div 6,5$	$2,7 \div 8,0$
		C	2,76	14,7
	Ширина у шейки	M±m	$5,69 \pm 0,13$	$6,78 \pm 0,42$
		Min÷max	$4,5 \div 7,0$	$2,4 \div 8,0$
		C	1,82	17,94
Высота мезиальная	M±m	$4,04 \pm 0,19$	$4,51 \pm 0,23$	
	Min÷max	$3,0 \div 6,2$	$3,0 \div 6,3$	
	C	3,7	5,58	
Высота латеральная	M±m	$3,97 \pm 0,17$	$4,64 \pm 0,22$	
	Min÷max	$3,0 \div 5,8$	$3,3 \div 6,5$	
	C	3,17	5,56	
Наличие бугорков на язычной поверхности, %	Ямка	64,7	64,7	
	Скошенный	35,29	35,29	
Муж.	Ширина режущего края	M±m	$5,63 \pm 0,18$	$7,77 \pm 0,24$
		Min÷max	$5,0 \div 6,6$	$6,5 \div 8,8$
		C	1,76	6
	Ширина у шейки	M±m	$5,84 \pm 0,16$	$7,66 \pm 0,21$
		Min÷max	$5,0 \div 6,5$	$6,2 \div 8,5$
		C	1,41	7,16
Высота мезиальная	M±m	$4,68 \pm 0,16$	$5,4 \pm 0,3$	
	Min÷max	$4,2 \div 5,4$	$4,5 \div 7,0$	
	C	1,35	13,5	
Высота латеральная	M±m	$4,37 \pm 0,24$	$5,4 \pm 0,27$	
	Min÷max	$3,4 \div 5,7$	$4,5 \div 7,0$	
	C	3,23	4,27	
Наличие бугорков на язычной поверхности, %	Ямка	77,7	77,7	
	Скошенный	22,2	22,2	

Примечания: 1.  $p \leq 0,05$ . 2. C — коэффициент вариации.

ная — 4,66 мм; латеральная — 4,76 мм; угол у режущего края мезиальный — 93,33°; латеральный — 94,66°; угол мезиальный пришеечный — 85,73°; латеральный — 87,15°; высота оси — 4,0 мм; угол ее наклона — 89,98°.

На основании этих характеристик мы представили графические реконструкции форм мужских и женских зубов, которые принципиально одинаковы — обратная трапеция, — но отличаются размерами (рис. 3).

Весьма характерным оказалось наличие бугорков на язычной поверхности изученных зубов. Так, верхние зубы у мужчин характеризуются тем, что под ними имеется ярко выраженная ямка (77,7 %), а покатаая поверхность определяется в 22,2 % случаев. На нижних зубах у мужчин выявилась та же законо-

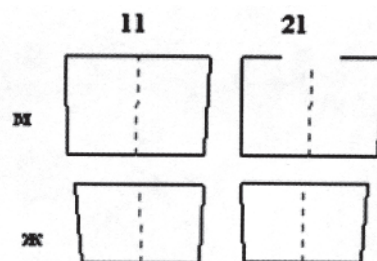


Рис. 3. Графическое изображение формы зубов у мужчин и женщин

мерность, только с несколько смещенным акцентом — 66,66 против 33,33 %. У женщин выявилась схожая закономерность на верхних зубах — соответственно 64,7 против 35,29 %, а вот на нижних эти отношения ока-

*резцов человека*

		Нижние зубы			
21	22	41	42	31	32
6,84±0,4	5,55±0,17	5,22±0,09	4,82±0,12	4,9±0,11	5,22±0,10
2,7÷8,2	4,2÷6,5	4,7÷6,0	4,1÷6,0	4,2÷6,0	4,8÷6,0
16	2,88	0,8	1,7	1,33	1
6,82±0,44	5,64±0,11	4,91±0,09	4,52±0,09	4,52±0,09	4,88±0,11
2,0÷8,5	4,5÷6,5	4,2÷5,4	4,0÷5,4	4,0÷5,4	3,6÷5,4
20	1,35	0,8	0,8	0,9	1,33
4,66±0,20	4,28±0,21	3,82±0,18	4,04±0,20	4,19±0,17	3,88±0,21
3,3÷6,0	3,3÷6,3	2,5÷5,0	2,1÷5,0	2,7÷5,0	1,9÷5,3
4,35	4,52	3,53	4,26	3	4,73
4,76±0,21	7,17±0,22	3,88±0,14	3,83±0,18	3,85±0,21	3,72±0,18
3,3÷6,5	3,0÷6,2	3,1÷4,8	2,4÷5,0	2,0÷5,3	2,0÷4,8
4,76	4,88	2,06	3,4	4,66	3,46
64,7	64,7	25	28,57	33,33	33,33
35,29	35,29	75	71,42	66,66	66,66
7,91±0,21	5,64±0,19	5,46±0,16	5,25±0,12	5,43±0,13	5,51±0,16
7,0÷8,8	5,0÷6,6	4,7÷6,2	4,7÷6,0	4,8÷6,0	4,8÷6,5
4,77	3,55	2,66	1,55	2,17	2,77
7,72±0,30	5,84±0,09	5,16±0,10	4,8±0,14	4,88±0,14	5,02±0,11
4,4÷7,0	5,4÷6,4	4,7÷5,5	4,1÷5,5	4,3÷5,5	4,3÷5,5
9,33	0,8	1	2	2	1,33
5,42±0,30	4,9±0,19	4,36±0,32	4,38±0,24	4,23±0,14	4,51±0,27
4,4÷7,0	4,2÷5,8	3,3÷6,0	3,7÷6,2	3,5÷5,0	3,3÷6,0
9,33	3,88	6	6	2,2	7,66
5,5±0,22	4,68±0,16	4,37±0,33	4,17±0,22	4,18±0,16	4,52±0,31
4,8÷6,5	3,8÷5,5	3,5÷6,5	3,5÷5,7	3,6÷5,2	3,5÷6,5
4,88	2,55	4,13	4,77	2,55	4,83
77,7	77,7	75	66,66	66,66	66,66
22,2	22,2	25	33,33	33,33	33,33

зались обратными, т. е. скошенная поверхность определилась в 66,66–75,00 % случаев, а бугорок — в 25–33 %.

#### Выводы

1. Передние зубы человека характеризуются достоверно ярко выраженным половым диморфизмом, который проявляется размерами зубов — у мужчин они больше.

2. Наибольшей вариабельностью отличаются 11 и 21 зубы.

3. Форма зубов у мужчин и женщин одинакова — обратнотрапецевидная.

4. Представленные нами данные могут быть использованы ортопедами — стоматологами, судебными медиками и производителями при изготовлении зубных протезов.

Для дальнейшего изучения имеет смысл проследить зависимость индивидуальной анатомической изменчивости передних зубов от форм лица, челюсти и неба.

#### Список литературы

1. *Дмитренко С.В., Краюшкин А.И., Сапин М.Р.* Анатомия зубов человека. М.: Медицина, 2000. 195 с.
2. *Пашинян Г.А., Зубов А.А., Чемяков Р.Д.* Межгрупповая изменчивость и половой диморфизм размеров зубных дуг человека при идентификации личности. Суд.-мед. экспертиза 1999; 42, 3: 14–16.
3. *Филимонов Ю.В.* Взаимосвязь линейных параметров жевательной поверхности первых моляров верхней и нижней челюстей с метрическими параметрами зубной дуги юношей и девушек Прикарпатского региона Украины с нормогнатическими и патологическими прикусами. Вісн. морфології 2004; 10 (1): 199–201.
4. *Косырева Т.Ф.* Эстетика лица и ее анализ. М., 1996: 24.
5. *Ветчинкин А.В.* Основы эстетического построения зубов. Клин. имплантация и стоматология 2001; 3–4 (17–18): 89–91.
6. *Масловский А.С.* Морфометрическая характеристика индивидуальной анатомической изменчивости резцов человека (сообщение 1). Медицина сегодня и завтра 2003; 4: 166–167.
7. *Аврунин О.Г., Масловский А.С.* К вопросу о способах изучения индивидуальной изменчивости зубочелюстной системы. Медицина сегодня и завтра 2003; 2: 133–135.

#### СТАТЕВИЙ ДИМОРФІЗМ ПЕРЕДНІХ ЗУБІВ ЛЮДИНИ

*В.П. Голік, О.С. Масловський*

Представлено морфометричні параметри різців людини, вивчені на 416 зубах з точки зору статевого диморфізму.

**Ключові слова:** різці людини, статеві відмінності, антропологія.

#### SEXUAL DIMORPHISM ANTERIOR TEETH OF THE PERSON

*V.P. Golik, A.S. Maslovsky*

Submitted morphometry data of incisors of the men are investigated at 416 teeth in view of sexual dimorphism.

**Key words:** incisors of the men, sexual dimorphism, anthropology.

Поступила 21.01.04

## ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИНИПЛАСТИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕЛОМОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

*Г.П. Рузин, Д.С. Демяник*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Приведен сравнительный анализ результатов хирургического лечения больных с переломами нижней челюсти с использованием спиц и минипластин. Обсуждаются показания и преимущества применения фиксаторов в зависимости от локализации перелома и характера смещения отломков.

**Ключевые слова:** *нижняя челюсть, перелом, остеосинтез.*

Хирургические методы лечения травматических переломов нижней челюсти используются в основном при неэффективности или невозможности проведения ортопедических способов репозиции и фиксации отломков. По данным литературы последних лет [1, 2], в применении остеосинтеза нуждается до 24 % таких пострадавших.

Многообразие известных и неослабевающий интерес к разработке новых методов хирургического лечения свидетельствуют о возрастающей практической потребности в остеосинтезе. Это связано с более тяжелым характером переломов нижней челюсти и наличием значительных дефектов зубных рядов, в том числе и «беззубых» отломков. В этих случаях использование преимущественно хирургических методов лечения подобных больных делает возможным проведение адекватной репозиции, фиксации костных отломков в правильном анатомическом положении, а также позволяет сократить сроки иммобилизации нижней челюсти либо вовсе от нее отказаться, что способствует более раннему восстановлению функций [3, 4].

Однако наряду с положительными сторонами применения остеосинтеза обращает на себя внимание большой процент осложнений (до 28 %), по данным авторов [2, 5]. На наш взгляд, это связано с травматичностью оперативного вмешательства, свойствами материалов и конструкций, используемых для фиксации костных фрагментов нижней челюсти.

Учитывая тенденцию к более широкому применению различных методов остеосинтеза, с одной стороны, а также достаточно высокие показатели осложнений, с другой, мы поставили целью исследования проанализировать сравнительные результаты хирургического лечения больных с травматическими переломами нижней челюсти в клинике челюстно-лицевой хирургии ХГМУ (2001–2003 гг.).

**Материал и методы.** Наибольшее распространение получили внутрикостный прямой остеосинтез металлическими спицами Киршнера и внутрикостно-накостный прямой ми-

нипластинами с шурупами или винтами, внедренными в кость. В последние годы мы отказались от использования костного шва в связи с тем, что данный метод не обеспечивает достаточно прочной фиксации отломков, требует дополнительной и не всегда возможной иммобилизации нижней челюсти, сопровождается значительной травмой мягких и костных тканей.

Результаты лечения оценивали на основании клиничко-рентгенологических данных до и после проведения остеосинтеза.

Всего нами прооперировано 33 пациента в возрасте от 23 до 72 лет, среди которых были 3 женщины. Показания к проведению остеосинтеза определялись по общепринятым правилам.

**Результаты и их обсуждение.** В связи с односторонностью локализации и характером смещения отломков нижней челюсти больных мы сочли возможным провести сравнительный анализ результатов лечения на следующих клинических примерах.

*Больной К., 24 года, госпитализирован в клинику с диагнозом: травматический левосторонний ангулярный перелом нижней челюсти со смещением отломков (S 02.6). Травма получена 3 дня назад, 38 удален из щели перелома по месту жительства. Произведено двучелюстное шинирование с межчелюстным вытяжением. Добиться репозиции и фиксации не удалось (рис. 1).*

Проведен внутрикостный прямой остеосинтез металлической спицей Киршнера. Вне ротовой доступ осуществлялся через разрез в поднижнечелюстной области, отступая 1,5 см от края нижней челюсти, длиной около 2,5 см в проекции щели перелома. Мягкие ткани полностью рассечены, падающе обнажены концы отломков. После адекватной репозиции осуществлена фиксация костных фрагментов металлической спицей (рис. 2). Иммобилизация нижней челюсти с помощью назубных шин и межчелюстных тяг.

Использование данного метода лечения позволяет добиться удовлетворительных резуль-

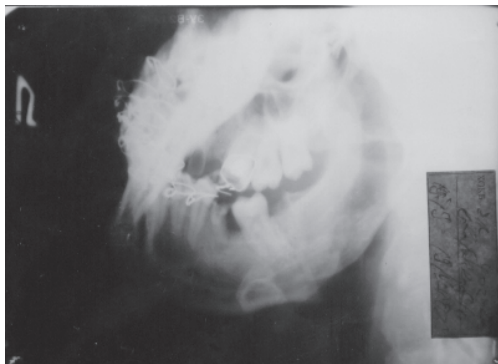


Рис. 1. Левая боковая рентгенограмма нижней челюсти больного К. после двучелюстного шинирования

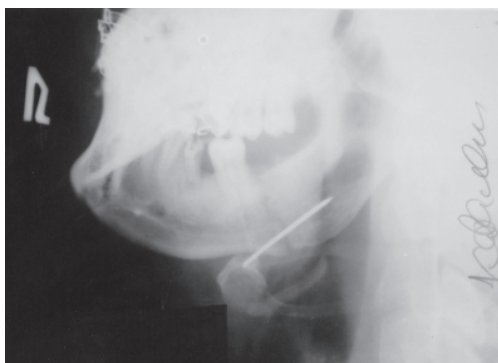


Рис. 2. Левая боковая рентгенограмма нижней челюсти больного К. после остеосинтеза

татов при относительной нетравматичности хирургических вмешательств как для окружающих тканей, так и для костных структур. Однако недостаточно стабильная фиксация отломков нижней челюсти с помощью спиц (их ротация и скольжение), как правило, требует иммобилизации нижней челюсти двучелюстными шинами с межчелюстным вытяжением. Кроме того, во избежание развития гнойно-воспалительных осложнений спицы из нержавеющей стали необходимо было удалять. Из 16 прооперированных этим способом больных у 1 развился нагноительный процесс в области введения фиксатора, что не отразилось на консолидации перелома. В большинстве случаев спицы извлекались амбулаторно через 3–4 нед при наличии клинических признаков сращения отломков.

Наши наблюдения показали, что наиболее целесообразно использовать данный вид остеосинтеза при наличии значительного смещения малого «беззубого» фрагмента нижней челюсти.

Другой вариант хирургического лечения, проведенного у 17 больных, предусматривал применение различных мини- и микропластин, фиксируемых на костных фрагментах из вне- и внутриворотного доступов.

*Больной Ш.*, 29 лет, госпитализирован в клинику с диагнозом: травматический левосторонний ангулярный перелом нижней че-

люсти со смещением отломков (S 02.6). Спустя 4 дня после травмы по месту жительства произведено двучелюстное шинирование с межчелюстным вытяжением, 38 из щели перелома не удален. Репозиции и фиксации отломков добиться не удалось (рис. 3).

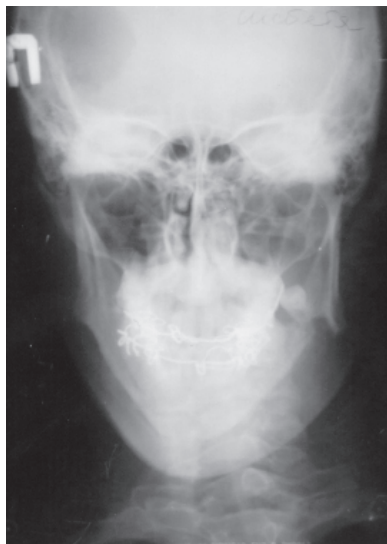


Рис. 3. Обзорная рентгенограмма нижней челюсти больного Ш. после двустороннего шинирования

Проведен внутрикостно-накостный прямой остеосинтез титановой минипластиной с 4 винтами из типичного вневоротного поднижнечелюстного доступа (длина разреза около 3 см). После послойного рассечения мягких тканей, щадящего обнажения костных фрагментов и их адекватной репозиции, осуществлена стабильная фиксация отломков с помощью титановой минипластины и 4 винтов (рис. 4, 5). 38 из щели перелома удален во время операции.

Применение функционально-стабильного метода хирургического лечения подобных больных позволило нам добиться адекватной репозиции и фиксации отломков, значительно сократить сроки иммобилизации нижней челюсти, а в ряде случаев вообще отказаться от нее. Это дало возможность использовать раннюю функциональную нагрузку как один из факторов, способствующих улучшению качества лечения и сокращению реабилитационного периода. Биоинертность конструктивных материалов в большинстве случаев исключала необходимость извлечения фиксаторов, а значит, проведения повторного хирургического вмешательства. Это обстоятельство, в свою очередь, позволяло нам использовать известные методики наложения внутриворотных швов непосредственно после остеосинтеза, что обуславливало «косметичность» операции.

У 5 больных с травматическими переломами нижней челюсти в области тела и менталь-



Рис. 4. Обзорная рентгенограмма нижней челюсти больного Ш. после остеосинтеза

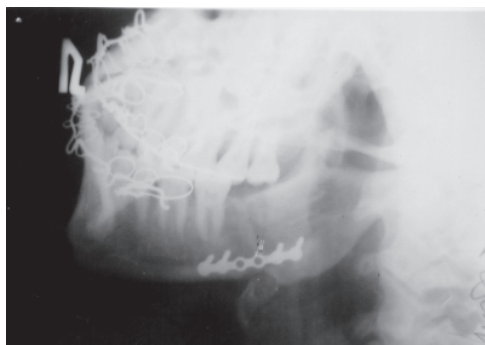


Рис. 5. Левая боковая рентгенограмма нижней челюсти больного Ш. после остеосинтеза

ного отдела со значительным смещением отломков проведен внутрикостно-накостный прямой монокортикальный остеосинтез мини- и микропластинами внутриротовым доступом (рис. 6).

Как показал наш опыт, выбор фиксатора в большей степени определяется локализаци-

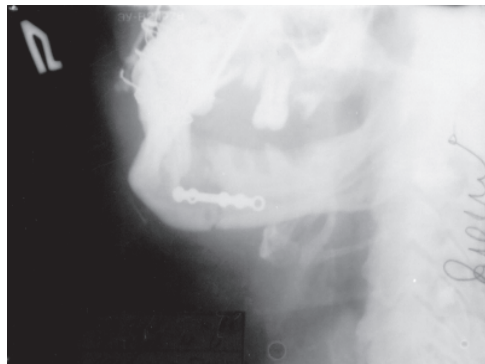


Рис. 6. Левая боковая рентгенограмма нижней челюсти больного Е. после остеосинтеза отломков минипластиной

ей перелома и характером смещения отломков. Так, при ангулярных переломах со значительным смещением малого отломка к преимуществам остеосинтеза минипластинами следует отнести функционально-стабильную фиксацию и возможность отказа от повторного вмешательства.

В то же время при локализации переломов в области фронтального, ментального отделов и тела нижней челюсти целесообразно преимущественно использовать внутриротовой доступ для остеосинтеза.

Мы считаем, что вопросы развития функционально-стабильных малоинвазивных методов хирургического лечения травматических переломов костей лицевого скелета, в том числе нижней челюсти, преимущественно внутриротовым доступом заслуживают пристального внимания и будут, безусловно, востребованы в клинической практике.

#### Список литературы

1. Матрос-Таранец И.Н. Функционально-стабильный остеосинтез нижней челюсти. Донецк, 1998. 241 с.
2. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. К.: Червона Рута-Туре, 2002. 1024 с.
3. Лазаревич Л.В. Стабильный остеосинтез при переломах нижней челюсти (экспериментально-клинические исследования): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1991. 17 с.
4. Альвамамлек Абдельгани Ибрагим. Стабильно-функциональный остеосинтез при переломах мыщелкового отростка нижней челюсти. Сб. тез. Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы стоматологии». М., 2003: 8.
5. Тимофеев А.А., Горобец Е.В., Весова Е.П. Изучение изменений показателей реовазографии и электрических потенциалов у больных с переломами нижней челюсти в зависимости от применяемого метода лечения. Укр. журн. малоінвазивної та ендоскопічної хірургії 1997; 1, 4: 30–33.

#### ПЕРЕВАГИ ВИКОРИСТАННЯ МІНІПЛАСТИН ПРИ ЛІКУВАННІ ПЕРЕЛОМІВ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ

Г.П. Рузін, Д.С. Демяник

Наведено порівняльний аналіз результатів хірургічного лікування хворих на переломи нижньої щелепи із використанням спиць та мініпластин. Обговорюються показання та переваги застосування фіксаторів у залежності від локалізації перелому та характеру зміщення уламків.

**Ключові слова:** нижня щелепа, перелом, остеосинтез.

#### ADVANTAGES OF USING MINIPLATES IN TREATMENT OF FRACTURES OF MANDIBLE

G.P. Ruzin, D.S. Demjanik

Comparative analysis of results of surgical treatment of patients with fractures of mandible by means of needles and miniplates is the topic of the article. Indications and advantages of using holders depending on the localization of fractures and the character of displacement of fragments are discussed.

**Key words:** mandible, fracture, osteosynthesis.

Поступила 20.01.04

## ГИГИЕНА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ  
«ТРУДОВАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ» В ГИГИЕНЕ  
(ФИЗИОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ И ЭВОЛЮЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ)*В.А. Коробчанский**Харьковский государственный медицинский университет*

*Діяльність — форма активності,  
що характеризує здатність людини  
чи пов'язаних з нею систем бути  
причиною змін у бутті.*

*С. Кримський\**

Благодаря анализу современных данных по физиологии, сравнительной анатомии, антропологии и эволюционной генетики рассматриваются три фундаментальных явления, которые лежат в основе формирования труда: эволюция труда, трудовое обучение, общие механизмы формирования труда и здоровья. Предлагаются новые методические подходы к гигиеническому анализу и саногенетической коррекции трудовой деятельности.

**Ключевые слова:** гигиена труда, трудовая деятельность, методология, эволюция человека, здоровье, адаптация.

Краеугольное значение и непосредственная роль трудовой деятельности человека в прогрессе нашей цивилизации определили неослабевающий интерес различных отраслей науки к проблеме формирования труда.

При этом в течение последних полутора веков произошли координальные изменения в наших представлениях о трудовой деятельности. Эпохальные открытия И.М. Сеченова, И.П. Павлова, А.А. Ухтомского, В.М. Бехтерева заложили научные основы учения о взаимоотношении человека с факторами окружающей среды, создав тем самым методологический фундамент гигиены вообще и гигиены труда в частности.

В наше время обозначенные классиками механизмы обеспечения жизнедеятельности человека, включенного в сложные системы взаимоотношений с окружающей (в том числе производственной) средой, были творчески развиты в стройную теорию функциональных систем [1–4].

Вместе с тем с позиций сегодняшнего дня, обогатившего мировую науку революционными открытиями в области сравнительной анатомии, антропологии, биохимии и генетики

[5–11], базируясь на значительном количестве аналитических данных, накопленных физиологией труда и ее смежными медико-биологическими дисциплинами [12–14], представляется возможным более глубоко, а по ряду аспектов по-новому рассматривать понятие «трудовая деятельность».

Остановимся на трех фундаментальных биологических явлениях, лежащих в основе формирования труда: эволюция труда, подразумевающая общебиологические механизмы возникновения и развития основных морфофункциональных черт человека на его пути к трудовой деятельности; трудовое обучение, направленное на формирование умений и навыков, базирующихся на усвоении знаний; состояние здоровья с точки зрения общих механизмов саногенеза и трудовой деятельности.

Сегодня мы более или менее ясно представляем себе, что на каждом эволюционном этапе гоминиды (семейство Hominidae (лат.) — люди) приобретали признаки, приближающие их к трудовой деятельности. В результате отличительными морфофункциональными признаками, которые окончательно выделили человека из животного мира, явились бипедия (поход-

\* Філософський енциклопедичний словник. К.: Абрис, 2002.

ка двуногих), подвижный пояс верхних конечностей и особенно подвижная кисть, бинокулярное зрение, строение гортани и большой мозг, который, в свою очередь, явился физиологической основой возникновения речи, абстрактного мышления и социально обусловленных психологических характеристик личности: мотивации к труду, личностных особенностей, сознания.

На наш взгляд, в эволюционном аспекте формирования трудовой деятельности человека просматривается уникальное явление, составляющее основу и движущую силу прогресса гоминид на пути к трудовой деятельности. Это противоречие между анатомической предрасположенностью человека к труду и несоответствие его морфофункциональных возможностей требованиям среды обитания.

Видовые ограничения *Homo sapiens* и их компенсации приведены в таблице.

Данное утверждение не противоречит известным представлениям об эволюции жизни на нашей планете. Оно находит подтверждение в теории катастрофизма, предложенной Жаном Кювье и развитой его последователями. Мы видим, что планетарные климатические скачки, обостряя борьбу человека за выживание, обусловили его миграцию из Африки, а в ледниковые периоды способствовали прогрессу в производстве орудий труда и жилища.

Оригинально выглядят идеи градуалистов, ведущих свою историю от славного Жана-Батиста Ламарка, утверждающих, что движущей силой эволюции является стремление организмов к совершенствованию. Мы находим явные подтверждения целесообразности морфофункциональных изменений гоминид, которые словно специально совершенствова-

лись для труда. Это формирование кисти, развитие подвижного пояса верхних конечностей, бинокулярное зрение и высококоординированные движения у общего с приматами (отряд *Primates* (лат.) — приматы) предка, жившего более 4 млн. лет назад; бипедия и связанное с прямохождением высвобождение рук у *Australopithecus afarensis* 4 млн. лет назад; развитие голосовых связок и тонкая регуляция дыхания у *Homo erectus* 1,5 млн. лет назад, что наряду с формированием специальных зон мозга привело к возникновению речи. И, наконец, сочетание архаичных анатомо-морфологических признаков эволюционных предшественников с видоспецифическими чертами у *Homo sapiens* обеспечивало доступность всех форм деятельности и адаптацию средств производства к морфофункциональным особенностям человека.

Согласуется сказанное и с теорией естественного отбора Чарлза Дарвина в современном видении, объясняющей скачкообразные изменения гена (мутации) и постепенность изменения жизненных форм. Так, явление ограничения адаптационных возможностей сводится к тому, что для каждого отдельного вида в биосфере существует своя «ниша», к обитанию в которой данный вид наиболее приспособлен. В случае координального изменения условий обитания вид либо изменяется, либо сходит с исторической арены. Эволюционная предрасположенность человека к труду в условиях ограничения адаптационных возможностей вида привела к необходимости поведенческой компенсации адаптационных ограничений за счет преобразовательной и прежде всего трудовой деятельности. При этом естественный отбор для человечества остановился.

#### *Видовые адаптационные ограничения Homo sapiens и их компенсации*

Адаптационные ограничения	Биологические (морфологические и поведенческие) компенсации
Отсутствие шерсти как фактора терморегуляции, ранимость кожного покрова	Использование одежды, жилища, огня
Значительная зависимость от воды	Расселение на водоемах
Зависимость от высококалорийной пищи	Активная миграция, расселение, бипедия
Малочисленное, долго не самостоятельное потомство. Связанный с прямохождением узкий таз и, как следствие, рождение недоношенного потомства	Способность к регулярному размножению, долгий уход за потомством и его обучение. Продление видового срока жизни родителей
Морфологические ограничения в добывании пищи (медленные рефлексы, ограничения в скорости бега, лазаньи, длине прыжка, копанию, разрывании и др.)	Прямохождение, большой мозг и связанные с ним функции (прежде всего речь и абстрактное мышление)
Отсутствие выраженных анатомо-морфологических средств защиты от хищников и соперников	Изготовление и использование орудий обороны, убежищ, агрессивность, высокая степень групповой зависимости
Высокая восприимчивость к инфекционным и паразитарным заболеваниям	Миграция (включая исход человека из Африки)

Что же является биологическим фундаментом поддержания гомеостаза в период индивидуального и (или) видового благополучия и основой гомеостатической регуляции организма при переходе на новый уровень жизнедеятельности в связи с изменившимися условиями обитания? Это эволюционно сложившийся комплекс приспособительных реакций. По нашему мнению, наиболее удачным будет подразделить их на три основных типа: срочные неспецифические реакции, представленные общим адаптационным синдромом, концепция которого разработана в работах Г. Селье и его последователей, который подразумевает наличие стресс-реакций, ведущая роль в которых отводится эндокринной и вегетативной нервной системам [15]; адаптивно-компенсаторные реакции, входящие в эволюционно детерминированную систему защитных механизмов и обусловленные видоспецифическими морфофункциональными особенностями организма, в частности, характерный обмен веществ, терморегуляция, наследственный иммунитет, анатомо-физиологические особенности строения плечевого пояса, кисти, прямохождение и др.; реакции индивидуального адаптационного опыта, в физиологическом плане представляющие собой ненаследуемые благоприобретенные признаки индивида, закрепленные в тканевой и нервной памяти, в частности, такие свойства моторики, как сила, скорость, ловкость, координация движений, выносливость; индивидуальная иммунологическая резистентность.

Приведенные приспособительные реакции обеспечивают переход организма на новый уровень функционирования (рис. 1), который осуществляется благодаря энергетическим и пластическим ресурсам, накопленным

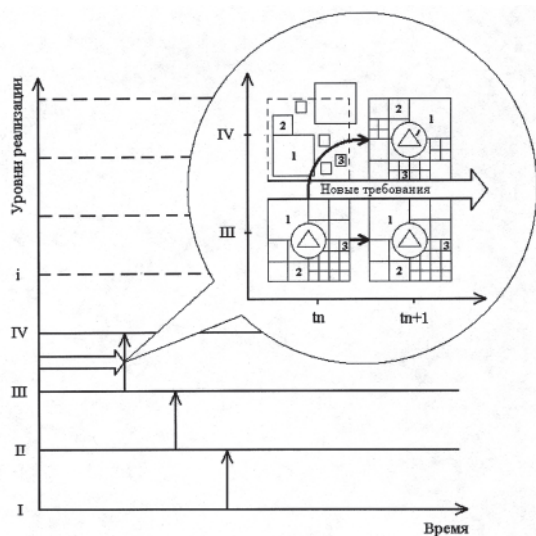


Рис. 1. Схема адаптационного перехода

в прошлом адаптационном опыте, через разрушение прежних полезных связей в ведущей биологической системе, которая ранее обеспечивала устойчивое состояние, путем образования новой доминирующей системы.

Эволюционный аспект формирования трудовой деятельности человека находится в непосредственной связи с физиологическими и психологическими основами его обучения.

«Золотой вес» мозга — 750 г, тот, при котором ребенок овладевает речью. Он соответствует весу мозга *Homo erectus*, жившему 1,5 млн. лет назад, строение гортани и позвоночника которого создали морфологические предпосылки для речевой функции. Учитывая тот факт, что речь — основа любой трудовой, учебной и игровой деятельности, представляется возможным объяснить видовую успешность *Homo erectus*, первым из гоминид расселившимся за пределами Африки и изготовившим идеальное для своей эпохи орудие труда — каменное рубило. Но есть очень важный нюанс: *Homo erectus* на протяжении 1,5 млн. лет своего существования не продвинулся в изготовлении орудий труда ни на один шаг. Он изготавливал рубило с поразительной, почти серийной точностью, как зверь свое убежище, а птица — гнездо. Медленно накапливались и быстро забывались бессистемные, отрывочные знания об окружающем мире, не выходящие за пределы известных форм умения и навыки. Отсутствие творчества как обязательного компонента и трудовой, и учебной деятельности свело с исторической арены и неандертальского человека (*Homo neanderthalensis*), остановившегося на изготовлении относительно простых орудий труда.

И только около 150 тыс. лет назад вследствие наложения по крайней мере двух эволюционных факторов — позитивной мутации, давшей толчок к резкому увеличению объема мозга, и морфофункциональной предрасположенности к труду, возник новый вид *Homo sapiens*, освоивший все виды трудовой деятельности, заселивший все континенты и вышедший за пределы биосферы. Основная причина этого — большой мозг, обеспечивающий способность личности к самосовершенствованию, а общества — к прогрессу. Возникло обучение, под которым в настоящее время мы понимаем организацию формирования знаний, умений и навыков.

Известно, что обучение должно соединять в себе три основных компонента: формирование системы знаний, умений, навыков; воспитание, сохранение и укрепление здоровья учащихся. В идеале конечным итогом реализации учебных программ должен быть высокопроизводительный труд всесторонне развитой здоровой личности. При этом с медицинской

точки зрения критерием уровня здоровья работающего должна быть его профессиональная устойчивость — возможность поддержания высокой работоспособности в течение заданного промежутка времени (от рабочей смены до всего периода трудовой деятельности), без развития профессионально обусловленных стойких донозологических состояний и тем более профессиональных болезней.

В чем же заключаются физиологические механизмы трудового обучения, формирования умения и навыков? Прежде всего в тренировке — универсальном явлении, лежащем в основе усовершенствования системы профессионально значимых качеств. На сегодня основными ее формами является обучающий труд в учебных мастерских и на базах производственной практики, а также игровая деятельность, связанная с имитацией труда и составляющая основу прикладной профессиональной физической подготовки.

В процессе обучения совершенствуются профессионально значимые психофизиологические функции — память, внимание. Тренируется опорно-двигательная система. Доводятся до профессионально востребуемого уровня моторные характеристики организма — ловкость, сила и точность движений, их координация. Путем выработки у учащихся навыков самодиагностики мы их учим регулировать расход энергетических и пластических ресурсов, тем самым формируется физическая выносливость и эмоциональная устойчивость.

Как при закаливании тренировка терморегуляции приводит к положительным эффектам в иммунной, вегетативной нервной и других системах, так при тренировке профессионально значимых функций совершенствуются системы вегетативного обеспечения деятельности. И наоборот, меры физического воспитания, направленные на тренировку сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем, систем терморегуляции и газообмена, способствуют повышению уровня реализации и устойчивости профессионально значимых функций.

В реализации учебных программ трудового обучения и профессионального отбора на ряд профессий особое внимание следует уделять конституциональным свойствам, которые представляют собой генетически предопределенные особенности конкретного человека. К ним относятся индивидуальный темп физического развития, типологические свойства ЦНС (сила и подвижность нервных процессов, характер корково-подкорковых взаимосвязей) [16], индивидуальные типологические свойства личности (вертированность, эмоциональность, возбудимость, тревожность) [17]. Эти интимные характеристики человека, как и его генетический код, являются индивидуальными

чертами личности и не зависят от тренирующего влияния и педагогического воздействия. Именно об этой и только об этой стороне личности известный генетик Д.Г. Добржанский писал: «Люди не равны еще до рождения».

И вместе с тем в структуре трудовой деятельности каждое из конституциональных свойств несет в себе положительное адаптационное начало и в определенных условиях может выступить как основа поведенческой компенсации тех или иных адаптационных ограничений.

Очевидно, что труд и здоровье работающего находятся в непосредственной связи.

Известно, что соответствие функциональных возможностей человека профессиональным требованиям определяет успешность его производственной деятельности. Данное утверждение неоднократно обосновывалось учеными-гигиенистами и подтверждалось практикой профессиональной ориентации и профессионального отбора молодежи на различные профессии народного хозяйства.

Многочисленными наблюдениями доказано, что соответствующий способностям работающего высокопроизводительный труд в сознательно выбранной профессии не только способствует положительному эмоциональному подкреплению деятельности, но и является обязательным условием сохранения и укрепления здоровья работающего.

Как показали наши исследования, в основе формирования стратегии производственной деятельности работающего и его здоровья лежат общие физиологические механизмы. Их биологическая цель — через последовательную смену физиологических состояний, за счет адаптационно-компенсаторных реакций саморегуляции достичь сохранения гомеостаза. При этом основой поддержания оптимального функционального состояния организма является нормальный физиологический цикл — «напряжение — утомление — восстановление», представляющий собой, пожалуй, самый универсальный механизм саморегуляции организмов различного уровня организации.

И этот же механизм лежит в основе физиологии трудовой деятельности, обуславливая уровень работоспособности и степень профессиональной устойчивости в заданные производственным циклом промежутки времени (сутки, неделя, месяц, год).

Любое внешнее воздействие (биологическое или социальное), по интенсивности выходящее за пределы видового и (или) индивидуального адаптационного опыта, запускает неспецифический механизм поддержания нормального физиологического цикла. Это упомянутая ранее система срочных, большей частью вегетативных, адаптационных реак-

ций, описанных Г. Селье [15] как общий адаптационный синдром.

В случае несоответствия достигнутого результата внешнесредовым требованиям происходит дезинтеграция существующей доминирующей системы, которая прежде обеспечивала устойчивое состояние организма.

Схема формирования адаптационных реакций организма представлена на рис. 2.

С помощью современных методов гигиенической (донозологической) диагностики мы

Во втором случае при неадекватности внешнего воздействия адаптационным возможностям организма наступает дезадаптация. В данном случае меры гигиенической коррекции могут быть ориентированы на вторичную профилактику, включавшую в себя восстанавливающие мероприятия и лечение заболевания.

Исходя из изложенного, одним из перспективных направлений развития гигиенической науки является не только разработка методологии донозологической диагностики,

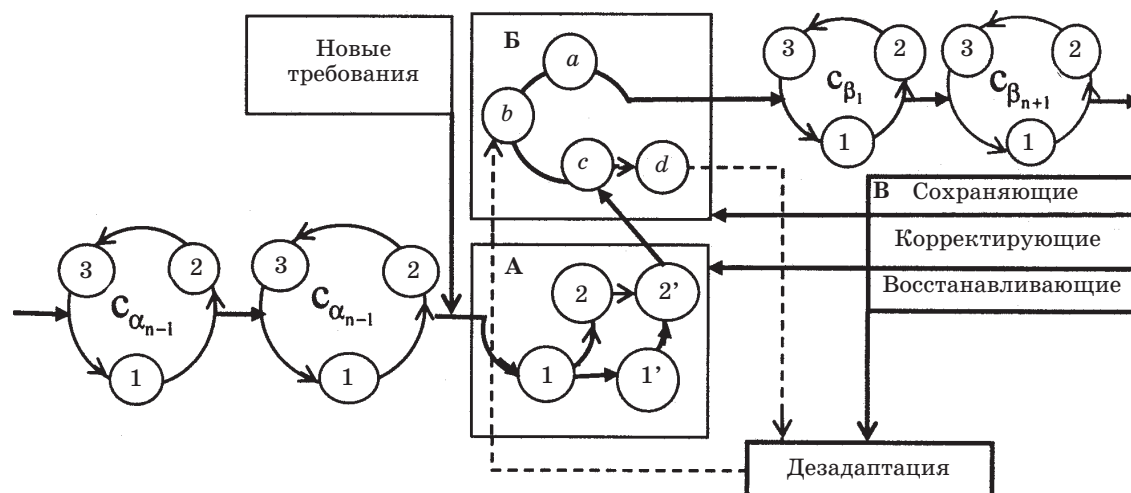


Рис. 2. Схема формирования адаптационных реакций организма и их гигиенической коррекции:  $C_{\alpha_{n-1}}, C_{\alpha_n}$  — фактические физиологические циклы организма;  $C_{\beta_1}, C_{\beta_{n+1}}$  — физиологические циклы в системе измененных внешнесредовых требований; 1, 2, 3 — элементы физиологического цикла (напряжение, утомление, восстановление); А — блок санкционирующих реакций организма; 1', 2' — реакции дезадаптации (перенапряжение, переутомление); Б — блок реакций интеграционной перестройки доминирующей функциональной системы организма; а — биологическая интеграция, б — реинтеграция, в — дезинтеграция, d — патологическая интеграция; В — блок управляющих действий

фиксируем перенапряжение и переутомление организма, представляющие собой явления, ставящие организм на грань нормы и патологии, входящие в симптоматику донозологического состояния [18].

Особенно явно обозначается роль общих механизмов трудовой деятельности и формирования здоровья в двух вариантах дальнейшего развития ситуации.

В первом случае благодаря актуализации функциональных возможностей организма (включая энергетические, пластические и регуляторные ресурсы), а также при возможной гигиенической коррекции с применением мер сохраняющего характера достигается реадaptация организма. В физиологическом плане вновь возникшая межсистемная интеграция выводит организм на новый уровень функционирования, адекватный новым требованиям. При этом в соответствии с принципом доминанты, разработанным А.А. Ухтомским [19], на основе системного структурного следа [20] формируется новая полезная система связей.

но и объективных критериев практической качественной и количественной оценки функционального состояния организма, находящегося на грани нормы и патологии.

Как же мы сегодня представляем систему формирования трудовой деятельности? В методическом плане ею является система деятельности, направленная на достижение конечного результата, а именно: образование социально значимого продукта труда, материального или духовного, составляющего существо прогресса человечества (рис. 3).

Она состоит из эволюционного базиса, объединяющего эволюционную предрасположенность гоминид к труду, морфофункциональных черт Homo sapiens, способствующих его прогрессу и универсальных адаптационных реакций, обеспечивших успех человечества и его выход на вершину эволюционной пирамиды. Она включает в себя биологические компоненты деятельности, то общее, архаичное, что объединяет нас с высшими животными: обмен веществ, физиологические системы

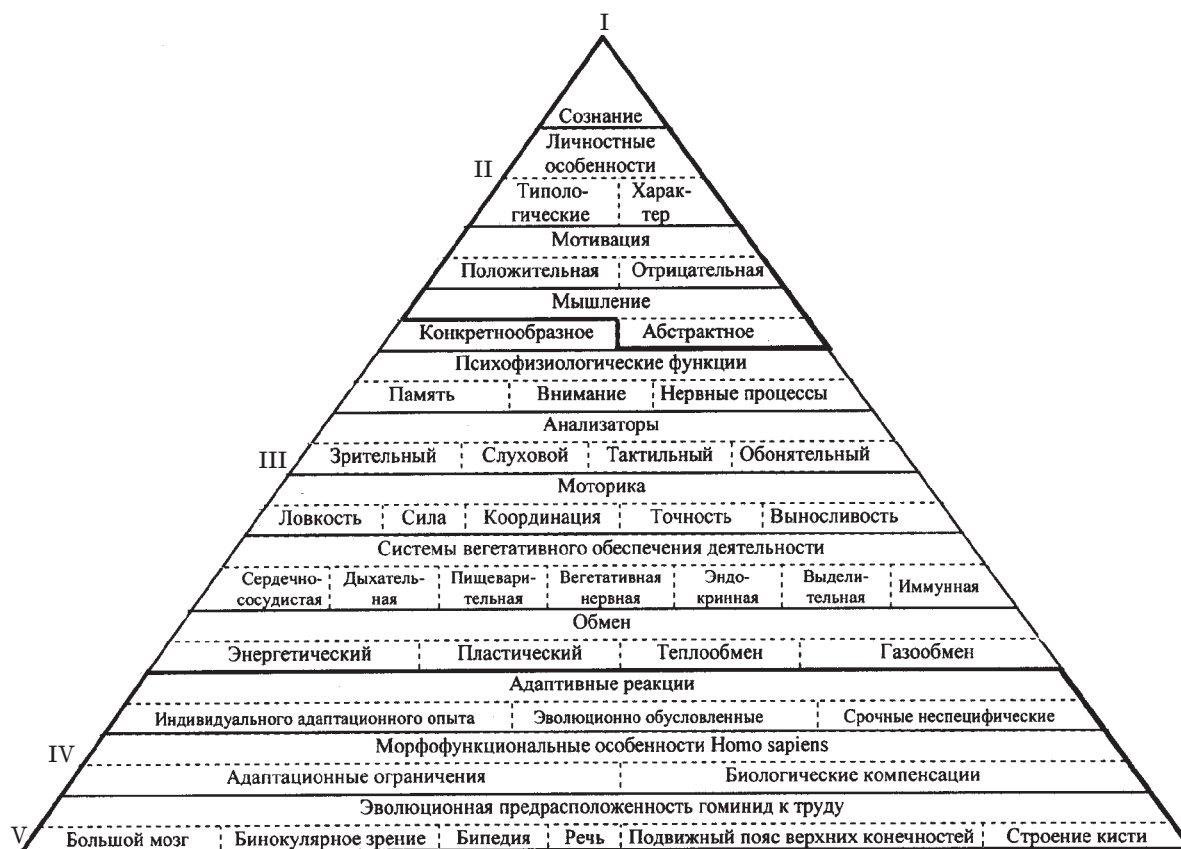


Рис. 3. Методологическая пирамида формирования трудовой деятельности: I — результат деятельности; II — социально обусловленные профессионально значимые качества; III — биологические компоненты деятельности; IV — эволюционный базис трудовой деятельности; V — система деятельности

жизнеобеспечения, моторику, анализаторы, высшие психофизиологические функции — память, внимание, типологические свойства нервной системы, конкретнообразное мышление. Следующий уровень охватывает то, что окончательно выделяет нас из животного мира: абстрактное мышление, позволяющее прогнозировать результат деятельности и составляющее основу творчества — процесса и состояния, не известного нашим эволюционным предшественникам и являющегося общей чертой всех видов жизнедеятельности человека (труд, обучение, игры); мотивацию к труду; личностные особенности индивидуума. И, наконец, на вершине методологической пирамиды — сознание, которое наряду с перечисленными социально обусловленными профессионально значимыми качествами формирует духовное начало человека.

#### Список литературы

1. Шадриков В.Д. Проблемы системогенеза профессиональной деятельности. М.: Наука, 1982. 185 с.
2. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975. 447 с.
3. Судаков К.В. Общая теория функциональных систем. М.: Медицина, 1984. 208 с.
4. Навакатикян А.О., Крыжановская В.В., Кальниш В.В. Физиология и гигиена умственного труда. К.: Здоров'я, 1987. 152 с.
5. Andrews P. Fossil evidence on human origins and dispersal. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., 1986: 419–428.

6. *Cann R.L., Stoneking M., Wilson A.C.* Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature* 1987; 325: 31–36.
7. *Cavalli-Sforza L.L.* Genes, Peoples and Languages. New York: North Point Press., 2000. 228 p.
8. *Cavalli-Sforza L.L., Cavalli-Sforza F.* The Great Human Diasporas. Helix Books. Addison Wesley Publ. Comp. Reading, Mass., 1995. 300 p.
9. *Knight A., Underhill P.A., Mortensen H.M. et al.* African Y chromosome and mtDNA divergence provides insights into the history of click languages. *Current Biology* 2003; 13: 464–473.
10. *Rosenberg N.A., Pritchard J.K., Weber J.L. et al.* Genetic structure of human populations. *Science* 2002; 298: 2381–2385.
11. *Животовский Л., Хусутдинов Э.* Генетическая история человечества. В мире науки 2003; 7: 82–91.
12. *Кундиев Ю.И., Навакатикян А.О., Кальниш В.В.* Современные проблемы комбинированного действия на организм производственных и социально-бытовых факторов. *Врач. дело* 1993; 5–6: 35–41.
13. *Матюхин В.А., Разумов А.Н.* Экологическая физиология человека и восстановительная медицина; Под ред. И.Н. Денисова. М.: ГЭОТАР-Мед, 1999. 336 с.
14. *Проданчук Н.Г., Мудрый И.В.* Эколого-гигиенические проблемы охраны окружающей среды и здоровья человека на современном этапе. *Довкілля та здоров'я* 2000; 4 (15): 2–5.
15. *Селье Г.* Очерки об адаптационном синдроме; Пер. с англ. М.: Медицина, 1960. 254 с.
16. *Карцев И.Д., Халдеева Л.Ф., Павлович К.Э.* Физиологические критерии профессиональной пригодности подростков к различным профессиям. М.: Медицина, 1977. 176 с.
17. *Кулагин Б.В.* Основы профессиональной психодиагностики. Л.: Медицина, 1984. 216 с.
18. *Воронцов М.П., Коробчанский В.А.* Гигиенические аспекты изучения и саногенетической коррекции донозологических состояний. *Довкілля та здоров'я* 2001; 4 (19): 18–22.
19. *Ухтомский А.А.* Доминанта. М., Л., 1966. 273 с.
20. *Меерсон Ф.З.* Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1982. 279 с.

#### ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТТЯ «ТРУДОВА ДІЯЛЬНІСТЬ» У ГІГІЄНІ (ФІЗІОЛОГО-ГІГІЄНІЧНІ ТА ЕВОЛЮЦІЙНІ АСПЕКТИ)

*В.О. Коробчанський*

Завдяки аналізу сучасних даних з фізіології, порівняльної анатомії, антропології та еволюційної генетики розглядаються три фундаментальних явища, які лежать в основі формування праці: еволюція праці, трудове навчання, загальні механізми формування праці та здоров'я. Пропонуються нові методичні підходи до гігієнічного аналізу та саногенетичної корекції трудової діяльності.

**Ключові слова:** гігієна праці, трудова діяльність, методологія, еволюція людини, здоров'я, адаптація.

#### DETERMINATION OF THE «LABOUR ACTIVITY» CONCEPTION IN HYGIENE (PHYSIOLOGICAL, HYGIENICAL AND EVOLUTIONARY ASPECTS)

*V. Korobchansky*

On the basis of analysis of the modern data of physiology, anatomy, anthropology and evolutionary genetics three fundamental notions forming labour are considering. There are evolution of labour, work study, general mechanisms of forming of labour and health. New methodical approaches for hygienical analysis and sanogenetical correction of labour activity are offered.

**Key words:** hygiene of labour, labour activity, methodology, human evolution, health, adaptation

*Поступила 14.01.04*

## ВОПРОСЫ ПРЕПОДАВАНИЯ

### ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В США III. ОБЩИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СТАНДАРТЫ

*Н. А. Клименко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Будучи автономными в создании образовательных программ, американские университеты разрабатывают и собственные профессиональные стандарты, которые, вместе с тем, должны соответствовать общим национальным представлениям, и это соответствие устанавливается при аккредитации.

Профессиональные, как и другие, стандарты вытекают из миссии, целей и задач университета и его колледжей. Медицинский колледж Университета Цинцинатти определяет свою миссию как «улучшение здоровья общества путем образования врачей и выработки новых знаний».

*Цели колледжа* включают в себя:

- привлечение и образование талантливых студентов-медиков в атмосфере открытий, что подготовит их к учебе в течение всей жизни, адаптации к изменениям в медицинской практике;

- создание среды, в которой ценятся и отмечаются превосходство колледжа над другими и поддержка усилий колледжа в достижении высшего рейтинга по качеству его учебных программ;

- обеспечение общего образования студентов, способного привести к общественной карьере;

- связь образовательных программ с развивающейся системой медицинской помощи, обеспечивающую соответствующую клиническую среду для подготовки врачей будущего;

- обучение студентов-медиков таким образом, чтобы обеспечить высокое качество и эффективность медицинской помощи;

- фокусирование научных исследований на тех областях, где институт может получить национальное признание превосходства, а преподаватели могут успешно конкурировать за внешние исследовательские гранты;

- привлечение выдающихся студентов к образованию со степенью в фундаментальных науках и обучение их в научной среде, способной подготовить к разнообразной карьере (медицинской и в фундаментальных науках);

- поощрение эрудиции всех членов колледжа;

- поощрение уважения к профессионализму и стремлению к отличию;

- поддержание эффективной связи между колледжем и университетом в целом, советом попечителей университета, законодательной властью штата и советом регентов штата с уважением к особой роли колледжа в медицинском образовании.

*Задачи колледжа* нацелены на обеспечение максимально возможной учебной среды для образования студентов-медиков с разным исходным уровнем и различными умениями. Ударение делается на:

- постоянной оценке, пересмотре и поддержке задач по медицинскому образованию;

- поддержке изменений учебного плана или инициатив по выполнению этих задач;

- признании и поддержке превосходства и лидерства в преподавании и научных исследованиях;

- способствовании тесному сотрудничеству преподавателей клинических и фундаментальных наук в обучении студентов-медиков и научных исследованиях.

Колледж ставит перед собой следующие задачи:

- соответствовать национальным стандартам аккредитации, установленным Связующей комиссией по медицинскому образованию (LCME)<sup>1</sup>;

- привлекать и подвергать вступительным экзаменам превосходных студентов, кто уже продемонстрировал способность к отличию в

<sup>1</sup> См. Клименко Н. А. Опыт изучения медицинского образования в США. II. Функции и структура медицинских учебных заведений. Медицина сегодня и завтра 2004; 1: 201–210.

строгой учебной программе и представил доказательств значительных учебных и личных достижений;

- обеспечивать образование, позволяющее выпускникам быть конкурентоспособными в национальном масштабе в программах резидентуры в избранной ими области;

- воспитывать умения разрешения проблем и критического мышления;

- удерживать и поддерживать наилучших преподавателей фундаментальных и клинических наук и обеспечивать непрерывное развитие педагогического мастерства и оценку этих преподавателей;

- поддерживать постоянную разработку новых и/или инновационных образовательных программ, особенно междисциплинарного (клинического и фундаментального) обучения;

- бороться за то, чтобы программы и поддерживающие их системы положительно влияли на разнообразие студентов, преподавателей и администрации по расе, полу и социальному происхождению;

- поддерживать и усиливать системы учебной, личной и финансовой поддержки, медицинского и совещательного обслуживания студентов в соответствии с возникающими потребностями;

- обеспечивать ответственное руководство студентами в их выборе последипломного обучения в соответствии с их способностями и потребностями медицинской помощи штата и страны;

- увеличивать количество обучаемых колледжем врачей, стремящихся к академической карьере;

- постоянно улучшать физические средства, поддерживающие привлечение студентов, функции по обучению и деятельность по делам студентов;

- обеспечивать централизованную поддержку постоянной оценки учебного плана и его изменений через Образовательную координационную комиссию;

- способствовать связям с базовыми больницами, чтобы обеспечивать тесную связь между кафедрами колледжа и врачами госпиталей в целях повышения качества обязательных и элективных курсов;

- поощрять деятельность студентов сверх учебного плана, направленную на нужды в медицинской помощи;

- сильно настаивать на превосходстве в эрудиции и исследованиях путем усиления учебной базы колледжа через постоянное развитие национально финансируемых конкурсных программ;

- предусматривать финансовую стабильность колледжа на случай уменьшенного финансирования;

- развивать стратегию, чтобы сделать колледж еще более значимым в региональном и национальном масштабах;

- развивать стратегию уверенности в том, что студенты, преподаватели, администраторы и штат осведомлены о миссии и целях колледжа.

По определению колледжа профессионализм в медицине состоит в такой позиции и поведении, которые ставят интересы пациента выше своих собственных. Он предполагает альтруизм, ответственность, стремление к совершенству, сознание долга и приверженность служению, честь и уважение к другим.

Преподавательский состав и администрация колледжа строго придерживаются того принципа, что медицинское образование и практика медицины являются привилегиями, а не гарантированными правами. Общество поручает врачу сохранение здоровья, диагностику и лечение болезни. Это доверие основывается на поддержании высоких стандартов чести, цельности и этического поведения практикующими врачами, преподавателями, студентами и другими представителями медицинской профессии.

Преподаватели и администрация ожидают, что каждый студент будет вести себя в соответствии с принятым профессиональным поведением, воспримет ответственность за свое поведение, будет учиться критически оценивать поведение и действия своих коллег и воспринимать ценные замечания других.

Цель преподавателей — путем наставничества и примера вдохновить каждого студента на поддержание наивысших стандартов чести, цельности и этического поведения и таким образом воспитывать уважение к специфическим этическим дилеммам, присущим клинической практике.

Чтобы облегчить этот процесс, колледж поддерживает ряд видов деятельности, предназначенных для повышения осведомленности студентов в приемлемом профессиональном поведении; в этой системе стержнем является Совет чести.

Совет чести был учрежден Комиссией по интеграции учебного плана, предтечей Образовательной координационной комиссии, чтобы служить насущной потребности: помогать студентам понять, почему профессиональное поведение важно, как помочь его развитию, и, если необходимо, рассматривать инциденты несоответствующего или неприемлемого поведения. Основная ответственность и упор Совета — всегда образовательный и мотивационный.

Совет состоит из пяти студентов и пяти преподавателей. Четыре студента представляют каждый их четырех курсов, а пятый, старшекурсник, является голосующим сопредсе-

дателем. Преподавателей назначает декан, один из них является неголосующим председателем. Таким образом, студенты составляют голосующее большинство; это уникально среди всех комиссий и советов колледжа.

*Виды деятельности, поддерживающие развитие профессионализма*

#### I. В учебном плане

Введение в клиническую практику<sup>1</sup> I:

Правовые и этические проблемы медицины

Опрос больного

Выяснение истории болезни

Сексуальность человека

Проблемы первой помощи

Введение в клиническую практику II:

Этика II. Обсуждение случаев

Обязательный курс первой помощи в семейной медицине:

Представление случаев в медицинской этике.

#### II. Элективные

Правовые и этические проблемы медицины — необязательные вечерние семинары для студентов и преподавателей

Планирование на III год обучения<sup>2</sup> — дискуссии в малых группах включают в себя проблемы профессионализма для второкурсников

Этические семинары для III курса

Клинический опыт в правовых и этических проблемах — элективный курс для IV года обучения

Семинары «Женщины в медицине»

Компьютерная база данных медицинской библиотеки по этическим проблемам.

#### III. Студенческие и другие

Совет чести

Способствует профессионализму через представление этических виньеток, участие в учебных и внеучебных комиссиях

Основное представительство — студенты

Рассмотрение/помощь в студенческих делах и проблемах

Ориентация на I год обучения<sup>3</sup>: презентации по этике и профессионализму

Декламация Клятвы Гипократа в День славы<sup>4</sup>.

Университет несет ответственность за поведение студентов, защищает свои интересы и способствует преследованию своих целей. *Студенческий кодекс поведения* делает ударение на обязанностях университета способствовать личной свободе, зрелости и ответственности студентов.

Ожидается, что студенты будут подчиняться законам — федеральным, штата и местным — и, кроме того, придерживаться правил и предписаний университета. Студенческий кодекс поведения устанавливает наперед те действия, которые составляют неприемлемое поведение для всех студентов университета. Все доказанные нарушения Студенческого кодекса поведения могут быть переданы на дисциплинарное слушание.

Университет также оставляет за собой право рассматривать любое действие, предпринятое гражданскими властями по отношению к студентам.

Университет придерживается концепции образовательной дисциплины. Если студент не опасен для университетского сообщества или повторение неправильного поведения маловероятно, университет будет прилагать усилия к исправлению студента с помощью санкций. В случае если студент демонстрирует нежелание подчиняться правилам поведения, он может быть отчислен из университета.

Дисциплинарные санкции включают в себя дисциплинарное (не академическое) отчисление, отстранение (на период не более года), дисциплинарное испытание (определенные неучебные ограничения или повышенные требования к студенту на конкретный период — ограничение на участие в спортивных соревнованиях между колледжами, внеучебных мероприятиях; периодические воспитательные встречи с назначенным лицом и т. д.), другие санкции (ограничение на право доступа к средствам общежития, разумный денежный штраф, денежное возмещение поврежденной или присвоенной собственности университета или кого-либо из членов университетского сообщества, дисциплинарное изменение комнаты общежития), выговор (официальное устное или письменное уведомление студента о том, что его поведение неприемлемо).

Вид дисциплинарной санкции определяется Советом чести на основании слушания в соответствии со строго определенной руководством для такого совета процедурой (рис. 1, 2).

Окончательное решение принимает декан.

Нарушения Кодекса А включают в себя: неправильное академическое поведение (обман, плагиат), нечестность, нарушение в период испытания, обструкция или вмешательство в университетскую деятельность, нарушение покоя и порядка, нанесение психической или физической травмы, любые дейст-

<sup>1</sup> Пропедевтика; преподается на I и II курсах.

<sup>2</sup> Специальный установочный цикл занятий для второкурсников перед началом занятий в клиниках (т. е. на III курсе).

<sup>3</sup> Специальный ориентационный цикл занятий для допущенных к учебе в колледже перед началом занятий на I курсе.

<sup>4</sup> Т. е. в день выпуска.

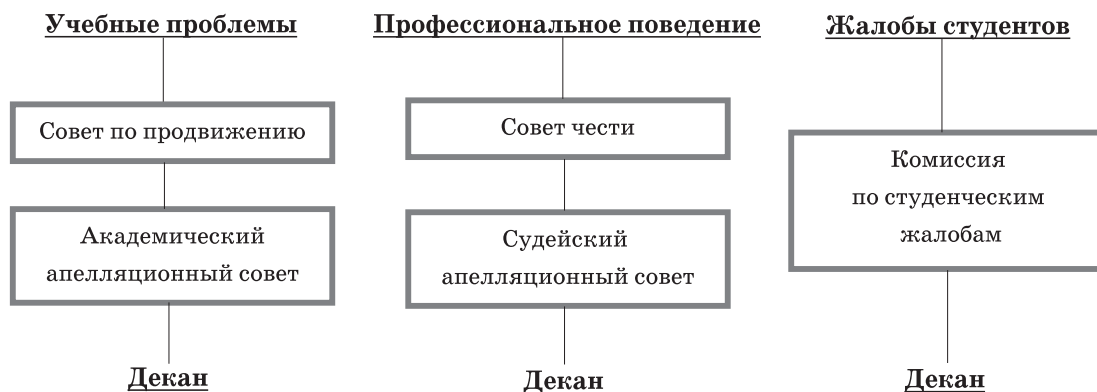


Рис. 1. Общий порядок рассмотрения вопросов по учебным и профессиональным стандартам

вия в этом направлении или создающие риск травмы, угроза; дискриминация на любой основе, повреждение университетской собственности, кража (собственности или услуг, включая компьютерное время и т. п.), обладание краденной собственностью, насильственное или без разрешения проникновение или захват собственности или территории, ложное сообщение об опасности, использование без разрешения или повреждение оборудования безопасности, владение опасными орудиями, производство, распространение, продажа, предложение или владение ядами или наркотиками, нарушение уголовного права, помощь или подстрекательство к нарушению Кодекса А.

Нарушения Кодекса В включают в себя: незаконное использование собственности или услуг, нарушение покоя и порядка, несостоятельность в исполнении указаний университетских должностных лиц, полиции или любых других представителей правопорядка, находящихся при исполнении их обязанностей, или в идентификации своей личности; незаконное использование ключей от помещений университета, злоупотребления в сфере идентификации личности, обладание марихуаной, незаконное владение или употребление алкогольных напитков, нарушение правил, относящихся к общежитиям и местам питания, помощь или подстрекательство к нарушению Кодекса В.

Ассоциацией американских медицинских колледжей (ААМС) принят специальный «Договор между преподавателями и учащимися в медицине». ААМС как раз и исходит из того, что подготовка к медицинской карьере требует не только усвоения большого объема знаний и множества специальных умений, но и укрепления тех добродетелей, которые определяют отношения доктор/пациент и поддерживают медицинскую профессию как нравственное предприятие. Договор служит и как поручительство, и как напоминание препода-

вателям и учащимся о том, что их поведение в выполнении их взаимных обязанностей является средством, через которое профессия внедряет ее этические ценности.

Руководящими принципами отношений между преподавателями и учащимися Договор определяет долг, честность и уважение. Преподаватели обязаны не только передавать знания и умения, требующиеся для представления современных стандартов медицинской помощи, но также укоренять ценности и отношения, требуемые для сохранения социального подряда медицинской профессии через поколения. Учебная среда, способствующая сообщению профессиональных ценностей, должна быть пронизана честностью. Студенты получают постоянные уроки профессионализма путем наблюдения и подражания тем, кто проявляет подлинные профессиональные ценности и отношения. Фундаментальным по отношению к медицинской этике является уважение к каждому индивидууму. Взаимное уважение между учащимися как новыми членами медицинской профессии и их преподавателями как опытными и почитаемыми профессионалами существенно для воспитания этой этики. Учитывая сущностно иерархическую природу отношения преподаватель/учащийся, преподаватели несут особую ответственность за уважительное обращение со студентами и резидентами.

Обязательства преподавательского состава следующие:

- делать все возможное, чтобы все компоненты образовательной программы для студентов и резидентов были высокого качества;
- как наставники для коллег-студентов и резидентов поддерживать высокие профессиональные стандарты во всех взаимодействиях с пациентами, коллегами и штатом;
- уважать всех студентов и резидентов как личности независимо от пола, расы, национального происхождения, вероисповедания или половой ориентации; быть нетерпимыми

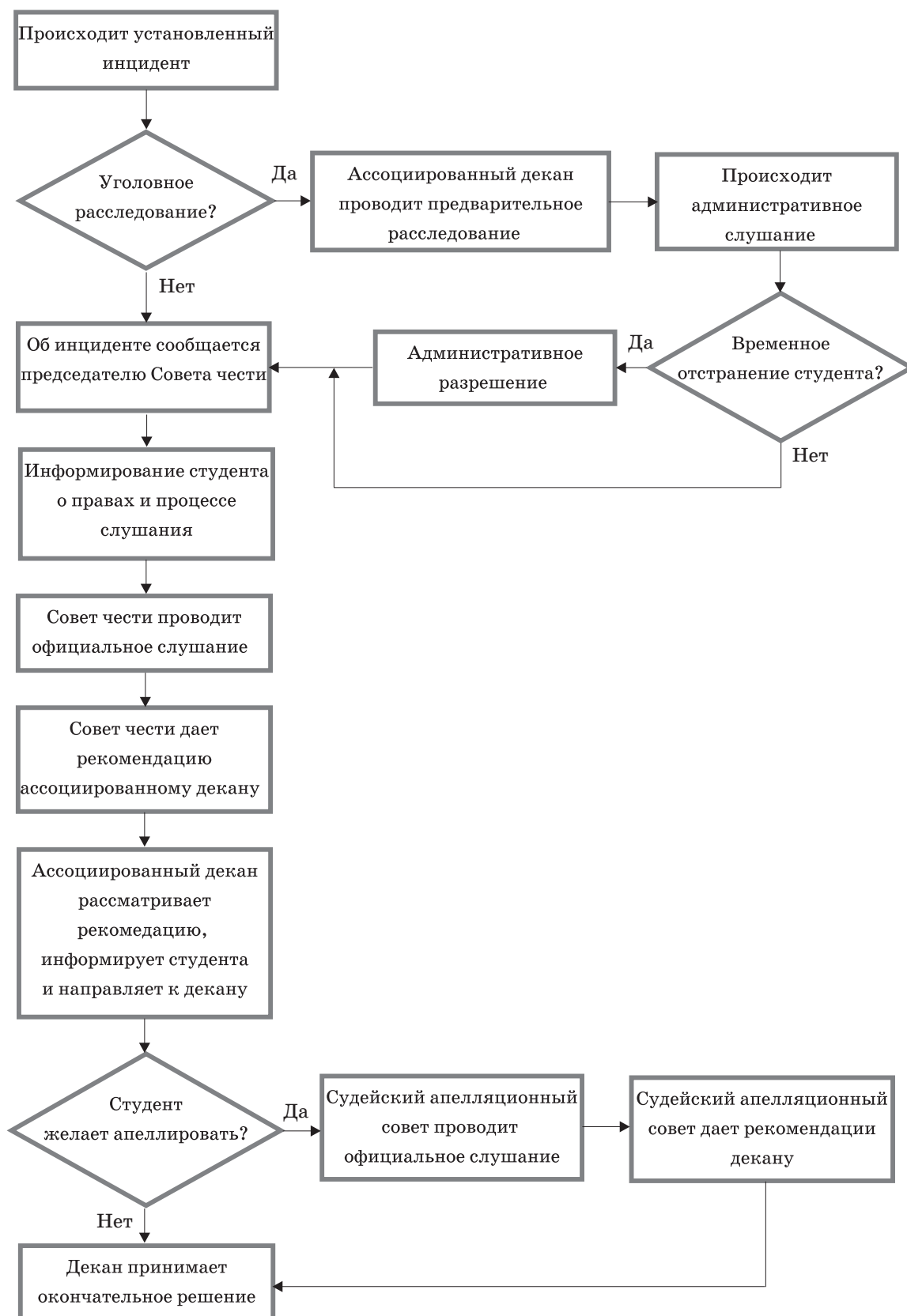


Рис. 2. Последовательность рассмотрения нарушений поведения

к любому, кто проявляет неуважение или предубежденное отношение к любому студенту или резиденту;

- обеспечивать, чтобы студенты и резиденты имели достаточно времени для выполнения личных и семейных обязанностей, участия в развлекательных мероприятиях и адекватного отдыха; замерять и при необходимости сокращать время, требующееся для выполнения образовательных задач; обеспечивать благополучие студентов и резидентов;

- для интеллектуального и личностного развития студентов и резидентов прославлять проявления профессионального отношения и поведения, как и достижения в учебе;

- быть нетерпимыми к любым злоупотреблениям и эксплуатации студентов и резидентов;

- поощрять любого студента или резидента, испытывающего плохое обращение или являющегося свидетелем непрофессионального поведения, к немедленному сообщению о фактах соответствующему преподавателю или штату; рассматривать все такие сообщения

как конфиденциальные и быть нетерпимыми к ответным мерам и мести любого рода.

Обязательства студентов и резидентов таковы:

- делать все возможное для приобретения знаний, умений, отношения и поведения, требующихся для выполнения всех образовательных задач, установленных преподавателями;

- вырабатывать профессиональные добродетели правдивости, сострадания, честности, верности и благонадежности;

- уважать всех преподавателей, студентов и резидентов как личности независимо от пола, расы, национального происхождения, вероисповедания или половой ориентации;

- как врачи в процессе обучения воспринимать высочайшие стандарты медицинской профессии и вести себя соответственно во всех взаимодействиях с пациентами, коллегами и штатом;

- став врачами, помогать студентам и резидентам в освоении их профессиональных обязанностей.

## Авторам журнала

### Требования к оформлению статей

1. Журнал принимает к публикации оригинальные и обзорные статьи по различным проблемам клинической и экспериментальной медицины.

2. Объем оригинальной статьи — не менее 5 и до 10 страниц текста, обзорных — до 12, кратких сообщений — до 3 страниц.

3. Статья подается в редакцию в двух распечатанных экземплярах и на дискете в виде текстового файла.

4. Текстовый файл на дискете должен иметь формат редактора Word или .rtf. Имя файла (латинскими буквами) должно соответствовать фамилии первого автора. Весь материал статьи должен содержаться в одном файле.

5. Текст статьи должен быть распечатан шрифтом Times New Roman (или другим), кегль 14, межстрочный интервал — полуторный. Одна страница распечатанного текста должна вмещать 60–65 знаков в строке, 28–30 строк на странице.

6. Рукопись подписывается всеми авторами.

7. На титульном листе работы должна находиться отметка руководителя учреждения, в котором выполнена работа, о разрешении на публикацию (заверяется печатью). К статье прилагаются официальное направление от руководителя учреждения и экспертное заключение (о соответствии «Положению про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування» (Київ, 1992).

8. Оригинальные статьи пишутся по следующей схеме:

Название статьи  
 Авторы (И.О. Фамилия)  
 Университет (институт, академия)  
 Вступление (заголовком не выделяется)  
 Материал и методы исследований  
 Результаты исследований  
 Обсуждение результатов исследований  
 Выводы

Список литературы (в порядке упоминания в тексте; если авторов более четырех — указываются три фамилии, а потом «и др.», если четыре — то все четыре фамилии; обязательно дается название журнальной статьи)

Резюме с названием и фамилией автора, а также ключевые слова обязательно на **трех** языках — украинском, русском, английском.

9. Статья может быть написана на украинском или русском языке.

10. Текст статьи может быть иллюстрирован таблицами, графиками, схемами, диаграммами любой степени сложности, фотографиями микропрепаратов. Таблицы должны иметь вертикальную ориентацию и создаваться с помощью мастера таблиц (опция «Таблица — вставить таблицу» редактора Word), заголовок и номер (если их не менее двух). Формулы создаются с помощью редактора формул MS Equation, графики и диаграммы — с помощью MS Graph, MS Excel). Фотографии и другие растровые изображения представлять в оригинале и/или отдельными файлами TIFF, Photoshop EPS с разрешением не менее 300 dpi.

11. Текст статьи и все относящиеся к статье материалы должны быть тщательно выверены; цитаты, таблицы, иллюстрации, формулы, сведения о дозировках должны быть завизированы авторами на полях.

12. Дополнительно авторам необходимо сообщить о себе следующие сведения: фамилию, имя, отчество, место работы, должность, научную степень, ученое звание, тему выполненной (выполняемой) научной работы, домашний адрес и контактные телефоны, e-mail (распечатываются на отдельном листе и вносятся в файл).

Все статьи, представленные в редакцию, проходят редактирование и рецензирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и корректировать текст статьи в части, не затрагивающей содержания работы. При необходимости статья может быть возвращена авторам для доработки или ответов на возникшие вопросы.

Журнал не принимает материалы, ранее опубликованные или поданные для публикации в другие печатные издания.

Адрес редакции: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4, ХГМУ, учебно-лабораторный корпус, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, к. 48.

Тел.: (0572) 70-77-300.

